

## SEORANG LAKI-LAKI 43 TAHUN DENGAN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)

### A 43-Year-Old Man with Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

Dwi Puji Rahayu<sup>1</sup>, Aris Cahyono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Kulit dan Kelamin, RSUD Dr. Harjono S. Ponorogo

Korespondensi: Dwi Puji Rahayu. Alamat email : [J500160076@student.ums.ac.id](mailto:J500160076@student.ums.ac.id)

#### ABSTRAK

*Stevens Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi hipersensitivitas berat yang disebabkan oleh infeksi, seperti virus Herpes simplex atau Mycoplasma, vaksinasi, penyakit sistemik, agen-agen tertentu, makanan dan obat-obatan. Insidensi SJS diperkirakan 2-3% per juta populasi per tahun di Amerika Serikat dan di negara-negara Eropa, sedangkan di Indonesia kasus SJS terjadi sekitar 12 kasus per tahun. Patofisiologi dari SJS sendiri masih belum diketahui, namun penyebab utama SJS adalah alergi obat. Paracetamol merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan dan relatif aman, namun dapat menyebabkan efek samping berupa reaksi hipersensitivitas kutan. Laporan kasus ini membahas tentang SJS yang timbul pada laki-laki berusia 43 tahun akibat mengkonsumsi paracetamol. Pada pasien timbul plak eritematosa, erosi, purpura, krusta, batas ireguler, multipel, pada mukosa bibir, regio frontalis, regio fascialis, regio auris regio coli, regio thorax, regio abdomen, regio genitalia, ekstremitas superior dan ekstremitas inferior. Pasien dalam kasus ini diberikan terapi kortikosteroid topikal dan sistemik serta antibiotik sistemik. Setelah diberikan terapi tersebut, kondisi pasien perlahan membaik.*

*Kata kunci: Paracetamol, Toxic Epidermal Necrolysis*

#### ABSTRACT

*Stevens Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a severe hypersensitivity reaction caused by infections, such as Herpes simplex virus or Mycoplasma, vaccinations, systemic diseases, certain agents, food and drugs. The incidence of SJS is estimated at 2-3% per million population per year in the United States and in European countries, while in Indonesia, SJS cases occur around 12 cases per year. The pathophysiology of SJS itself is still unknown, but the main cause of SJS is drug allergy. Paracetamol is one of the most commonly used and relatively safe drugs, but it can cause side effects in the form of cutaneous hypersensitivity reactions. This case report discusses SJS that occurred in a 43-year-old man due to taking paracetamol. The patient had erythematous plaques, erosions, purpura, crusts, irregular borders, multiple, on the lip mucosa, frontal region, fascial region, auris region coli, thorax region, abdomen region, genital region, superior extremity and inferior extremity. The patient in this case was given topical and systemic corticosteroid therapy and systemic antibiotics. After being given the therapy, the patient's condition improved.*

*Keywords: Paracetamol, Toxic Epidermal Necrolysis*

#### PENDAHULUAN

Stevens Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi hipersensitivitas berat yang disebabkan oleh infeksi, seperti virus Herpes simplex atau Mycoplasma,

vaksinasi, penyakit sistemik, agen-agen tertentu, makanan dan obat-obatan. Sindrom Steven Johnson merupakan sindrom yang mengenai kulit, selaput lendir di orifisium, dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan

sampai berat, kelainan pada kulit berupa eritema, vesikel/bula, dapat disertai purpura.

Insidensi SJS diperkirakan 2-3% per juta populasi per tahun di Amerika Serikat dan di negara-negara Eropa. Kasus SJS di Indonesia terjadi sekitar 12 kasus per tahun dengan penyebab yang berbeda-beda. SJS dapat muncul dengan gejala demam non spesifik yang menyebabkan malaise, nyeri kepala, batuk dan rinore. Pada kulit akan muncul lesi polimorfik dan membran mukosa yang ditandai dengan kulit melepuh dan mengalami erosi.

Obat-obatan yang dapat menyebabkan SJS umumnya adalah antibakteri seperti golongan sulfonamid, antikonvulsan seperti fenitoin, fenobarbital, dan karbamazepin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) seperti golongan derivat oxicam, dan obat golongan *inhibitor oxide* seperti allopurinol. Paracetamol merupakan salah satu obat golongan analgetik dan antipiretik yang paling sering digunakan karena mudah didapatkan dan murah. Walaupun obat ini relatif aman, telah

dilaporkan dapat menyebabkan efek samping berupa reaksi hipersensitivitas kutan.

Laporan kasus ini membahas tentang SJS yang timbul pada laki-laki berusia 43 tahun akibat mengkonsumsi paracetamol. Penatalaksanaan pasien dilakukan secara umum dan khusus.

### **PRESENTASI KASUS**

Seorang laki-laki berusia 43 tahun datang ke IGD RSUD Dr. Harjono S Ponorogo pada tanggal 08 Februari 2022 dengan keluhan gatal-gatal dan kemerahan pada seluruh tubuh yang dirasakan sudah 10 hari yll. Keluhan pertama kali muncul pada daerah wajah, leher yang kemudian menyebar ke badan hingga seluruh tubuh. Keluhan juga dirasakan panas seperti terbakar pada tubuh pasien hingga membuat pasien tidak nyaman dan tidak bias tidur selama 4 hari terakhir. Keluhan kemerahan pada kulit sempat disertai adanya plenting-plenting berisi cairan jernih pada beberapa bagian tubuh sebelum pasien datang ke IGD.

Pasien juga mengeluhkan bibir

pasien terasa perih dan berdarah disertai banyak sariawan pada rongga mulutnya sejak 5 hari yang lalu yang membuat pasien sulit makan. Keluhan nyeri telan diakui pasien. Selain itu pasien juga mengeluhkan batuk berdahak sejak 5 hari yang lalu, demam, sakit kepala, gregesi dan perih saat BAK.

Sebelumnya pasien sudah berobat ke mantri desa dan diberi obat amoxicilin, paracetamol, dan chlorpenamine meleat tetapi kemerahan pada kulit malah semakin banyak dan tidak membaik. Selanjutnya pasien pindah berobat ke mantri lain diberi obat metilprednisolon 4 mg, chlorpenamine meleat dan brochifar dan sempat rawat inap disalah satu RS Swasta selama 1 hari tetapi keluhan masih tetap dan tidak membaik.

Riwayat konsumsi obat rutin diakui pasien yaitu glimpiride, metformin dan paracetamol. Pasien mengkonsumsi obat tersebut karena pasien mempunyai riwayat penyakit Diabetes Melitus, tetapi pasien hanya mengkonsumsi obat tersebut ketika badan

pasien terasa tidak enak.

Keluhan seperti ini sebelumnya disangkal. Riwayat penyakit hipertensi, disangkal. Riwayat alergi obat dan asma disangkal. Riwayat alergi makanan diakui yaitu udang. Riwayat penyakit seperti ini pada keluarga disangkal. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 140/100 mmHg, nadi 80 x/menit, pernafasan 24 x/menit dan suhu tubuh 36°C. Pada pemeriksaan status generalis kepala, leher, toraks abdomen, dan ekstremitas dalam batas normal.



Gambar 1. Lesi pada bibir

Pada pemeriksaan status dermatologis didapatkan pada regio frontaslis, regio fascialais, regio auris regio coli, regio thorax, regio abdomen, regio genitalia, ekstremitas superior dan

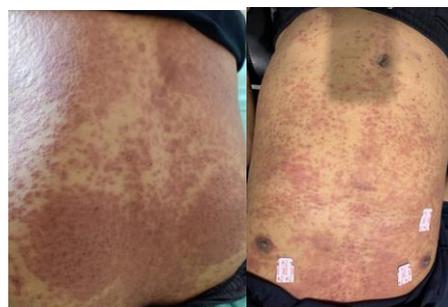
ekstremitas inferior terdapat plak eritematosa, erosi, krusta, purpura, batas ireguler dan multipel. Pada regio labialis superior ad inferior erdapat krusta, multiple, batas irregular dan sebagian erosi.



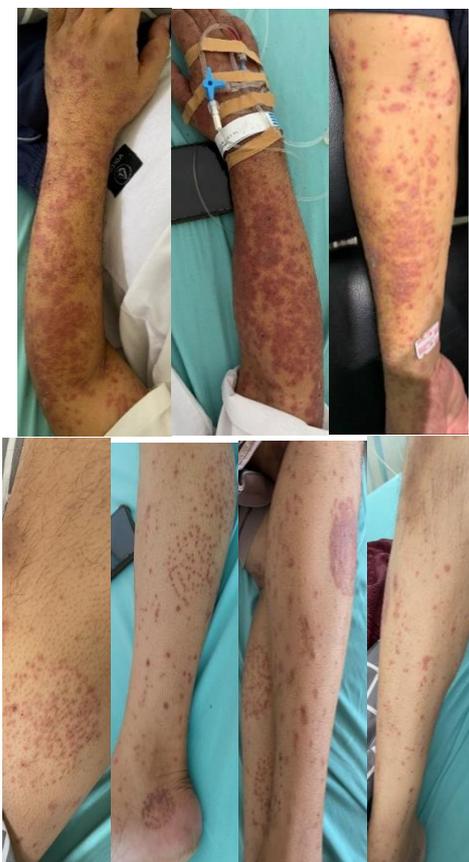
Gambar 2. Lesi pada wajah, telinga dan leher

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan Leukosit  $12.62 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Eusinofil 13.6%, Monosit

10.8%, Trigliseride 215 mg/dL, Glukosa Strip 473.



Gambar 3. Lesi pada dada, perut dan punggung



Gambar 4. Lesi pada tangan dan kaki

Penatalaksanaan khusus meliputi obat- obatan sistemik dan topical. Obat- obatan sistemik yang diberikan antara lain pemberian IVFD RL 20 tetes/menit,

methylprednisolon 32,5 mg/12 jam per IV, ranitidin 25 mg/ 12 jam per IV, ceftriaxon 1 gr/12 jam per IV, ketorolac 30 mg/ 8 jam per IV dan cetirizine tablet 10 mg/ 12 jam per oral. Obat-obatan topical yang diberikan antara lain pemberian kenalog in oralbase 2x per hari pada bibir, dan desoximetasone krim 2x per hari pada lesi di badan.

## DISKUSI

Stevens Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidrmlal Nekrolysis merupakan reaksi mukokutaneus akut yang mengancam jiwa dan memiliki tanda khas berupa nekrosis dan pengelupasan yang meluas di epidermis.

Etilogi dari SJS sendiri masih belum diketahui. Teori menyebutkan dapat disebabkan karena infeksi Mycoplasma Pneumoniae, infeksi virus, dan imunisasi. Namun penyebab utama SJS adalah alergi obat, lebih dari 50%. SJS yang diduga alergi obat tersering ialah analgetik/antipiretik (45%), disusul karbamazepin (20%), dan jamu (13,3%). Penyebab yang lain

digolongkan berdasarkan risiko obat pada table dibawah ini.

Medications and the Risk of Epidermal Necrolysis			
High Risk	Lower Risk	DOUBTFUL Risk	No Evidence of Risk
Allopurinol	Acetic acid NSAIDs (e.g., diclofenac)	Paracetamol (acetaminophen)	Aspirin
Sulfamethoxazole	Aminopenicillins	Pyrazolone analgesics	Sulfonyleurea
Sulfadiazine	Cephalosporins	Corticosteroids	Thiazide diuretics
Sulfapyridine	Quinolones	Other NSAIDs (except aspirin)	Furosemide
Sulfadoxine	Cyclins	Sertraline	Aldactone
Sulfasalazine	Macrolides		Calcium channel blockers
Carbamazepine			β Blockers
Lamotrigine			Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Phenobarbital			Angiotensin II receptor antagonists
Phenytoin			Statins
Phenybutazone			Hormones
Nevirapine			Vitamins
Oxicam NSAIDs			
Thiazetazone			

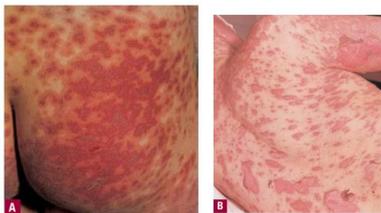
Tabel 1. Daftar risiko obat penyebab SJS dan TEN

Insidensi SJS diperkirakan 1 sampai 6 kasus per satu juta orang per tahun dan TEN 0,4 sampai 1,2 kasus per satu juta orang per tahun. SJS dan TEN dapat terjadi pada semua usia tapi insidensinya bertambah di atas dekade ke-4. Paling sering mengenai usia diatas 40 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita.

Secara klinis dimulai dalam waktu 8 minggu (biasanya 4 hingga 30 hari) setelah dimulai pajanan obat pertama kali. Didahului gejala non spesifik (1-3 hari) seperti demam, sakit kepala, rhinitis, batuk, malaise diikuti nyeri menelan dan rasa terbakar dan keterlibatan mukosa. Distribusi lesi awalnya pada bagian wajah dan

ekstremitas proksimal, dapat menyebar ke seluruh tubuh dalam beberapa hari bahkan beberapa jam. Lesi kulit awalnya ditandai dengan macula eritematosa, merah kehitaman, purpura, bentuk tidak teratur yang secara progresif menyatu terkadang disertai lesi target atipikal dengan pusat gelap.

Kelainan mukosa dimulai dengan erosi mukosa mulut, mata dan genital sehingga menyebabkan gangguan pencernaan, konjungtivitis, fotofobia dan nyeri saat miksi. Rongga mulut dan tepi bibir menunjukkan erosi hemoragik yang dilapisi pseudomembran putih keabu-abuan dan krusta pada bibir. Lesi konjungtiva dapat berupa hiperemis, erosi, kemosis, fotofobia, kerontokan bulu mata, uveitis, konjungtivitis purulent dan sinekia kelopak mata.



Gambar 4. Lesi kulit dan mukosa pada SJS dan TEN

Sasaran utama SJS berupa destruksi keratinosit. Alergi obat akan mengaktivasi sel T, termasuk CD4, CD8, IL-5 dan akan meningkatkan sitokin-sitokin proinflamasi lainnya. CD4 terutama ada di dermis, sedangkan CD8 pada epidermis. Keratinosit epidermal mengekspresi ICAM-1, ICAM-2, dan MHC II.

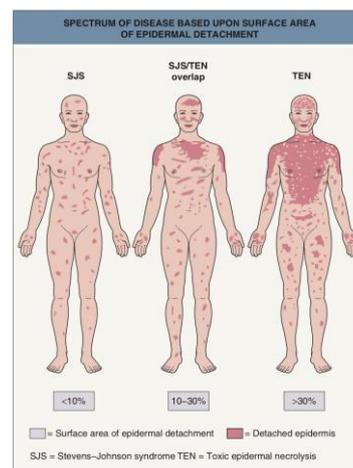
Patogenesis SJS belum dapat dipahami sepenuhnya, namun diyakini disebabkan oleh reaksi hipersensitif tipe III dan IV. Reaksi tipe III terjadi akibat terbentuknya kompleks antigen antibodi yang membentuk mikro presipitasi sehingga terjadi aktifitas sistem komplemen. Akibatnya terjadi akumulasi neutrofil yang kemudian melepaskan

lisozim dan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ target. Hal ini terjadi sewaktu kompleks antigen-antibodi yang bersirkulasi dalam darah mengendap didalam pembuluh darah atau jaringan sebelah hilir. Antibodi tidak ditujukan kepada jaringan tersebut, tetapi terperangkap dalam jaringan kapilernya. Pada beberapa kasus, antigen asing dapat melekat ke jaringan menyebabkan terbentuknya kompleks antigen antibodi ditempat tersebut. Reaksi tipe III mengaktifkan komplemen dan degranulasi sel mast sehingga terjadi kerusakan jaringan atau kapiler di tempat terjadinya reaksi tersebut. Neutrofil tertarik ke daerah tersebut dan mulai memfagositosis sel-sel yang rusak sehingga terjadi pelepasan enzim-enzim sel serta penimbunan sisa sel. Hal ini menyebabkan siklus peradangan berlanjut.

Reaksi hipersentifitas tipe IV terjadi akibat limfosit T yang tersintesisasi berkontak kembali dengan antigen yang sama, kemudian limfokin dilepaskan sehingga terjadi reaksi radang.

Pada reaksi ini diperantarai oleh sel T, terjadi pengaktifan sel T penghasil limfokin atau sitotoksik oleh suatu antigen, sehingga terjadi penghancuran sel-sel yang bersangkutan. Reaksi yang diperantarai oleh sel ini bersifat lambat (delayed) memerlukan waktu 14 jam sampai 27 jam untuk terbentuknya.

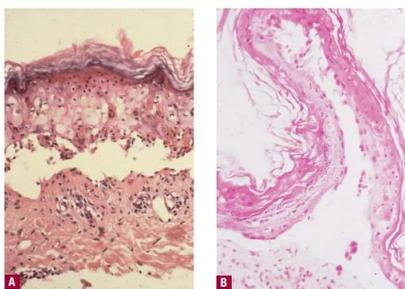
Klasifikasi dibedakan berdasarkan luas permukaan tubuh yang terlibat. Dikatakan SJS apabila <10% epidermal detachment, SJS/TEN Overlap diantara 10-30% epidermal detachment dan TEN apabila >30% epidermal detachment.



Gambar 5. Klasifikasi SJS-TEN

Diagnosis dapat ditegakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

Pemeriksaan histopatologi biopsy kulit merupakan gold standar pada SJS dan TEN. Hasil pemeriksaan dapat dijumpai apoptosis keratinosit pada lapisan suprabasal epidermis dan sel-sel peradangan. Pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap, kimia klinik, pemeriksaan fungsi ginjal dan liver dapat dilakukan untuk menilai derajat keparahan penyakit dan membantu rencana terapi pada pasien.



Gambar 6. Histopatologi biopsy kulit pada SJS dan TEN

Terapi pada pasien SJS dan TEN meliputi penatalaksanaan supportif dan khusus. Terapi suportif meliputi Penghentian obat penyebab, menjaga keseimbangan cairan, termoregulasi dan nutrisi, antibiotic, perawatan luka, perawatan mata dan mulut, perawatan vulvovaginal. Terapi spesifik meliputi kortikosteroids sistemik, Imunoglobulin

Intravena (IVIG), siklosporin A, agen TNF- $\alpha$ , lasmafairesis atau hemodialysis.

Selama fase akut, komplikasi yang paling umum adalah sepsis. Kehilangan epitel menyebabkan rentan terkena infeksi bakteri dan jamur yg menjadi penyebab utama kematian. Prognosis pasien SJS dan TEN dapat dinilai menggunakan skor SCROTEN.

**TABLE 39-1**  
**SCORTEN: A Prognostic Scoring System for Patients with Epidermal Necrolysis**

PROGNOSTIC FACTORS	POINTS
• Age > 40 yr	1
• Heart rate > 120 beats/min	1
• Cancer or hematologic malignancy	1
• Body surface area involved > 10 percent	1
• Serum urea level > 10 mM	1
• Serum bicarbonate level < 20 mM	1
• Serum glucose level > 14 mM	1
SCORTEN	MORTALITY RATE (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
> 5	90

Table 2. Skor SCOTEN untuk prognosis SJS-TEN

Usia pasien pada kasus ini adalah 43 tahun yang secara insidensi SJS dan TEN lebih banyak mengenai usia diatas 40 tahun. Hasil anamnesis didapatkan riwayat konsumsi obat terakhir pasien adalah paracetamol, glimepiride, metmorfin dan jamu kuat sebelum pasien

mengeluhkan gatal dan kemerahan pada seluruh tubuhnya. Keluhan pada pasien ini diduga akibat konsumsi paracetamol, banyak penelitian di Indonesia yang melaporkan bahwa paracetamol menjadi salah satu penyebab SJS dan TEN.

Lesi kulit pada pasien muncul sekitar 10 hari setelah pasien terakhir mengkonsumsi paracetamol yang didahului dengan keluhan demam, sakit kepala, malaise, sariawan, nyeri saat menelan, dan nyeri saat berkemih. Sesuai dengan trias SJS yang menyebutkan didapatkan adanya lesi pada kulit, lesi pada mukosa dan adanya gejala non spesifik. Kelainan mukosa pada pasien ini ditemukan pada mukosa bukal dan genital yang menyebabkan pasien nyeri saat menelan, stomatitis dan nyeri saat miksi. Gejala non spesifik ditemukan adanya demam, nyeri kepala, batuk dan malaise.

Lesi kulit pada pasien pertama kali muncul adalah plenting-plingenting berisi cairan yang semakin lama pecah dan menjadi krusta. Lesi kulit pada bagian yang yang lain adalah purpura

yang disertai erosi pada bagian wajah dan leher yang kemudian menyebar ke badan dan ekstremitas proksimal. Hal ini sesuai dengan teori bahwa ujud kelainan kulit pada pasien SJS dan TEN awalnya ditandai dengan distribusi lesi yang tersebar secara simetris pada wajah, badan dan bagian proksimal ekstremitas dengan macula eritematosa atau purpura dan dapat dijumpai lesi target. Seiring berjalannya waktu lesi akan meluas, nekrosis dan menjadi bula kendur dengan tanda nikolsky positif. Lesi pada telapak tangan dan kaki pasien tidak ditemukan, pada SJS dan TEN lesi kulit jarang mengenai tubuh bagian distal.

Hasil pemeriksaan penunjang laboratorium darah lengkap didapatkan hasil leukositosis, hiperglikemia dan eusinofilia yang menandakan adanya proses peradangan dan alergi pada pasien ini.

Pengobatan pada pasien ini diberikan infus Ringer Lactat 20 tetes/menit, methylprednisolon 32,5 mg/12 jam per IV, ranitidin 25 mg/ 12 jam per IV, ceftriaxon 1 gr/12 jam per

IV, ketorolac 30 mg/ 8 jam per IV dan cetirizine tablet 10 mg/ 12 jam per oral. Obat-obatan topical yang diberikan antara lain pemberian kenalog in oralbase 2x per hari pada bibir, dan desoximetasone krim 2x per hari pada lesi di badan.

Sesuai teori pengobatan pada SJS dan TEN diberikan terapi cairan karena tubuh banyak kehilangan cairan dari terlepasnya epidermis kulit, kortikosteroid sistemik, dan siklosporin yang mampu mengaktivasi sitokin-sitokoin proinflamasi seperti T helper 2, menghambat mekanisme sitotoksik CD8+, dan sebagai agen antiapoptosis dengan penghambatan Fas L dan TNF  $\alpha$ .

Prognosis pada pasien ini berdasarkan SCORTEN didapatkan hasil skor 3 yaitu, usia diatas 40 tahun, peningkatan glukosa darah >252 gr/dL, dan lesi kulit yang mengenai pasien >10% BSA, dengan hasil tersebut dapat disimpulkan mortality rate pasien sebesar 35.8%.

#### **SIMPULAN DAN SARAN**

Steven Johnson Syndrome dan Toxic

Epidermal Necrolysis merupakan suatu penyakit akut yang dapat mengancam nyawa yang dimediasi oleh reaksi hipersensitivitas tipe III dan IV. Penyakit ini ditandai oleh nekrosis dan pelepasan epidermis dengan trias kelainan yang khas yaitu kelainan kulit, mukosa orifisium dan mata. Patogenesis dan penyebab SJS belum diketahui secara pasti, namun salah satunya bisa diakibatkan oleh obat. Pada kasus ini penyebab utama SJS yang diderita pasien adalah obat paracetamol.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Deore SS, Dandekar RC, Mahajan AM, Shiledar VV. Drug induced Stevens Johnson Syndrome: a case report. *International Journal of Scientific Study*. 2014; 2(4):84-7.
- Fitzpatrick, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz St. 2007. *Dermatology in General Medicine*. Edisi 6. New York. The Mc Graw-Hill Companies Inc
- Hamzah M. Erupsi obat alergik. Dalam: Djuanda A, editor. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013.
- Putri ND, Mutiara H, Hasudungan, Sibero HT, Sukohar A. Steven Johnson Syndrom et causa paracetamol. *J Medula Unila*. 2016; 6(1):101-7.

Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar. Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: a rare case report. *Contemp Clin Dent.* 2015; 6(1):278-81.

Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). Panduan pelayanan medis dokter spesialis kulit dan kelamin PERDOSKI. Jakarta: PP PERDOSKI; 2011.

Anne S, Kosanam S, N Prasanthi L. Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *IJPR.* 2014; 4(4):158- 65.

Khuwaja A, Shahab A, Hussain S. Acetaminophen induced Steven Johnson Syndrome toxic epidermal necrolysis overlap. *JPMA.* 2012; 62(5):524-7.

George N, Johnson P, Thomas J, Mariya A. Drug induced Stevens Johnson Syndrome: a case report. *JPPCM.* 2016; 2(4):144-5.

Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitspatrick's dermatology in general medicine.* Edisi ke-7. New York: Mc Graw-Hill Medical; 2008