Medika Kartika

LAPORAN KASUS

STEVENS JOHNSON SYNDROME DISEBABKAN OLEH *DRUG ERUPTION* OBAT ANALGETIK

Florence Meliawaty[1], Wivda Putriani[2]
[1]Bagian Bedah Mulut dan Maksilofasial, Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, [2]Mahasiswa Program Profesi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Unjani
e-mail: florencemeliawaty@gmail.com

ABSTRAK

Stevens Johnson Syndrome adalah satu bentuk reaksi obat pada kulit yang parah, yang ditandai dengan demam dan luka mukokutan yang berlanjut menjadi nekrosis dan epidermis terkelupas. Laporan kasus ini merupakan tipe observasi di ruangan perawatan rumah sakit, yang disebabkan penggunaan asam mefenamat setelah ekstraksi gigi. Reaksi obat yang parah seperti *Stevens Johnson Syndrome* dapat berpotensi mengancam jiwa yang memerlukan perawatan ekstra.

Kata kunci : *Stevens Johnson Syndrome,* reaksi obat, ekstraksi gigi

ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome is one of the severe forms of cutaneous adverse drug reactions, which is characterized by fever and mucocutaneous lesions leading to necrosis and sloughing of the epidermis. This is an observational type of case report which we observed in hospital on ward, a case of mefenamic acid induced Stevens Johnson Syndrome after tooth extraction. Severe hypersensitivity reaction like Stevens Johnson Syndrome can be potentially life threatening which needs the additional treatment.

***Key words** : Stevens Johnson Syndrome, drug reaction, tooth extraction*

PENDAHULUAN

Stevens Johnson Syndrome (SJS) merupakan kumpulan gejala penyakit akut dan berat, hipersensitivitas mediasi kompleks imun yang kompleks, terdiri dari erupsi kulit, kelainan mukosa, dan lesi pada mata.[1,2] *Stevens Johnson Syndrome* berupa lesi target dengan bentuk tidak teratur, disertai makula, vesikel, bulla, dan purpura yang tersebar luas pada rangka tubuh, terjadi pengelupasan epidermis kurang lebih 10% dari area permukaan tubuh, serta melibatkan membran mukosa dari 2 organ atau lebih.[3] *Stevens Johnson Syndrome* pertama kali ditemukan pada tahun 1922 oleh dua orang dokter, yaitu dr. Albert Mason Stevens dan dr. Frank Chambliss Johnson pada dua pasien anak laki-laki namun belum diketahui penyebabnya.[4]

Insidensi kasus *Stevens Johnson Syndrome* terjadi antara 1,2 sampai 6 juta kasus per tahun. Insidensi naik seiring dengan pertambahan usia dan lebih tinggi pada pasien dengan *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* atau *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (*AIDS*).[5,6] *Stevens Johnson Syndrome* dapat menyebabkan kematian dengan rata-rata tingkat kematian antara 30 sampai 100% tergantung dari umur dan kesehatan pasien, menyerang pada anak-anak dan dewasa, jarang dijumpai pada anak-anak berusia 3 tahun ke bawah.[2]

Penyebab pasti dari *Stevens Johnson Syndrome* saat ini belum diketahui, namun ditemukan beberapa hal sebagai pemicu seperti obat-obatan atau infeksi virus. *Stevens Johnson Syndrome* biasanya muncul tidak lama setelah pemberian obat suntik atau oral dan besarnya kerusakan yang ditimbulkan tergantung reaksi tubuh pasien.[7]

LAPORAN KASUS

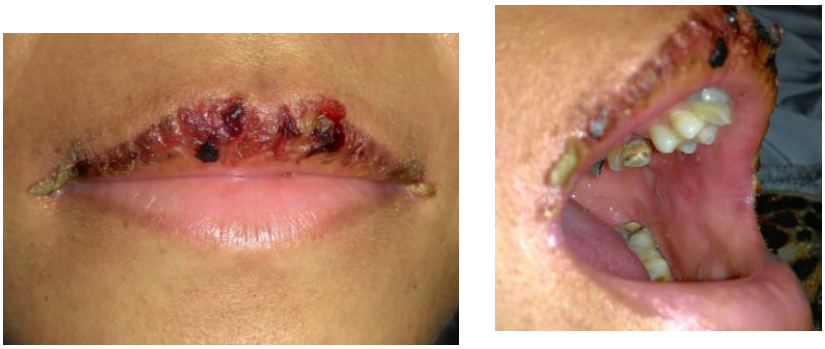
Seorang pasien perempuan berusia 34 tahun datang ke UGD Rumah Sakit Dustira dengan keluhan demam, kulit mengelupas dan terdapat benjolan-benjolan yang berisi cairan dan rasa gatal pada leher, punggung, lengan kiri bawah, perut, kaki dan selangkangan. Enam hari sebelumnya pasien dilakukan pencabutan gigi kiri belakang atas di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Unjani, kemudian diberikan resep obat amoksisilin, asam mefenamat, deksametason. Awal mula pasien mengatakan timbul ruam-ruam merah dan bibir menjadi perih, kemudian pasien mengunjungi dokter spesialis kulit kelamin dan menolak untuk dilakukan perawatan, sehingga pasien diberi obat. 3 hari kemudian ruam berubah menjadi benjolan-benjolan berisi air dan bibir menjadi kering menghitam serta vagina terasa gatal dan sakit bila tersentuh. Enam hari kemudian muncul keluhan kulit mengelupas dan timbulnya benjolan-benjolan yang berisi cairan dan rasa

gatal pada leher, punggung, lengan kiri bawah, perut, kaki dan selangkangan. Pasien diketahui memiliki riwayat alergi obat-obatan, tetapi tidak mengetahui nama obat tersebut.

Pemeriksaan fisik pada dada, punggung terdapat *bulla*, eritema. Abdomen dan ekstemitas regio *antebrachia* sinistra terdapat *bulla*. Pemeriksaan bibir terdapat krusta kehitaman pada sepanjang bibir atas dan bibir bagian bawah kering. Mukosa bukal terlihat lesi ulser dangkal ditutupi pseudomembran berwarna putih dengan batas eritema. (Gambar 1)

Gambar 1 Dada, punggung, abdomen, antebrachia kiri, bibir, mukosa bukal

Pasien dirawat inap, dilakukan perawatan dengan pemasangan infus intra vena ringer laktat, dexametason injeksi 5 mg 2 kali sehari, Cetirizine injeksi 10 mg 1 kali sehari, Ranitidine injeksi 30 mg 2 kali sehari, Kenalog 0,1% *in orabase*, pengompresan *bulla* yang pecah dengan NaCl 0,9%. Perawatan hari ketiga bulla mengempes dan mengering, lesi pada mukosa bukal sinistra berkurang, krusta pada bibir bagian atas masih ada. (Gambar 2)



Gambar 2 Krusta pada bibir, lesi mukosa bukal sinistra berkurang

Pasien dirawat selama 7 hari, diberikan obat rawat jalan metilprednisolon 6 mg, Cetirizine 10 mg, Ranitidine 150 mg, Betametason oint 0,1% 5 mg selama 5 hari.

PEMBAHASAN

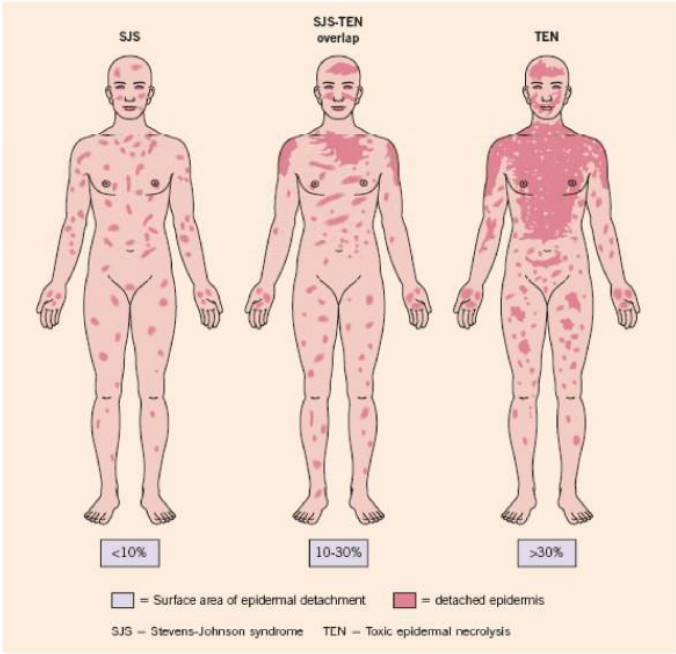
Stevens Johnson Syndrome (SJS) dapat dikelompokan menjadi 3 berdasarkan luas kerusakan area permukaan tubuh, yaitu :[2,5,6]

1. *Stevens Johnson Syndrome* : bentuk minor dari *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)*, kerusakan area permukaan tubuh kurang dari 10%
2. *Stevens Johnson Syndrome*/ *Toxic Epidermal Necrolysis overlap* : kerusakan area permukaan tubuh antara 10 – 30%
3. *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)*: kerusakan area permukaan tubuh lebih dari 30%

Stevens Johnson Syndrome dan TEN mempunyai spektrum yang sama dengan *erythema multiforme (EM)*. Kondisi mukokutan ini memiliki persamaan pada gambaran klinis dengan *Stevens Johnson Syndrome* /TEN tetapi memiliki beberapa perbedaan yang jelas, seperti yang dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 3.

Tabel 1 Perbedaan Gambaran Klinis EM dan SJS/TEN[2]

Karakteristik	**EM**	**SJS**	**SJS/TEN-*overlap***	**TEN**
% Kerusakan area permukaan tubuh	< 10%	< 10%	10- 30%	> 30%
Berefek pada ≥ 1 membran mukosa	> 70%	> 90%	> 90%	> 90%
Bintik-bintik	tidak	ya	ya	ya
Target yang lazim terkena	meningkat	rata	rata	rata
Mortalitas	jarang	10%	30%	50%
Penyebab yang sering timbul	Infeksi	obat	obat	obat
Rekurensi	30%	tidak	tidak	tidak
Gejala sisa	jarang	sering	sering	sering



Gambar 3 Perbedaan tingkat keparahan penyakit[2]

Etiologi SJS bersifat multifaktorial, sedangkan etiologi belum diketahui secara pasti. Faktor yang diduga sebagai etiologi SJS adalah 50% ditimbulkan oleh reaksi alergi obat secara sistemik, sisanya berkaitan dengan infeksi bakteri, virus, jamur, protozoa, neoplasma, reaksi pascavaksinasi, terapi radiasi, alergi makanan, bahan-bahan kimia dan penyakit kolagen. Beberapa kelompok obat yang dikenal sebagai pemicu

umum SJS seperti sulfonamid antibakteri, antikonvulsan, dan obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) diikuti oleh antimalaria, allopurinol, tuberculostatics, dan jamu. [7,8]

Etiologi SJS dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu :[2,6,7]

1. Infeksi[2,6,7]

Infeksi yang dapat menimbulkan SJS dapat berupa infeksi virus dan bakteri. Penyakit virus yang dapat menyebabkan SJS termasuk:

a. *Herpes Simplex Virus* (*HSV*)
b. AIDS
c. Infeksi virus coxsackie
d. Influenza
e. Hepatitis
f. Mumps

Pada anak-anak, virus Epstein-Barr dan enterovirus dapat menyebabkan SJS. Lebih dari setengah pasien dengan SJS dilaporkan mengalami infeksi saluran pernafasan atas. Bakteri yang dapat menyebabkan SJS, yaitu :

a. Grup A beta-hemolytic streptococci
b. Difteri
c. Brucellosis
d. Lymphogranuloma venereum
e. Mycobacterium
f. Mycoplasma pneumonia
g. Rickettsial infection
h. Tularemia
i. Thypoid

2. Obat-Obatan[2,6,7]

Antibiotik paling sering menyebabkan SJS, diikuti analgetik, obat flu dan batuk, NSAID, *psychoepileptics*, dan obat-obatan anti asam urat. Antibiotik yang sering menimbulkan SJS yaitu golongan penisilin dan obat-obatan sulfat, dan ciprofloxacin. Obat-obatan antikonvulsan yaitu: phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine (trileptal), valproic acid, lamotrigine, dan barbiturates. Obat-obatan antiretroviral yaitu : nevirapine dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*. NSAIDs yaitu : devirat salisilat, pirazolon, metamizol, metamphiron, dan paracetamol. Obat-obatan lain yaitu :

a. Allopurinol
b. Mirtazapine
c. TNF alpha antagonis (contoh : infliximab, etanercept, adalimumab)
d. Cocaine
e. Sertraline
f. Pantoprazob
g. Tramadol

3. Faktor Genetik[2]

Pembawa antigen leukosit dapat meningkatkan kemungkinan timbulnya SJS. Alel HLA berhubungan dengan peningkatan timbulnya SJS dengan eksposur pada obat-obatan yang spesifik. HLA yang mungkin menyebabkan SJS adalah :

a. HLA-B*1502
b. HLA-B*44
c. HLA-A29
d. HLA-B12
e. HLA-DR7

f. HLA-A2
g. HLA-B*5801
h. HLA-A*0206
i. HLA-DQB1*0601

HLA-B*5801 berkaitan dengan obat allopurinol. HLA-A29, HLA-B12, dan HLA-DR7 berkaitan dengan obat sulfonamide. HLA-B12 dan HLA-A2 berkaitan dengan obat-obatan NSAID. HLA-A*0206 dan HLA-DQB1*0601 berkaitan dengan obat-obatan penyakit mata.

SJS merupakan jenis reaksi hipersensitivitas obat yang tertunda, dengan masa laten yang khas antara 4 sampai 28 harus dan kasus yang jarang terjadi selama 8 minggu setelah inisiasi obat.[9] Obat-obatan dengan berat molekul rendah dan sering berfungsi sebagai antigen asing yang diakui oleh reseptor sel T (TCRs) untuk mengaktifkan respon imun adaptif. Dalam beberapa kasus, obat berinteraksi langsung dengan TCRs yang terlibat dalam menyajikan molekul HLA *antigent presenting cell (APC)*. Model ini dikenal sebagai konsep *p-i* (interaksi farmakologis obat dengan reseptor imun).[9]

Penyebab timbulnya SSJ pada pasien ini adalah akibat reaksi alergi obat NSAIDs, yaitu asam mefenamat dimana ikatan HLA-B12 dan HLA-A2 dengan obat dan TCRs mengaktifkan CD8+ dan sel NK sehingga menyebabkan apoptosis keratinosit yang menyebabkan timbulnya bula, eritema, krusta, dan pseudomembran.

Perawatan yang dilakukan selama pasien dirawat inap adalah berupa pemberian kortikosteroid dexametason secara injeksi karena mempunyai efek antiinflamasi dan imunoregulator. Selain itu, pasien juga diberi antihistamin, yaitu cetirizine secara injeksi untuk mengurangi reaksi alergi disertai pemberian obat penurun asam lambung ranitidine karena pasien memiliki riwayat gastritis. Untuk penanganan bula, pasien dikompres dengan NaCl 0.9% dan diberi salep betametason 0,1%. untuk krusta di bibir dan lesi pseudomembran di mukosa bukal kiri, pasien dikompres dengan NaCl 0,9% untuk mengurangi kering pada bibir dan diolesi kenalog 0,1% pada bibir dan mukosa bukal kiri. Pasien juga diberi tambahan infus untuk menjaga keseimbangan metabolisme dan cairan tubuh pasien.

KESIMPULAN

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, diagnosis untuk kasus ini adalah *Stevens Johnson Syndrome*. Penyebab SJS pada kasus ini adalah penggunaan obat analgetik yaitu asam mefenamat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar RS. Sindrom stevens johnson. Saripati penyakit kulit. 2nd edition. Jakarta: EGC; 2004. p. 141-2.
2. Anne S, Kosanam S, Prasanthi L. Steven johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review. International Journal of Pharmacological Research 2014 : 4(4) : 158-65.
3. Sharma VK, Sethuraman GG. Adverse cutaneous reaction to drugs; an overview. J Postgard Med. 1996 ; 42((1)).
4. Adithan C. Stevens-johnson syndrome. In: Drug alert. JIPMER. 2006 ; 2(1).
5. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective Analysis of Corticosteroid Treatment in stevens-johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years in vajira hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. Hindawi Publishing Corporation Dermatology Research and Practice 2014 : p.1-5
6. Siew KT, Yong KT. Profile and pattern of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in singapore: Treatment outcomes. Acta Derm Venereol 2012; 92: 62–66
7. Suprohaita MA, Wardhani WI, Setiowulan W. Erupsi alergi obat. Kapita Selekta Kedokteran Edisi ketiga Jilid 2. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Media Aesculapius; 2000
8. Smelik M. Stevens-johnson syndrome: a case study. arch dis child 2005 53: 247
9. Djuanda A, Hamzah M. Sindrom stevens johnson. In : Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 5th ed. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. p. 163-6
10. Labreze. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and stevens-johnson syndrome. arch dis child 2005 : 83: 347-52
11. Dodiuk RP, Chung WH, Allanore LV, Shear NH. Stevens–johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. American Journal of Clinical Dermatology. 2015;16(6):475-93