

ERITRODERMA AKIBAT REAKSI OBAT ALLOPURINOL**Pradissa Avia Emeraldal¹Dwiana Savitri²**

General Practitioner, Departement of Dermatovenereology, dr.Moch.Ansari Saleh General Hospital Banjarmasin, South Borneo Indonesia¹, Dermatovenerelologist, Departement of Dermatovenereology, dr.Moch.Ansari Saleh General² Hospital Banjarmasin, South Borneo Indonesia

*Corresponding Author : emeraldapradissa@gmail.com

ABSTRACT

Erythroderma is a condition of generalized erythema and scaling of the skin. More than 90% of the body surface area are involved in this condition accompanied by a various degree of scaling. This is potentially life-threatening and has been associated with DRESS syndrome.^{1,3} The aim of this case report is to discuss the allopurinol drug reaction as aetiology of erythroderma, its clinical manifestations and management of therapy. We report a case of a 55-year-old female patient who had a generalized erythema, pruritus, malaise and edema of her face since 7 days before admitted. She had history diabetes mellitus type 2, and was in oral allopurinol treatment for last 2 weeks. Extensive generalized erythematous plaques and hyperkeratotic scales were observed in the face, neck, chest, arms, legs, back, and gluteal. Laboratory workup revealed peripheral blood eosinophilia, mild hypoalbuminemia, hyperglycemia, and elevated liver enzyme level. She was hospitalized and got treatment with dermatologist and internist. Erythroderma is an emergency case in dermatovenereology and in severe case it needs therapy and hospitalization to avoid complication. Management of erythroderma include discontinuing of any potential causative drug, maintaining skin moisture and integrity, adequate hydration and nutrition, maintaining electrolyte balance, and antibiotics for secondary infection. Patient with drug-induced erythroderma with internal organ involvement has been associated with DRESS syndrome and needs further observation in cardiac, liver, and kidney status. Allopurinol is potential drug which can trigger erythroderma. Erythroderma is a life-threatening disease especially in severe case. It is important to increase awareness in allopurinol medication and need a careful assessment and treatment to avoid complication.

Keywords: *allopurinol, DRESS, drug reaction, erythroderma*

ABSTRAK

Eritroderma adalah suatu kondisi eritema yang terjadi pada seluruh tubuh disertai dengan pengelupasan lapisan kulit. Lebih dari 90% area permukaan tubuh terlibat dalam kondisi ini disertai dengan berbagai derajat pengelupasan. Hal ini berpotensi mengancam jiwa dan telah dikaitkan dengan sindrom DRESS. Laporan kasus ini bertujuan untuk membahas tentang reaksi obat allopurinol sebagai salah satu etiologi eritroderma, manifestasi klinis dan tata laksanaanya. Kami melaporkan kasus pasien wanita berusia 55 tahun yang mengalami eritema generalisata, pruritus, malaise dan edema pada wajahnya sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat diabetes mellitus tipe 2, dan dalam pengobatan allopurinol oral selama 2 minggu terakhir. Plak eritematosa umum yang luas dan sisik hiperkeratosis didapatkan di wajah, leher, dada, lengan, kaki, punggung, dan pantat. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan eosinofilia, hypoalbuminemia ringan, hiperglikemia, dan peningkatan kadar enzim liver. Pasien dirawat di rumah sakit dan mendapat perawatan dari spesialis Dermatovenereologi dan Spesialis Penyakit Dalam. Eritroderma merupakan kasus emergensi di bidang kulit dan memerlukan terapi dan perawatan di rumah sakit pada kasus berat untuk menghindari komplikasi. Prinsip manajemen eritroderma terdiri dari penghentian segala pengobatan yang berpotensi sebagai penyebab, menjaga kelembaban dan integritas kulit, hidrasi dan pemberian nutrisi yang adekuat, menjaga keseimbangan elektrolit, dan antibiotik untuk infeksi sekunder. Pasien eritroderma akibat reaksi obat yang memiliki keterlibatan organ dalam dikaitkan dengan sindrom DRESS dan memerlukan observasi pada status jantung, ginjal, dan liver. Allopurinol merupakan obat yang berpotensi menyebabkan eritroderma. Eritroderma merupakan penyakit yang dapat mengancam jiwa terutama bila kondisi berat dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Maka dari itu, penting untuk meningkatkan kewaspadaan

penggunaan allopurinol dan memahami diagnosis serta tata laksana eritroderma yang tepat untuk menghindari komplikasi.

Kata Kunci: allopurinol, eritroderma, DRESS, reaksi obat

PENDAHULUAN

Eritroderma disebut juga sebagai dermatitis eksfoliativa, adalah sindrom inflamasi kulit yang ditandai dengan eritema dan deskuamasi kulit yang meliputi $\geq 90\%$ dari luas permukaan tubuh. Angka kejadian eritroderma di dunia cukup bervariasi. Sebuah studi retrospektif dari China melaporkan bahwa 13 dari setiap 100.000 pasien dermatologi adalah eritroderma. Sementara itu, studi retrospektif dari Portugal melaporkan insiden eritroderma adalah 9,4 kasus/tahun. Rasio antara pria dan wanita yang terdiagnosis eritroderma adalah 2:2 (Cuellar-Barboza A, 2018)

Eritroderma terbagi menjadi primer dan sekunder. Eritroderma primer adalah kondisi bila penyebabnya tidak diketahui. Sedangkan eritroderma sekunder adalah kondisi yang disebabkan oleh penyakit tertentu. Onset dari eritroderma berkaitan dengan etiologi yang mendasarinya, yang dalam banyak kasus adalah penyakit kulit, hipersensitivitas terhadap obat-obatan, penyakit sistemik yang terkait dengan eritema kulit, dan penyakit keganasan (Miyashiro, 2020)

Penyakit ini berpotensi mengancam jiwa karena mengganggu fungsi kulit, oleh karena itu pasien eritroderma memerlukan rawat inap, pemantauan ketat, dan tindak lanjut. Menentukan penyebab eritroderma penting dalam memilih pengobatan yang tepat (Hoxha, 2020) Menurut studi yang dilakukan oleh Avandi *et al.*, penyebab eritroderma yang paling banyak adalah akibat reaksi obat (67,3%), idiopatik (11,1%), psoriasis (6,9%), dermatitis (10,1%), limfoma sel T (0,09%), dan faktor lain (3,7%) yang berkaitan dengan pitiriasis rubra pilaris, pemfigus foliaseus, dan lupus eritomatosa sub-akut (Avandi, 2022). Botella-Estrades *et al* meyakini bahwa pasien dengan eritroderma yang tidak diketahui penyebabnya berhubungan dengan tiga kelompok, yaitu; dermatitis atopi, eritroderma yang berhubungan dengan pengobatan tertentu dimana pasien tidak ingat riwayat pemberian obat tersebut, dan pasien dengan keganasan, terutama *Cutaneous T-Cell Lymphoma* (CTCL) (Botella, 1994).

Manifestasi klinis dari eritroderma dapat terlihat dari keluhan awal berupa pruritus, kelemahan, dan menggigil (akibat dari kehilangan fungsi termoregulasi tubuh) pada pasien. Eritroderma dapat menyebabkan rangkaian komplikasi metabolik maupun fisiologi, termasuk ketidakseimbangan cairan dan elektrolit, gagal jantung akibat curah jantung yang meningkat, sindrom gangguan pernafasan akut, dan infeksi sekunder. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi klinis dan prognosis penyakit adalah usia pasien, etiologi penyakit, penyakit penyerta, kecepatan onset dari eritroderma, dan inisiasi terapi dini (Mistry, 2015).

Terapi suportif saat kondisi akut dan diagnosis dini sangat penting untuk menentukan penyebab utama dan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas eritroderma (Mistry, 2015). Berdasarkan hal tersebut, laporan kasus ini bertujuan untuk memaparkan gambaran penyakit eritroderma yang disebabkan oleh reaksi obat terutama allopurinol, sebagai obat yang penggunaannya cukup sering di kalangan kelompok lanjut usia. Manfaat dari laporan kasus ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap penyakit eritroderma yang disebabkan oleh reaksi obat allopurinol.

Kasus

Seorang wanita berumur 55 tahun datang ke IGD RSUD dr. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin dengan bercak kemerahan yang gatal disertai sisik yang muncul sejak 7 hari sebelum masuk rumah sakit dan semakin meluas hingga ke seluruh tubuh. Keluhan juga disertai demam, lemas dan tidak nafsu makan. Pasien mengaku wajah pasien juga mulai terlihat membengkak. Pasien memiliki riwayat mengkonsumsi obat allopurinol dari puskesmas sejak

2 minggu yang lalu untuk mengobati keluhan peningkatan asam urat yang dialaminya. Selain itu, pasien memiliki riwayat diabetes melitus tipe 2 yang terdiagnosis sejak 6 bulan yang lalu dengan obat rutin metformin 3x500 mg dan glimepiride 1x2mg.

Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah pasien 108/77 mmHg, nadi 105 kali/menit, laju pernafasan 24 kali/menit, suhu badan 38,5 C, dan saturasi oksigen 99% tanpa suplementasi oksigen. Pada pemeriksaan fisik didapatkan eritema generalisata dengan sisik hiperkeratotik yang meluas pada daerah wajah, leher, dada, perut, kedua lengan, kedua kaki, dan punggung. Gambaran lesi dapat dilihat pada gambar 1. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia (Hb= 10,9 g/dl), eosinofilia (eosinofil = 10,8%), hipoalbuminemia ringan (albumin= 3,4 g/dl), transaminitis (SGPT= 51 u/L), dan hiperglikemia (GDS= 450 mg/dl dan GD2PP= 165 mg/dl). Pada pemeriksaan rontgen thorax tidak ditemukan kelainan. Pasien kemudian dirawat inap oleh bagian Dermatovenereologi dan rawat bersama dengan Penyakit Dalam untuk stabilisasi gula darah pasien. Pengobatan allopurinol dihentikan. Pemeriksaan biopsi kulit tidak dilakukan karena keterbatasan sarana.



Gambar 1. Eritema dengan sisik dan tampak mengelupas beberapa bagian pada regio facies (A), thoracolumbal (B), dan eritema multiple dengan bentuk dan ukuran bervariasi pada ekstremitas bawah (C), dan ekstremitas atas (D)

Selama perawatan di rumah sakit, pasien mendapatkan terapi dengan IVFD Ringer Laktat 2300 cc/24 jam, *wet dressing* lesi menggunakan larutan NaCl 0,9% dua kali sehari, injeksi deksametasone 3x2,5 mg intravena, injeksi ranitidine 2x25 mg intravena, injeksi cefotaxime 3x1 gr intravena, salep desoksimesetason 0,25% dicampur dengan minyak zaitun dioleskan seluruh tubuh 2x1 (selain daerah wajah), dan hidrokortison 2,5% cream dicampur dengan minyak zaitun dioleskan untuk daerah wajah 2x1, per oral cetirizine 1x10 mg, dan per oral VIP albumin 1x1 tablet. Sementara itu dari bagian interna pasien mendapatkan terapi insulin detemir 10 unit pada malam hari, dan insulin aspart 3x14 unit secara *subcutaneous*. Setelah perawatan selama 10 hari, eritema dan sisik hiperkeratotik pada tubuh pasien perlahan berkurang dan membaik seperti dapat dilihat pada gambar 2. Kadar gula darah pasien berhasil dikembalikan ke kadar normal. Pasien kemudian dipulangkan dengan obat pulang metilprednisolon 3x4 mg dan cefixime 2x200 mg kemudian dijadwalkan untuk kontrol ke poliklinik Dermatovenereologi dan Penyakit Dalam seminggu kemudian.



PEMBAHASAN

Pada anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien didapatkan adanya eritema generalisata disertai dengan skuama hiperkeratotik pada wajah, dada, perut, punggung, kedua kaki, dan kedua tangan pasien. Pasien juga mengeluhkan tubuh terasa lemas dan demam dengan pemeriksaan suhu awal didapatkan 38,5 C. Proses terjadinya eritroderma bergantung pada penyebab yang mendasarinya. Secara umum eritroderma terjadi akibat interaksi kompleks antara sitokin dan *intercellular adhesion molecule*. *Interleukin-1*(IL-1), *Interleukin-2* (IL-2), *Interleukin-8* (IL-8), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM- 1), *tumor necrosis factor* dan *interferon gamma* semuanya terlibat dalam patogenesis eritroderma. Interaksi antara sitokin ini menghasilkan peningkatan laju mitosis sel epidermis. Peningkatan laju mitosis ini memperpendek waktu transit sel melalui epidermis, sehingga mengakibatkan pengelupasan kulit. Akibatnya, terdapat keratinisasi yang tidak lengkap dari sisik yang terkelupas. Sisik ini mengandung bahan seperti asam nukleat, asam amino, dan protein (Cuellar, 2018). Jumlah sisik yang hilang pada pasien dengan eritroderma bervariasi berdasarkan tingkat keparahan dan kondisi yang mendasarinya (Htay, 2017). Hipoalbuminemia pada pasien berkaitan dengan proses kehilangan protein melalui deskuamasi lapisan kulit dan peningkatan volume plasma sehingga menyebabkan hemodilusi dan edema (Ozuguz, 2014).

Suhu tubuh yang meningkat saat pasien datang ke fasilitas kesehatan merupakan gejala yang dapat ditemukan pada 34,5% pasien. Peningkatan suhu tubuh merupakan akibat dari rusaknya fungsi pelindung kulit sehingga mempermudah terjadinya infeksi bakteri. Infeksi sekunder akibat bakteri dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi termoregulasi kulit, sehingga dapat mempengaruhi suhu tubuh menjadi hiperpireksia (Hoxha, 2020).

Pada kasus ini pasien memiliki riwayat konsumsi obat allopurinol yang merupakan salah satu obat yang paling sering diresepkan pada pasien gout arthritis dan berpotensi menyebabkan eritroderma. Paparan terhadap obat yang diduga sebagai penyebab dapat bertahan 2 minggu hingga beberapa bulan sebelum reaksi muncul. Pada kasus ini pasien mengkonsumsi obat selama 2 minggu sebelum muncul keluhan (Sharma, 2013).

Pada pasien tidak ditemukan adanya hepatomegali, splenomegali, limfadenopati, maupun kelainan jantung. Pemeriksaan laboratorium didapatkan eosinofilia (eosinofil = 10,8%), hipoalbuminemia ringan (albumin= 3,4 g/dl), dan transaminitis (SGPT= 51 u/L). Kadar kreatinin serum dalam batas normal (0,8 mg/dl). Cuellar-Barboza et al. menyatakan bahwa eosinofilia dan peningkatan enzim liver merupakan ciri khas dari eritroderma akibat reaksi obat, hal ini sesuai dengan kondisi pasien yang ditunjang dengan data riwayat pasien mengkonsumsi allopurinol (Cuellar, 2018). Gejala lain yang perlu diobservasi pada pasien eritroderma akibat reaksi obat dengan eosinofilia adalah demam, edema wajah, hepatitis, miokarditis, dan nefritis.6 (Mistry, 2015). Kumpulan dari gejala ini disebut sebagai *Drug-induced hypersensitivity syndrome* (DiHS) atau *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS). DiHS/DRESS adalah kumpulan gejala yang dapat membahayakan jiwa, terjadi akibat pemberian obat dalam dosis terapi, dengan manifestasi klinis berupa demam, erupsi eritematosa, kelainan hematologi yaitu eosinofilia, neutrofilia, trombotosis, dan terdapat keterlibatan organ dalam (paling sering ditandai dengan kadar enzim liver yang tidak normal), dan limfadenopati (Shiohara, 2017).

Patogenesis terjadinya sindrom DRESS belum diketahui secara pasti. Berbagai faktor seperti imunologi, farmakologi, dan genetik diduga berpengaruh. Sel T yang spesifik terhadap reaksi obat memiliki peran penting pada sindrom DRESS. Fungsi sel T yang berbeda dapat dikaitkan dengan gambaran klinis yang berbeda dari alergi obat. Sel T yang spesifik untuk obat tertentu dapat menginduksi dan merangsang pelepasan sitokin dan kemokin yang berbeda. Pada lesi kulit terlihat adanya *Interferon-g* dan IL-5. Peningkatan IL-5 merupakan faktor yang berperan pada pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi dari eosinofil. Pada reaksi ini biasanya

terdapat peningkatan dari eosinofil. Selain itu, diduga adanya keterlibatan ko-infeksi virus yakni reaktivasi dari HHV6 juga mendasari sindroma ini. Terdapat hubungan genetik antara *Human Leukocyte Antigen* (HLA) dan hipersensitivitas obat. Individu dengan *HLA haplotype* merupakan predisposisi sindrom DRESS (Vanini, 2010).

Diagnosa DRESS dapat dinilai menggunakan sistem skoring RegiSCAR (Tabel 1.). Pada kasus ini didapatkan skor regiSCAR sebesar 2 (demam dengan suhu 38,5 C; eosinofilia 10,8%; erupsi eritematosa $\geq 50\%$ luas permukaan tubuh) yang masuk dalam kategori *possible case* (Jobarteh, 2020).

Tabel 1. Sistem Skoring RegiSCAR untuk Diagnosis DRESS/DiHS13

Kriteria	Tidak Ada	Ada	Tidak Diketahui
Demam ($\geq 38,5$ o C)	-1	0	
Limfadenopati (≥ 2 tempat; >1 cm)	0	1	
Limfosit atipikal	0	1	
Eosinofilia			
- 0,7-1,499 x 10 ⁹ /L – atau – 10-19,9%	0	1	
- $\geq 1,5$ x 10 ⁹ /L – atau - $\geq 20\%$	0	2	
Keterlibatan kulit			
- Erupsi kulit yang meluas $>50\%$ LPT	0	1	0
- Minimal terdapat 2: edema, infiltrasi, purpura, skuama	-1	1	0
- Hasil biopsy mengarah DRESS	-1	0	0
Keterlibatan Organ Internal	0		0
- 1		1	
- 2 atau lebih		2	
Sembuh dalam ≥ 15 hari	-1	0	-1
Kesembuhan dengan hasil negatif pada minimal 3 dari; (1) ANA; (2) kultur darah; (3) serologi HAV/HBV/HCV; dan (4) serologi Klamidia dan Mikoplasma	0	1	0
Interpretasi Skor:			
- <2 : no case			
- 2-3: possible case			
- 4-5: probable case			
- >5: definite case			

ANA = *antinuclear antibodies*; LPT = Luas Permukaan Tubuh; DiHS = *Drug-induced hypersensitivity syndrome*; DRESS = *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; HAV = *hepatitis A virus*; HBV = *hepatitis B virus*; HCV; *hepatitis C virus*; RegiSCAR = *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*

Eritroderma merupakan kasus emergensi di bidang dermatovenereologi dan memerlukan terapi dan perawatan di rumah sakit pada kasus berat untuk menghindari komplikasi. Prinsip tata laksana eritroderma akibat reaksi obat terdiri dari penghentian segala pengobatan yang berpotensi sebagai penyebab, menjaga kelembaban dan integritas kulit, hidrasi dan pemberian nutrisi yang adekuat, menjaga keseimbangan elektrolit, dan antibiotik untuk infeksi sekunder (Harper, 2018). Menjaga suhu lingkungan sangat penting karena pasien dengan kondisi ini mengalami kehilangan fungsi homeostatis tubuh yang mencegah pendinginan atau panas berlebih. Kehilangan panas berlebih dapat menyebabkan peningkatan laju metabolisme basal dan metabolisme kompensator. Hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan penguapan cairan sehingga pasien eritroderma sering mengalami dehidrasi. Maka dari itu, terapi cairan sangat penting diberikan sebagai tata laksana awal (Anggraini, 2021). Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi cairan IVFD Ringer Laktat 2300cc/24 jam.

Fungsi pelindung kulit dapat ditingkatkan dengan kompres menggunakan cairan koloid dan kompres basah pada beberapa permukaan tubuh sekaligus bersama dengan krim emolien dan krim pelembab yang mengandung kortikosteroid topikal. Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi dari bagian dermatovenereologi yaitu *wet dressing* lesi menggunakan larutan NaCl 0,9% dua kali sehari desoksimesone 0,25% cream dicampur dengan minyak zaitun dioleskan seluruh tubuh 2x1 (selain daerah wajah), dan hidrokortison 2,5% cream dicampur dengan minyak zaitun dioleskan untuk daerah wajah.

Steroid oral dan terapi metilprednisolon 1 mg/ kgBB/hari atau agen yang sebanding lainnya dapat memberikan perbaikan efektif pada pasien eritroderma. Pemberian steroid sistemik sebaiknya dalam pengawasan yang ketat, karena adanya efek dari retensi cairan, kemungkinan timbulnya infeksi sekunder, diabetes, dan meningkatkan tekanan darah, akan tetapi pada kasus berat dan menetap dapat dipertimbangkan untuk tetap diberikan. Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi injeksi deksametasone 3x2,5 mg intravena.(Maharani, 2017).

Antihistamin dapat diberikan untuk efek sedasi dan antipruritus sehingga dapat mengurangi risiko pasien memanipulasi lesi (Miranti, 2024). Infeksi sekunder dapat terjadi pada pasien eritroderma akibat kondisi kehilangan fungsi pelindung kulit dan kehilangan sejumlah protein sehingga antibiotik spektrum luas diperlukan dalam tata laksana eritroderma. Pada kasus ini pasien mendapatkan terapi injeksi cefotaxime 3x1 gr.

Eritroderma memiliki tingkat kematian yang signifikan yang dilaporkan dalam beberapa penelitian. Khaled et al. melaporkan tingkat kematian 1,3 per 1.000 pasien per tahun. Kasus eritroderma itu sendiri merupakan predisposisi komplikasi lain, terutama infeksi berat dan juga komplikasi tromboemboli yang dapat menyebabkan kematian. Angka kematian yang tercatat karena eritroderma atau penyebab dasarnya bervariasi dari 18% hingga 64%. (Khaled, 2010).

Prognosis eritroderma akibat reaksi obat lebih baik dibandingkan dengan eritroderma akibat penyakit lain namun pasien dengan sindrom DRESS memerlukan pemantauan status jantung, ginjal, dan hepar. (Miranti, 2024). Pasien dengan *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) memerlukan waktu lebih lama untuk penyembuhan yaitu beberapa minggu hingga beberapa bulan dengan terdapat kemungkinan kambuh.

KESIMPULAN

Allopurinol merupakan obat yang berpotensi menyebabkan eritroderma. Eritroderma merupakan penyakit yang dapat mengancam jiwa terutama bila kondisi berat dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Eritroderma akibat reaksi obat erat kaitannya dengan sindrom DRESS yang memerlukan observasi lanjut terhadap keterlibatan organ internal. Maka dari itu, penting untuk meningkatkan kewaspadaan penggunaan allopurinol dan memahami diagnosis serta tata laksana eritroderma yang tepat untuk menghindari komplikasi dan mencegah kekambuhan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih tim ucapkan pada semua pihak yang telah berkontribusi dalam menyelesaikan penelitian ini, semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan kedepan

DAFTAR PUSTAKA

Cuellar-Barboza A, Ocampo-Candiani J, Herz-Ruelas M. A practical approach to the diagnosis and treatment of adult erythroderma. *Actas Dermosifiliogr.* 2018

- Miyashiro D, Sanches, J.A. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep.* 2020; 10: 9774
- Hoxha S, Fida M, Malaj R, *et al.* Erythroderma: A manifestation of cutaneous and systemic diseases. *EMJ Allergy Immunol.* 2020
- Avandi B, Ghahartans M, Kashkooli NM, Ahramiyanpour N, Parvizi MM. Epidemiological and clinical features of hospitalized erythroderma patients: a cross-sectional study. *Iranian Journal of Dermatology.* 2022; 25(1): 60-65
- Botella-Estradas R, Sanmartin O, Oeiver , *et al.* Erythroderma – a clinical pathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1503– 1507
- Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Advances in Skin and Wound Care.* 2015; 28(5)
- Htay MNN, Myint WW, Lwin H, *et al.* Allopurinol causing generalized exfoliative dermatitis: a case report. *International Journal of basic & Clinical Pharmacology.* 2017 Jul; 6(7): 1816-1819
- Ozuguz P, Kacar D, Ozuguz U, *et al.* Erythroderma secondary to glicazide: a case report. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014: 1-3
- Harper-Kirksey, K. Erythroderma. *Life-Threatening Rashes.* 2018; 265–277
- Sharma G, Govil DC. Allopurinol induced erythroderma. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45: 627-8
- Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis, and management. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2017; 16(2): 139-147
- Vanini A, Hutomo M. Manifestasi klinis sindroma DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin.* 2010; 22(1)
- Jobarteh R, Peng YE, Soni A, Gelber AC, O'Rourke PD. Generalized erythroderma with fever. *The American Journal of Medicine.* 2020; 133(7)
- Anggraini DR, Pasaribu SD. Laporan Kasus: Pria 60 tahun dengan Eritroderma et causa Dermatitis Seboroik. *Majalah Kedokteran UKI.* 2021; 37(1)
- Maharani S, Setyaningrum T. Profil pasien eritroderma. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2017; 29(1)
- Miranti U, Misturiansyah NI, Nuridah AL, Amien MI, Yoga RR. Diagnosis dan tata laksana eritroderma. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2024; 51(6)
- Khaled A, Sellami A, Fazaa B, Kharfi M, Zeglaoui F, Kamoun MR . Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):781-8