

Case Report

***Stevens Johnson Syndrome - Toxic Epidermal Necrolysis Overlap* Sebuah Laporan Kasus di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama**

Helmina Robiyatul Umami^a

^a Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Korespondensi: helminaamy@gmail.com

Abstrak

Stevens johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis (SJS-TEN) overlap adalah penyakit akibat reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis yang luas mengenai permukaan epidermis dan epitel mukosa kulit. Reaksi akut pada SJS-TEN terjadi karena sensitisasi dari sel T dan merupakan reaksi hipersensitif tipe IV yang mulai muncul dalam 48 – 72 jam setelah paparan dan merupakan salah satu kegawatdaruratan yang berpotensi mengancam jiwa. Pasien dengan SJS-TEN dapat datang ke fasilitas kesehatan tingkat mana saja, termasuk fasilitas kesehatan tingkat pertama dan dalam kondisi gejala awal maupun lanjut serta keparahan yang berbeda-beda sehingga memerlukan tindakan yang tepat dan cepat.

Kata kunci: Steven johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, fasilitas kesehatan tingkat pertama

Abstract

Stevens johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis (SJS-TEN) overlap is a disease caused by an acute mucocutaneous reaction characterized by extensive necrosis of the epidermis and skin mucosa. Acute reactions in SJS-TEN occur due to sensitization of T cells and type IV hypersensitivity reactions begin to appear within 48 - 72 hours after exposure and are one of the life-threatening disease. Patients with SJS-TEN can come to any level of health facilities, including primary-level health facilities and in conditions of early stage or advance stage and varying severity that require appropriate and fast action.

Key words: Steven johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, primary health care

PENDAHULUAN

Stevens johnson syndrome (SJS) dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN) merupakan kegawatdaruratan dalam dermatologi yang ditandai adanya nekrolisis yang menyebar mengenai permukaan kulit tubuh. Perbedaan mendasar antara SJS dan TEN adalah presentase permukaan tubuh yang terkena. Pada SJS, permukaan tubuh yang terkena adalah <10% dari permukaan tubuh, SJS-TEN mengenai 10-30% permukaan tubuh dan TEN mempengaruhi >30% luas permukaan tubuh¹. Kejadian SJS-TEN sangat jarang. Walaupun kejadian keseluruhan SJS-TEN masih belum jelas, sebuah studi di United Kingdom menunjukkan angka kejadian SJS-TEN adalah 5,76 kasus/ satu juta orang. Berlawanan dengan kejadian yang rendah, tingkat kematian SJS-TEN cukup tinggi yaitu pada SJS sebesar 19,4-29% dan TEN sebesar 14,8 - 48%². Faktor yang diketahui berperan dalam etiologi terjadinya SJS-TEN adalah reaksi terhadap obat-obatan. Reaksi tersebut bersifat akut dan merupakan reaksi hipersensitifitas tipe IV.

KASUS

Seorang wanita usia 47 tahun datang ke instalasi gawat darurat klinik fasilitas tingkat pertama pada tanggal 31 oktober 2022. Pasien datang dengan keluhan muncul sariawan yang berjumlah lebih dari tiga terasa nyeri di mulut dan muncul bercak kemerahan di kedua tangan dan Sebagian badan. Keluhan diawali dengan demam tiga hari yang lalu. Ketika demam, pasien mengkonsumsi paracetamol 500 mg 3 kali sehari. Kemudian dalam waktu 12 jam muncul sariawan dan kemerahan di badan.

Keluhan serupa sebelumnya disangkal. Pasien memiliki riwayat tumor payudara dan telah menjalani operasi pada tanggal 14 oktober 2022 dan dinyatakan jinak. Riwayat Hipertensi dan Diabetes Mellitus disangkal. Riwayat alergi disangkal. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien nampak lemas. Kesadaran compos mentis. Tekanan darah : 120/80 mmHg, nadi : 85 kali per menit, laju pernafasan : 20 kali per menit, suhu : 36,5°C. Pada pemeriksaan generalis kepala, leher, thorax, abdomen dan ekstremitas dalam batas normal.

Pada pemeriksaan status dermatologis didapatkan purpura dan plak eritematosa yang muncul di regio thorax dan ekstremitas. Pada mulut ditemukan stomatitis. Kemudian dalam 24 jam perawatan, purpura dan plak eritematosa menyebar ke seluruh tubuh secara simetris diikuti munculnya krusta hemmorage pada bibir, vesikel eritematosa, bula eritematosa, dengan batas irreguler dan multiple ukuran 0,5 – 2 cm pada regio fascialis, labialis, regio coli, regio thorax, serta ekstremitas atas dan bawah. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin : 13,9 ; leukosit : 8.200 ; trombosit : 321.000 ; Hct : 43,6%.

Pada hari pertama pasien diberikan rehidrasi berupa infus ringer laktat, injeksi cefotaxim 1gr/ 12 jam dan injeksi dexametason 5mg/ 8 jam, makanan tinggi kalori tinggi protein. Dalam 24 jam bersamaan dengan terapi, erupsi berkembang mengenai >10% tubuh pasien dan pasien segera dirujuk ke fasilitas tingkat lanjut.

PEMBAHASAN

SJS-TEN dapat terjadi pada semua usia, namun resiko meningkat pada usia yang lebih tua dari 65 tahun¹. Dalam studi yang dilakukan di Indonesia, diketahui usia rata-rata pada penderita SJS-TEN adalah usia 26 tahun dan kejadian pada wanita lebih banyak ditemukan daripada pria. Obat-obatan yang diketahui menyebabkan SJS-TEN adalah analgesik-antipiretik (13,40%), antibiotik (11,76%), obat anti tuberkulosis (9,80%), obat anti HIV, dan obat anti inflamasi non steroid (5,23%)³. Patogenesis terjadinya SJS-TEN memang belum jelas, namun diketahui adanya kelainan mediasi dari sel T. Sel T aktif karena ikatan obat-obatan terhadap reseptor sel T yang membentuk *antigen-presenting cells* (APCs). Ada tiga hipotesis terbaru mengenai aktivasi sel T. Hipotesis pertama adalah model hapten/pro hapten. Obat atau metabolit obat berupa antigen hapten membentuk kompleks dengan *human leucocyte antigen* (HLA) di APC dan dikenali oleh reseptor sel T sehingga menstimulasi aktivasi sel T spesifik terhadap obat tersebut. Namun beberapa obat berikatan langsung secara non kovalen dengan HLA dan reseptor sel T. Hal tersebut dijelaskan dalam hipotesis kedua, yaitu konsep interaksi farmakologi. Carbamazepine, lamotrigine, sulfamethoxazole dan celecoxib diketahui secara langsung berikatan dengan HLA dan reseptor sel T secara non kovalen. Hipotesis ketiga adalah model peptida yang diubah. Obat mengikat alur pengikatan peptide HLA dan menghasilkan perubahan repertoar peptide pengikat HLA. Pada tahap awal penyakit, sitotoksik sel T CD8⁺ menginfiltrasi terjadinya bula pada epidermis dan Sel T CD4⁺ menginfiltrasi dermis.

Monosit ditemukan pada epidermis pasien TEN. Pada tahap lanjut, limfosit menurun dan nampak peningkatan monosit. Monosit diketahui mempunyai peran penting dalam kerusakan epidermis⁴.

Manifestasi klinis SJS-TEN diawali dengan demam dan malaise selama beberapa hari. Keadaan tersebut diikuti dengan munculnya makula eksantema simetris yang berkembang pesat. Lesi awal berupa makula eritematosa yang tidak berbatas tegas, dengan purpura menyatu yang terpusat. Lesi target atipikal nampak. Kulit terasa nyeri. Dalam beberapa hari keadaan kulit berkembang, dengan munculnya bula, area permukaan kulit epidermis yang terkena semakin melebar, dan adanya tanda nikolsky positif. Lesi kemudian menyebar ke dalam dermis dan menyebabkan lesi terasa sangat nyeri. Lesi pada dermis dapat menyebabkan luka terbuka yang lebih besar dan dalam sehingga dapat menyebabkan kehilangan cairan dan resiko infeksi yang cukup besar⁵. Keterlibatan membran mukosa ditemukan pada 90% kasus, biasanya terjadi paling tidak pada dua tempat dan dapat muncul sebagai manifestasi pertama yang kemudian diikuti oleh erupsi kulit. Keterlibatan membran mukosa biasanya dimulai dengan erosi pada mulut, mata, genital, hidung, anal dan kadang-kadang mukosa pada trakea atau bronkial. Rongga mulut dan tepi bibir hampir selalu terkena dan menampakkan adanya krusta hemoragik yang terasa nyeri^{1,6}.

Pada pasien dalam kasus ini, pasien merupakan pasien wanita, dengan riwayat meminum paracetamol dan adanya gejala awal berupa demam yang terjadi tiga hari sebelum munculnya

sariawan. Hal tersebut menunjukkan faktor resiko yang sesuai dengan SJS-TEN. Kecurigaan adanya efek paracetamol terhadap munculnya SJS-TEN sesuai dengan pemicu obat yang sering terjadi di Indonesia, yaitu obat golongan analgetik-antipiretik.

Manajemen SJS-TEN harus diawali dengan identifikasi dan keparahan penyakit. Pemberian cairan elektrolit, dan manajemen nutrisi sangat penting pada SJS-TEN. Target pemberian cairan sama seperti pada pasien dengan luka bakar dan dievaluasi dengan melihat target urin output yang berkisar 0.5-1mL/kg/jam. Pemberian makanan menggunakan *nasogastric tube* juga bisa dilakukan jika diperlukan. Lingkungan kamar harus hangat (30° - 32°) untuk menjaga fungsi termoregulasi kulit yang mulai berkurang. Penggunaan antibiotik juga diperlukan untuk pencegahan infeksi². Kortikosteroid digunakan secara luas untuk penyakit inflamasi termasuk hipersensitifitas. Kortikosteroid sistemik adalah salah satu terapi yang pertama kali diketahui untuk penyakit SJS-TEN. Dexamethasone yang diberikan dalam dosis tinggi diketahui menurunkan resiko mortalitas. Studi lain menunjukkan pemberian metilprednisolon mencegah perburukan komplikasi pada mata. Pemberian kortikosteroid dosis rendah (≤ 2 mg/kg/hari) atau dosis tinggi (≥ 2 mg/ kg/ hari) juga menunjukkan adanya perbaikan klinis. Terapi Intravenous immunoglobulin (IVIg) juga merupakan terapi pilihan untuk SJS-TEN. Terapi plasmaferesis juga direkomendasikan untuk menghilangkan metabolit obat-obat dan sitokin⁷.

Terapi pada pasien dalam kasus ini diberikan rehidrasi cairan, injeksi antibiotik dan injeksi dexamethasone yang terbukti memberikan manfaat pada SJS-TEN dalam berbagai studi. Terapi suportif berupa pemberian makanan tinggi kalori tinggi protein juga diberikan dan suhu kamar dijaga hangat. Pada pasien dalam kasus ini, identifikasi dan penegakan diagnosis dilakukan dengan melihat dari gejala klinis yang baru muncul signifikan setelah 24 jam pasien dirawat di fasilitas tingkat pertama. Munculnya stomatitis yang berubah menjadi krusta hemmorrhage pada mukosa bibir merupakan gejala paling mencolok diikuti oleh berkembangnya purpura pada kulit, plak eritematosa yang menyebar secara simetris yang berubah menjadi vesikel dan bula eritematosa. Dalam waktu tersebut area kulit yang terkena sudah melebihi 10% sehingga pasien di diagnosa sebagai SJS-TEN dan segera dirujuk ke fasilitas tingkat lanjut.

SIMPULAN

SJS-TEN adalah kegawatdaruratan dalam dermatologi yang merupakan reaksi akut mukokutan yang menyebabkan nekrolisis pada permukaan kulit tubuh. SJS-TEN merupakan reaksi hipersensitifitas tipe IV, sehingga reaksi akut bersifat perlahan-lahan muncul dalam waktu 48-72 jam. Penanganan di fasilitas tingkat pertama yang pertama kali bisa dilakukan adalah dengan mengidentifikasi penyakit serta keparahan secara tepat dan cepat. Penegakan diagnosis dari SJS-TEN diawali dengan anamnesis yang tepat. Riwayat penyakit, riwayat obat yang dikonsumsi, dan apakah ada riwayat alergi. Pemantauan gejala

klinis penting dilakukan untuk menetapkan apakah pasien mengalami SJS saja, SJS-TEN ataupun TEN saja sehingga dapat diputuskan segera penanganan yang tepat dan cepat selanjutnya. Penggunaan terapi rehidrasi cairan, antibiotik sistemik, dan kortikosteroid sistemik memiliki manfaat terhadap pasien dengan kecurigaan SJS-TEN.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada klinik Haidar Medika Karanganyar Surakarta atas perizinan dalam pengambilan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mockenhaupt, Maja., Roujeau, Jean-Claude. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnshon Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). Fitzpatrick Edisi Ke-9 Volume 1. *McGraw-Hill Education*. 2019. Halaman 733-745
2. Frantz, Robert., Huang, Simo., Are, Abhirup., Motaparthi, Kiran. Stevens-Johnshon Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep; 57(9):895. doi : 10.3390/medicina57090895
3. Abdullah, Rizky., Suwandiman, Tazkia F., Handayani, Nadhira., Destiani, Dika P., Suwantika, Auliya A., Barliana, Melisa I., et al. Incidence, causative drugs, and economic consequences of drug-induced SJS, TEN, and SJS-TEN overlap and potential drug-drug interactions during treatment: a retrospective analysis at an Indonesian referral hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 919-925. doi : 10.2147/TCRM.S142226
4. Hasegawa, Akito., Abe, Riichiro., Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-612. doi : 10.12688/f1000research.24748.1
5. Charlton, Olivia A., Harris, Victoria., Phan, Kevin., Mewton, Erin., Jackson, Chris., Cooper, Alan. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome : A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. July 2020; 9(7): 426-439. doi : 10.1089/wound.2019.0977
6. Sotozono, Chie., Ueta Mayumi., Kinoshita, Shigeru. Japan : Diagnosis and Management of Stevens-Johnshon Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:657327. doi : 10.3389/fmed.2021.657327
7. Chang, Hua-Ching., Wang, Tsung-Jen., Lin, Ming-Hsiu., Chen, Ting-Jui. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnshon Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines*. 2022 Sep; 10(9):2015. doi : 10.3390/biomedicines10092105