



Dermatitis Mengancam Jiwa: Sindrom Stevens-Johnson Diduga Akibat *Methampyron*

Angel Benny Wisan,¹ Felicia Aviana²

¹SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUD Bali Mandara, Denpasar, Bali, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) merupakan salah satu dermatosis yang mengancam jiwa dan merupakan bagian dari nekrolisis epidermal (NE), ditandai dengan reaksi mukokutan akut disertai nekrosis luas dan pengelupasan epidermis serta epitel mukosa. **Kasus.** Laki-laki usia 20 tahun dengan keluhan timbul ruam-ruam kemerahan sejak 2 hari di wajah, menyebar ke leher, dada, perut, punggung, kedua tangan, dan skrotum; diikuti bibir bengkak dan gelembung yang pecah meninggalkan bekas kehitaman. Diduga keluhan muncul setelah pasien mengonsumsi *methampyron*. Pasien memiliki riwayat *systemic lupus erythematosus (SLE)* terkontrol. Status dermatologi didapatkan purpura disertai bula dinding kendur pada regio coli, thorax, manus dekstra dan sinistra, dan abdomen. Tanda Nikolsky (+). Pada regio skrotum terdapat bula dinding kendur multipel dan sebagian erosi. Di regio labialis terdapat krusta merah kehitaman multipel, tebal, sulit dilepas, batas irreguler, dan sebagian erosi. Pasien didiagnosis sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan mendapat terapi cairan, methylprednisolone, paracetamol, gentamycin, curcuma, cetirizine, triamcinolone acetonide, desoximetasone, dan chloramphenicol. Pada hari ke-10 perawatan, pasien mengalami perbaikan klinis dan diperbolehkan pulang.

Kata kunci: Dermatitis, *methampyron*, nekrolisis epidermal, sindrom Stevens-Johnson

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is one of the life-threatening dermatoses and a part of epidermal necrolysis (NE), characterized by mucocutaneous reaction, and followed by an extensive necrosis and detachment of epidermis and mucosal epithelium. A 20 year-old man complained of reddish rashes on the face since 2 days ago. The rashes widened and spread to the neck, body, stomach, back, both hands, and scrotum, followed by swollen lips and broken blisters that leave a blackish scar a day later. The symptoms were suspected to develop after taking methampyrone. The patient had a history of controlled Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Dermatology status showed purpura and flaccid blisters on the neck, body, back, both hands, and abdomen, Nikolsky sign (+). Multiple flaccid blisters and partial erosion in the scrotum. On the lips, there are multiple reddish-black crusts, thick, hard to remove, irregular border, and partial erosion. The patient was diagnosed with Stevens-Johnson syndrome (SJS) and given fluid therapy, methylprednisolone, paracetamol, gentamicin, curcuma, cetirizine, triamcinolone acetonide, desoximetasone, and chloramphenicol. On the 10th day of the treatment, the patient was clinically improved and was discharged. **Angel Benny Wisan, Felicia Aviana. Life-threatening Dermatitis: Stevens-Johnson Syndrome related to Methampyrone Use.**

Keywords: Dermatoses, epidermal necrolysis, methampyrone, Stevens-Johnson syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ), bagian dari nekrolisis epidermal (NE), merupakan reaksi mukokutan akut mengancam jiwa yang ditandai dengan nekrosis luas dan pengelupasan epidermis serta epitel mukosa.¹ SSJ dimediasi oleh respons imun hipersensitivitas tipe 4.² Berdasarkan luas area tubuh yang terlibat, NE terbagi menjadi 3, yaitu SSJ jika luas lesi kurang dari 10%, SSJ-nekrolisis epidermal toksik (SSJ-NET) jika luas lesi 10-30%, NET jika luas lesi lebih dari 30%.³ Estimasi insiden SSJ di populasi dunia

adalah 1 hingga 6 kasus per juta populasi per tahun.² Di Indonesia, insiden SSJ sekitar 12 kasus per tahun.⁴ Tingkat prevalensi SSJ di negara Asia lebih tinggi dibandingkan negara Barat.² SSJ dapat terjadi pada semua usia, lebih sering terjadi pada usia dewasa dibandingkan anak-anak.⁶ Risiko meningkat seiring bertambahnya umur dengan insiden tertinggi pada dewasa setelah 65 tahun.¹ Risiko SSJ lebih sering pada wanita.⁵ Tingkat mortalitas SSJ sesuai luasnya pengelupasan kulit; jika luas kerusakan kurang dari 10% area permukaan tubuh, tingkat mortalitas sekitar

1-5%. Namun, jika luas kerusakan lebih dari 30% area permukaan tubuh, tingkat mortalitas sekitar 25-35%, atau bahkan dapat mencapai 50%.⁷ SSJ adalah kumpulan gejala klinis yang ditandai trias kelainan kulit, mukosa orifisium (oral, konjungtiva, dan anogenital), dan mata disertai gejala umum yang berat.⁸ Kelainan kulit berupa makula eritema atau keunguan, purpura, dan lesi target.⁹ Umumnya, sebelum terjadi lesi kulit, dapat timbul gejala prodromal seperti demam, nyeri kepala, batuk/pilek, dan malaise, kemudian timbul lesi kulit yang meluas dan berkembang menjadi nekrotik

Alamat Korespondensi email: aviana.frederica@gmail.com



LAPORAN KASUS



hingga terjadi bula kendur dan akhirnya terjadi epidermolisis. Kelainan mukosa berupa eritema dan erosi sering didapatkan minimal pada 2 lokasi, yaitu mulut dan konjungtiva. Komplikasi organ dalam, seperti pada intestinal, ginjal, dan paru jarang terjadi.¹⁰

Mekanisme penyebab SSJ masih belum jelas, beberapa penelitian melaporkan adanya reaksi sitotoksik terhadap keratinosit yang menyebabkan apoptosis. Reaksi sitotoksik tersebut melibatkan sel sitotoksik, termasuk sel *natural killer* T (NKT), sel limfosit T CD8+ pada lesi awal.^{1,10} Selain itu, faktor genetik sistem HLA dilaporkan juga berperan dalam terjadinya SSJ.¹ Usia tua, faktor kormobid, dan luasnya pengelupasan epidermis berkorelasi dengan buruknya prognosis.¹ Skor untuk menentukan prognosis pada epidermal nekrosis adalah SCORTEN.¹ Makin besar skor SCORTEN, makin tinggi angka mortalitasnya.

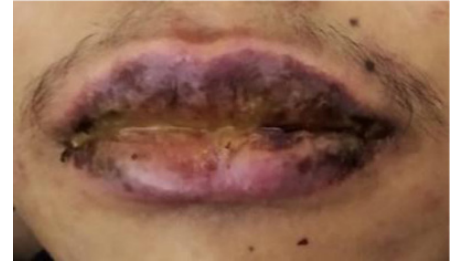
Methampyrone adalah salah satu obat analgesik dan antipiretik yang sering digunakan. Di beberapa negara seperti Eropa dan Amerika, *methampyrone* merupakan obat analgesik non-opioid populer yang dijual bebas.¹¹ Penelitian retrospektif di Indonesia melaporkan bahwa obat yang paling sering menyebabkan SSJ/NET adalah obat analgesik-antipiretik, walaupun *methampyrone* tidak termasuk dalam daftar obat yang berhubungan dengan kejadian tersebut.¹²

SSJ merupakan salah satu kasus kegawatdaruratan yang harus segera ditangani, dibutuhkan diagnosis yang cepat. Dilaporkan satu kasus SSJ diduga akibat *methampyrone*. Penatalaksanaan secara umum dan khusus.

KASUS

Seorang laki-laki, usia 20 tahun, datang ke IGD RS dengan keluhan utama demam dan timbul ruam-ruam kemerahan sejak 2 hari. Ruam kemerahan awalnya muncul di wajah, kemudian menyebar ke leher, dada, perut, punggung, kedua tangan, dan skrotum. Satu hari kemudian diikuti bibir bengkak dan tampak gelembung pecah meninggalkan bekas kehitaman. Dua hari yang lalu, pasien mengonsumsi *methampyrone* sebanyak 3 tablet dalam 1 hari. Pasien merasa mata kering sejak 1 hari namun tidak perih, dan tidak gatal. Keluhan seperti ini sebelumnya disangkal. Riwayat penyakit seperti ini pada keluarga disangkal. Pasien menyangkal adanya riwayat diabetes, hipertensi, dan alergi. Pasien memiliki riwayat *systemic lupus erythematosus* (SLE) terkontrol. Pada pemeriksaan fisik: *Kesadaran compos mentis*, GCS 4-5-6, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 96 x/menit, teratur, kuat, frekuensi pernapasan 18x/menit, teratur, suhu aksila 38,20C. Berat badan 50 kg, tinggi badan 160 cm, indeks massa tubuh 19,53 kg/m². Saturasi oksigen 97% dengan udara bebas.

Status Dermatologis: terdapat bula dinding kendur multipel disertai purpura di regio *colli*, *thorax*, manus dekstra dan sinistra, dan abdomen. Di regio skrotum terdapat bula dinding kendur multipel dan sebagian erosi. Di regio labialis terdapat krusta merah kehitaman multipel, tebal, sulit dilepas, batas irreguler, dan sebagian erosi. Tanda Nikolsky positif di regio *colli*, *thorax*, manus dekstra dan sinistra, dan abdomen. Tampak mata kering, didapatkan sekret, dan *corneal injection*.



Gambar 2. Krusta kehitaman dan erosi sebagian di regio labialis.

Pemeriksaan Laboratorium: Hemoglobin (Hb) 15,1 g/dL, leukosit (WBC) 12,96 x10³/uL, hematokrit (Ht) 45,3 %, trombosit (Plt) 200 x10³/uL, neutrofil 86,3%, limfosit 9,6 %, eosinofil 0%, monosit 3,9%, basofil 0,2%, SGOT 165 U/L, SGPT 471 U/L, bilirubin total 3,88 mg/dL, bilirubin direk 2,72 mg/d, glukosa darah sewaktu (GDS) 99 mg/dL, *blood urea nitrogen* (BUN) 9 mg/dL, serum kreatinin 1 mg/dL. Anti-Hbc dan anti-HCV negatif.

Tata laksana dengan menghentikan konsumsi *methampyrone*. Diberikan resusitasi cairan intravena dekstrosa 5%: *normal saline* (1:1) 20 tetes per menit, *methylprednisolone* 62,5 mg per 12 jam intravena, *paracetamol* 1 x 1g intravena, *gentamycin* 80 mg per 12 jam intravena. Dipasang kateter urin untuk *balance* cairan. Terapi oral, yaitu *curcuma* 2 x 1 tablet dan *cetirizine* 2 x 10 mg. Terapi topikal yaitu kompres NaCl 0,9% untuk bibir 2 kali sehari diikuti pemberian *triamcinolone acetonide oral base*. Bagian lepuhan yang kering diberi salep *desoximetasone* 20 g, dan *chloramphenicol* 2% 2 x sehari. Dari bagian mata diberi terapi tetes mata *levofloxacin* 4 x sehari dan tetes mata *hydroxypropyl methylcellulose* 4 x sehari, sekret dibersihkan dengan kapas air hangat.

Perawatan selama 10 hari menghasilkan perbaikan klinis dan pasien boleh pulang. Pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Keluhan mata sudah tidak ada. Pada kulit, tampak makula hipopigmentasi dan hiperpigmentasi multipel pada bekas bula yang pecah. Pada regio labialis tersisa erosi sebagian. Terapi oral *cetirizine* 1 x 10 mg dan terapi topikal *desoximetasone* 20 g dengan *chloramphenicol* 2% untuk badan, *hydrocortisone* 2,5% 10 g dengan *gentamycin* 10 g untuk wajah. Pasien dianjurkan kontrol 1 minggu kemudian.



Gambar 1. Kondisi awal pasien.



LAPORAN KASUS



PEMBAHASAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) adalah reaksi mukokutan akut mengancam jiwa yang ditandai dengan nekrosis luas dan pengelupasan epidermis serta epitel mukosa. SSJ merupakan bagian dari nekrosis epidermal. SSJ jarang dijumpai namun mengancam jiwa dan sering disebabkan oleh obat-obatan.¹ SSJ dapat terjadi pada semua kelompok usia, lebih sering pada dewasa dan sering pada wanita.^{5,6} Kasus ini laki-laki berusia 20 tahun.

Penyebab pasti SSJ belum diketahui.¹ Penelitian risiko SSJ akibat penggunaan obat melaporkan golongan obat dengan risiko tertinggi adalah *trimetoprim-sulfamethoxazole* dan antibiotik *sulfonamide* lainnya, diikuti oleh *cephalosporin*, *quinolone*, dan *aminopenicillin*. Golongan obat kedua dengan risiko tertinggi adalah *carbamazepine*, oksikam non-steroid anti-inflamasi, *corticosteroid*, *phenytoin*, *allopurinol*, *phenobarbital*, dan *valproic acid*.¹³ Beberapa faktor lain yang berhubungan dengan SSJ, yaitu penyakit infeksi, antara lain yang disebabkan oleh *human immunodeficiency virus*, virus herpes atau mikoplasma pneumonia, dan virus hepatitis A dan penyakit non-infeksius, termasuk lupus eritematosus dan penyakit kolagen vaskular.¹³ Meningkatnya risiko penyakit SSJ ataupun NET dipengaruhi oleh (HLA)-B12, HLA-B*5801, HLA-B*1502.¹³ Pada kasus ini, didapatkan riwayat penggunaan obat *methampyrone* 2 hari sebelum muncul gejala dan riwayat lupus eritematosus terkontrol.

Patogenesis SSJ belum sepenuhnya diketahui. Pada fase awal SSJ, terjadi reaksi sitotoksik dimediasi sel *natural killer T* dan limfosit *T CD8+*

terhadap keratinosit yang menyebabkan apoptosis. Interleukin (IL-15) juga diduga berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas SSJ. Selain itu, gen HLA memiliki peranan penting dalam terjadinya SSJ.¹³

Secara umum, pasien SSJ memiliki gejala demam dan *influenza-like* setelah terpapar obat yang diduga sebagai penyebab. Satu hingga 3 hari kemudian, tanda-tanda pada membran mukosa mulai muncul, yaitu pada mata, mulut, hidung, dan genitalia; tanda-tanda tersebut ditemukan pada hampir 90% kasus. Kemudian, didapatkan lesi kulit berupa makula disertai purpura tersebar luas di seluruh tubuh. Makula tersebut akan berkembang menjadi bula kendur yang kemudian diikuti pengelupasan epidermis. Pengelupasan epidermis terus terjadi dan mengakibatkan area erosi luas. Luasnya area erosi dapat menyebabkan nyeri, infeksi, hilangnya cairan dan protein, dan *evaporative heat loss* yang diikuti hipotermia.¹³ Pada kasus ini, terdapat purpura dan bula kendur di hampir seluruh tubuh termasuk wajah. Tes tanda Nikolsky (+) pada regio *collis*, *thorax*, abdomen, dan lumbal. Tes Nikolsky dilakukan dengan cara menekan bula dengan jari, kemudian bula akan meluas ke area kulit sekitarnya menandakan adanya proses akantolisis. Pada mukosa oral dijumpai krusta kehitaman dan erosi sebagian. Pada mukosa genital didapatkan bula kendur dan erosi sebagian. Tidak ditemukan kelainan pada mata seperti konjungtivitis ataupun mata kering. Gejala-gejala tersebut muncul 2 hari setelah pasien mengonsumsi *methampyrone*.

Pemeriksaan histopatologi SSJ mendapatkan hasil terpisahnya lapisan epidermis pada *dermal-epidermal junction*, membran mukosa,

dan epitel ekstrakutaneus. Secara klinis dapat terdeteksi dengan hasil positif pada pemeriksaan tanda Nikolsky.¹³

SSJ dapat mempunyai komplikasi di antaranya sepsis, kegagalan organ multisistem, gangguan penglihatan, hiperpigmentasi atau hipopigmentasi kulit, bahkan kematian.¹ Penelitian retrospektif El-Azhary, *et al*, (2021) jarang menjumpai komplikasi (5 dari 396 pasien dengan SSJ atau NET), namun dapat meningkatkan mortalitas akibat *disseminated intravascular coagulation* (DIC).¹⁵

Prognosis pasien SSJ dapat diprediksi dengan menghitung skala SCORTEN (tabel 1).¹⁴ yang dikembangkan oleh Bastuji-Garin S *et al* (2000).¹ Pada kasus ini, skor skala SCORTEN pasien adalah 1, yaitu luas permukaan tubuh terkena >10% dengan tingkat mortalitas sebesar 3,2%.

Tatalaksana utama SSJ adalah perawatan suportif yang mencakup perawatan kulit, mukosa (okular, urogenital, dan oral), resusitasi, keseimbangan cairan, nutrisi, analgesik, dan pencegahan komplikasi yang mengancam jiwa.¹⁷ Obat yang diduga penyebab harus dihentikan sesegera mungkin.¹⁷

Kasus ini diberi cairan intravena dekstrosa 5%: *normal saline* (1:1) 20 tetes per menit. metilprednisolon 62,5mg per 12 jam intravena, parasetamol 1x1g intravena, gentamisin 80mg per 12 jam intravena. Dipasang kateter urin untuk *balance* cairan Terapi oral yaitu curcuma 2 x 1 tablet dan cetirizin 2x10mg. Untuk perawatan luka di bibir diberi kompres NaCl 0,9% 2 x sehari diikuti pemberian triamsinolon asetonid 1mg (Kenalog in orabase®). Bagian lepuhan yang kering diberi salep desoksimeson 20g dan kloramfenikol 2% 2 x sehari. Perawatan luka dilakukan untuk mencegah infeksi sekunder.

Metampiron dikenal sebagai obat dengan lebih dari 20 tipe metabolisme.¹² Pada pasien rentan, metabolisme metampiron dapat menginisiasi respon imun yang menyebabkan nekrosis sel.¹² Kasus ini mengalami SSJ diduga akibat konsumsi metampiron. Santoso *et al* pernah melaporkan pasien NET akibat konsumsi metampiron.¹²

Kortikosteroid merupakan agen terapeutik untuk terapi alergi dan inflamasi.¹⁶ Pemberian

Tabel 1. Skala SCORTEN

Faktor Risiko	0	1
Usia (tahun)	<40	>40
Berkaitan dengan keganasan	Tidak	Ya
Denyut nadi (denyut/menit)	<120	>120
Kadar urea darah (BUN) (mg/dl)	<27	>27
Luas permukaan tubuh yang terkena (%)	<10	>10
Kadar bikarbonat (mEq/l)	>20	<20
Kadar glukosa (mg/dl)	<250	>250

Skor SCORTEN	Tingkat Mortalitas (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	68,3
5	90



LAPORAN KASUS



kortikosteroid pada fase awal SSJ diyakini dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas tetapi belum ada penelitian skala besar.^{1,17} Selain kortikosteroid, data retrospektif melaporkan penggunaan IVIg, siklosporin, thalidomid, siklofosfamid, *TNF-inhibitor*, *granulocyte-colony stimulating factor*, plasmafairesis, dan hemoperfusi sebagai terapi SSJ.¹⁷

Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi

menurunkan imunitas, sehingga diberikan antibiotik untuk mencegah infeksi sekunder. Gentamisin merupakan salah satu antibiotik spektrum luas, bersifat bakterisidal, jarang menyebabkan alergi, dan tidak nefrotoksik.⁴

SIMPULAN

Dilaporkan satu kasus sindrom Stevens-Johnson (SSJ) pada laki-laki berusia 20 tahun diduga akibat metampiron. Manifestasi kulit

berupa purpura, bula kendur, krusta, dan erosi. Manifestasi mata berupa mata kering. Manifestasi bibir adalah krusta dan erosi. Tanda Nikolsky (+). Skor skala SCORTEN 1 dengan tingkat mortalitas 3,2%. Pasien diberi terapi cairan, metilprednisolon, parasetamol, gentamisin, curcuma, cetirizin, triamsinolon asetonid, desoksimeson, dan kloramfenikol. Pada hari ke 10, pasien mengalami perbaikan klinis dan diperbolehkan pulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mockenhaupt M, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Kang S, Amagai M, Bruckner AI, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 9th Ed. New York: McGraw-Hill; 2019 .p. 459
2. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res*. 2018;2018:4320195. doi: 10.1155/2018/4320195.
3. Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Internat J Molecular Sci*. 2016;17(12):2135.
4. Putri ND, Mutiara H, Sibero HT. Stevens-Johnson syndrome et causa paracetamol. *Medical Prof J Lampung Univ*. 2016;6(1):101-7.
5. Sateesh Kumar Reddy K, Shanmuga Kumar SD, Vijay Raghavendra NC, Sudheer Kumar K. A case report on diclofenac-induced Stevens Johnson syndrome. *J Basic Clin Pharm [Internet]*. 2018;9(2). Available from: <https://www.jbclinpharm.org/articles/a-case-report-on-diclofenac-induced-stevens-johnson-syndrome-4590.html>
6. Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Cosano-Quero A, Romero-Alegría Á, Sánchez-los Arcos L, López-Bernus A, et al. Life-threatening dermatoses: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Impact on the Spanish public health system (2010-2015). *PLOS One* 2018;13(6):e0198582.
7. Basak AK, Debnath J. Stevens-Johnson syndrome. *KYAMC J*. 2018;8(2):31-5
8. Witarini KA. Diagnosis dan tatalaksana sindroma Steven-Johnson (SJS) pada anak: Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis [Internet]*. 2019;10(3):592-6. Available from: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/viewFile/588/372>
9. Mukherjee S, Saha D, Dasgupta S, Tripathi SK. Case report: Suspected case of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap due to ursodeoxycholic acid. *EMJ Dermatol*. 2020;8[1]:96-9.
10. Effendi EH. Sindrom Stevens-Johnson dan nekrosis epidermal toksik. In: Menaldi SLSW, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th Ed. Jakarta: FK UI; 2017 .p. 199-200.
11. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015;10(4):e0122918.
12. Santosa, Rumbiana A, Wahab Z, Kurniawan SP, Naibaho RM, Yogyartono P. Succesful treatment of methampyrone-induced toxic epidermal necrolysis with therapeutic plasma exchange. *Case Rep Med*. 2018;2018:2182604.
13. Deore SS, Dandekar RC, Mahajan AM, Shiledar VV. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome: A case report. *Int J Sci Stud*. 2014;2(4):84-7.
14. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Dermato-Venereol*. 2012;92(1):62-6.
15. El-Azhary RA, Nowsheen S, Gibson LE, DiCaudo DJ. Disseminated intravascular coagulopathy: A complication of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Internat J Dermatol*. 2021;60(2):185-9.
16. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respiratory Care* 2018;63(6):655-70.
17. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):37-54.