



Sindrom Stevens-Johnson Diduga Akibat Fenitoin

Aurelia Stephanie, Eny Susilowati

Rumah Sakit Otorita Batam, Sekupang, Batam, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) merupakan bagian dari nekrolisis epidermis (NE), yaitu sindrom reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis dan pengelupasan epidermis yang luas. Dilaporkan seorang perempuan, usia 21 tahun, datang ke UGD rumah sakit dengan keluhan demam dan timbul ruam-ruam merah yang kemudian berisi air sejak 3 hari. Setelah konsumsi fenitoin, timbul bercak merah disertai gatal di daerah paha, tungkai, dan punggung. Dua hari kemudian bercak merah tersebut mulai berisi cairan berinding kendur dan menyebar ke seluruh tubuh. Pada hari ke-9 perawatan, pasien mengalami perbaikan klinis dan boleh pulang.

Kata kunci: Fenitoin, nekrolisis epidermis, sindrom Stevens-Johnson

ABSTRACT

Introduction: Stevens - Johnson syndrome (SJS) is a type of epidermal necrolysis (NE), a syndrome of acute mucocutaneous reaction recognized by widespread necrosis and epidermal lysis. A case of 21 year-old female, presented in emergency with fever and reddish rash followed by vesicles since 3 days. After phenytoin consumption, reddish spots with urticaria were observed in thigh, legs and back. Two days later, they were followed with vesicles spreading to whole body. Clinical improvement was observed after 9 days, and the patient was discharged. **Aurelia Stephanie, Eny Susilowati. Stevens - Johnson syndrome Linked with Phenytoin Use.**

Keywords: Epidermal necrolysis, phenytoin, Stevens - Johnson syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) merupakan bagian dari nekrolisis epidermis (NE), yaitu sindrom reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis dan pengelupasan epidermis yang luas.¹ Berdasarkan luas lesinya, NE dibagi menjadi 3 antara lain SSJ jika luas lesi <10%, *overlap* SSJ-nekrolisis epidermal toksik (SSJ-NET) jika luas lesi 10-30%, dan NET jika luas lesi >30%.²

Insidens SSJ 1- 2 pasien per 1 juta orang per tahun dengan tingkat mortalitas 5%, mengenai laki-laki ataupun perempuan, semua golongan usia dan ras.⁵ Di Eropa, insidens SSJ 0,9-1,2 kasus/1 juta orang/tahun.⁶ Di Amerika Serikat, insidens SSJ 2,6-7,1 kasus/1 juta orang/tahun.⁶ Risiko pada perempuan sedikit lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki.^{1,6} SSJ lebih banyak ditemukan pada usia dewasa dibandingkan pada anak-anak.⁶

SSJ adalah kumpulan gejala yang mengenai kulit, selaput lendir orifisium, dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan hingga berat; kelainan kulit berupa

eritema, vesikel/bula, dapat disertai purpura.³ Umumnya SSJ disertai gejala sistemik antara lain gejala prodromal berupa demam, nyeri tenggorokan dan lemas, kemudian timbul makula eritematosa yang akan menjadi lesi lepuh berinding kendur dan akhirnya terjadi pengelupasan epidermis. Jika mengenai mukosa, akan terjadi kerusakan mukosa permanen seperti sinekia, ulkus kornea, *simblepharon*, dan *xerophthalmia*. Dapat terjadi komplikasi pada organ paru, intestinal, hati, atau ginjal.² SSJ dan NET ditandai dengan lepuhan eksantema makula menyerupai purpura dan menyebar cepat serta melibatkan mukosa dan kulit. Pada SSJ, kulit yang terkena <10% area permukaan tubuh. Sedangkan pada NET, kulit yang terkena >30%.

Patogenesis SSJ belum jelas, dipercaya akibat reaksi hipersensitivitas sel limfosit T sitotoksik. Limfosit T sitotoksik dan kadar granulin serum berperan dalam terjadinya SSJ karena mengakibatkan apoptosis sel keratinosit. Selain itu, faktor genetik alel HLA dilaporkan berhubungan dengan reaksi hipersensitivitas karena obat, yaitu adanya relasi kuat antara

alel HLA-B*1502 terhadap karbamazepin, fenitoin, serta lamotrigin dan alel HLA-B*5801 terhadap allopurinol.⁴

Pasien ini memenuhi kriteria diagnosis SSJ akibat fenitoin dari klasifikasi Roujeau.^{1,4}

Fenitoin dan SSJ

Fenitoin merupakan salah satu obat anti-epilepsi yang sering digunakan. Sembilan puluh persen obat tersebut terikat dengan protein dan dimetabolisme di hati. Obat ini tidak jarang mencetuskan SSJ atau TEN.⁷ Beberapa penelitian di Thailand dan Taiwan mengemukakan hubungan kuat antara SSJ karena fenitoin dan alel HLA-B*1502.⁷

Di Asia, pemakaian fenitoin dihindari pada pasien dengan alel HLA-B*1502 positif. Penelitian di Hongkong, Thailand, dan Taiwan menunjukkan alel HLA-B*1502 100% positif pada pasien SSJ akibat fenitoin.⁷ Kebanyakan kasus SSJ/TEN muncul dalam 30 – 63 hari setelah pemakaian obat anti-epilepsi dan risiko SSJ/TEN akibat fenitoin sebesar 8,3 kasus per 10000 pasien.⁸ Insidens SSJ akibat fenitoin



di India bervariasi (3,33% dan 13,9%).⁹

Lesi kulit pada SSJ berupa makula eritema difus dengan pruritus, nekrotik, dan lepuhan. Pada pemeriksaan fisik *Nikolsky sign* (+), erosi pada membran mukosa yang sangat nyeri (mata, bibir, rongga mulut, konjungtiva, rongga hidung, uretra, vagina, saluran gastrointestinal, dan saluran respirasi).^{4,9} Diagnosis dikonfirmasi dengan pemeriksaan histologi (vakuolisasi keratinosit membran basal berhubungan dengan limfosit).^{4,9}

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan, usia 21 tahun, datang ke UGD rumah sakit dengan keluhan demam dan timbul ruam-ruam merah yang kemudian berisi air sejak 3 hari. Pasien memiliki riwayat epilepsi sejak usia 2 tahun, kemudian tidak minum obat lagi karena tidak ada serangan selama kurang lebih 10 tahun terakhir. Namun, 3 hari sebelum masuk rumah sakit, pasien tiba-tiba mengalami kejang, kemudian mengonsumsi fenitoin 3 x 100 mg dan asam folat 1 x 1 tablet. Setelah konsumsi fenitoin, timbul bercak merah disertai gatal di daerah paha, tungkai, dan punggung. Dua hari kemudian bercak merah tersebut mulai berisi cairan berinding kendor dan menyebar ke seluruh tubuh. Pasien minum air kelapa sebagai usaha untuk mengobati keluhan demam dan ruam-ruamnya. Pasien menjadi sangat lemas, pada bibir tampak bekas gelembung yang pecah menjadi kehitaman, nafsu makan menurun, nyeri saat menelan, dan mata terasa kering.

Pada pemeriksaan fisik, kesadaran compos mentis, tekanan darah 81/57 mmHg, nadi 107 x/menit menunjukkan syok hipovolemik, suhu 37,1°C, laju napas 24 x/menit, saturasi oksigen 100%. Pada pemeriksaan dermatologis terdapat vesikel dan bula berinding kendor pada regio femur, abdomen, dan toraks.



Gambar 1. Vesikel dan bula berinding kendor pada regio fasialis dan regio *colli*

Tampak krusta kehitaman pada regio labialis. Didapatkan gejala rinitis akut, tampak mukosa nasal hiperemis dan tampak sekret; pada regio oral tampak tonsil T3/T3 tidak hiperemis dan tidak tampak kelainan lain. Pada regio orbita tampak *dry eye*, tanpa krusta ataupun gangguan visual.

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar hemoglobin 11,3 g/dL, leukosit 4290/uL, hematokrit 32,5%, trombosit 133.000/uL, hitung jenis 4,2/2,3/0,2/61,9/17,9/17,7, SGOT 1260 U/L, SGPT 1200 U/L, fungsi ginjal, dan kadar elektrolit serta glukosa darah dalam batas normal. Pasien dirawat di ruang isolasi.

Tatalaksana dengan resusitasi cairan Ringer Laktat dan dobutamin. Cairan rumatan NaCl 0,9% dan dekstrosa 5% (2:2) intravena per 6 jam. Pemakaian fenitoin dihentikan. Terapi farmakologi metilprednisolon 3 x 62,5 mg/hari iv, *paracetamol* 1 x 1 g iv, *ceftriaxone* 1 x 2 g iv, dan terapi oral Hepa-balance 2 x 1 tab, cetirizin 1 x 10 mg/hari, serta terapi topikal kompres NaCl 0,9% 2 x sehari diikuti dengan betametason dan *gentamycin cream*. Terapi *dry eye* dengan tetes mata kloramfenikol 2 x sehari, *sodium hyaluronate* 6 x sehari, dan lubrikan 2 x sehari. Diet bubur lunak.

Pada hari ke-9 perawatan, pasien mengalami perbaikan klinis dan boleh pulang. Pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Pada kulit, tampak makula-makula hipopigmentasi dan hiperpigmentasi bekas vesikel serta bula yang telah pecah. Krusta kehitaman pada regio labial sudah mengelupas dan tidak ada keluhan nyeri menelan. Pasien juga merasa matanya sudah tidak kering. Kadar SGOT 256 U/L dan SGPT 652 U/L. Pasien diperbolehkan pulang dengan terapi oral metilprednisolon 3 x 8 mg/hari dan cetirizin 1 x 10 mg/hari serta obat topikal dan kontrol ke poli kulit dan kelamin 1 minggu kemudian. Obat tetes mata



Gambar 2. Krusta kehitaman pada regio labialis

dilanjutkan dan kontrol ke poli mata 1 bulan kemudian. Kontrol ke poli penyakit dalam 1 minggu kemudian.

DISKUSI

SSJ adalah kumpulan gejala yang mengenai kulit, mukosa, dan selaput lendir orifisium, disertai gejala sistemik dengan patogenesis belum jelas, dipercaya akibat reaksi hipersensitivitas sel limfosit T sitotoksik yang pada akhirnya mengakibatkan apoptosis keratinosit.^{2,3} SSJ dan NET jarang terjadi, namun bermakna karena tingginya mortalitas dan komplikasinya.

SSJ lebih banyak dialami oleh perempuan, sering dijumpai pada kelompok usia 10-40 tahun.^{6,10} SSJ akibat obat merupakan salah satu bentuk paling sering dijumpai dan paling sering disebabkan antibiotik (37,27%), diikuti anti-konvulsan (35,73%) dan anti-inflamasi non-steroid/NSAIDs (15,93%).⁹ Faktor genetik alel HLA dilaporkan berhubungan dengan reaksi hipersensitivitas karena obat, yaitu adanya relasi kuat alel HLA-B*1502 terhadap obat, pada kasus ini adalah fenitoin. Pada fase awal SSJ, epidermis diinfiltrasi oleh sel limfosit T CD8 dan makrofag, sedangkan pada lapisan dermis dominan sel CD4. Sel-sel limfosit mengeluarkan sitokin yang mencetuskan inflamasi dan apoptosis sel. Mekanisme reaksi hipersensitivitas ini akan menyebabkan defisiensi atau abnormalitas enzim hidroksilase epoksida yang berfungsi mendetoksifikasi metabolit amino aromatik obat antikonvulsan. Oleh karena itu, metabolit antikonvulsan dapat terakumulasi dan langsung mengakibatkan kematian sel, atau sebagai prohapten yang akan bersatu dengan sel T dan kemudian memicu reaksi imun.¹¹

Fenitoin merupakan salah satu obat antikonvulsan yang dapat menimbulkan SSJ. Fenitoin dapat menginduksi sitokrom



Gambar 3. Vesikel dan bula berinding kendor pada regio lumbal

LAPORAN KASUS



P4503A dan memproduksi reaksi oksidatif yang berperan dalam reaksi hipersensitivitas.¹¹ Cincin aromatik yang dimiliki fenitoin masuk dalam jalur detoksifikasi yang dimediasi enzim hidrolase epoksida, sedangkan obat antikonvulsan lain yang jarang menimbulkan SSJ dimetabolisme dengan cara lain. Karbamazepin, asam valproat, dan barbiturat dapat menyebabkan reaksi silang dengan fenitoin, sehingga gabapentin atau *levetiracetam* lebih direkomendasikan sebagai substitusi pada pasien yang sensitif karena lebih jarang mengakibatkan SSJ.¹¹

Gejala prodromal SSJ antara lain demam, batuk, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, dan sensasi terbakar. Kelainan mukosa yang tersering, yaitu pada mukosa oral, diikuti konjungtiva dan genital.^{8,9}

Kasus ini terjadi pada perempuan berusia 21 tahun dengan gejala prodromal berupa demam, nyeri menelan, dan badan terasa lemas. Pada kulit dijumpai lesi makulopapular eritema, vesikel, dan bula ber dinding kendur di seluruh tubuh termasuk wajah. Luas permukaan tubuh yang terkena mencapai 90%. Tes Nikolsky positif (+) pada regio toraks, abdomen, ataupun lumbal. Tes Nikolsky dengan cara menekan bula dengan jari, maka bula akan meluas ke kulit sekitarnya menandakan proses akantolisis. Pada mukosa oral dijumpai krusta hitam. Mukosa genital dalam batas normal. Didapatkan kelainan mata berupa *dry eye*. Gejala muncul 3 hari setelah mengonsumsi obat antiepilepsi fenitoin. SSJ dapat timbul 1-5 minggu setelah konsumsi obat fenitoin.⁹

Pada SSJ berat dijumpai keadaan umum buruk seperti pada pasien ini yang mengalami syok hipovolemik serta kadar SGOT dan SGPT tinggi. Komplikasi lain antara lain dehidrasi, malnutrisi akut, bronkopneumonia, gagal napas, gagal ginjal, kebutaan, sepsis, bahkan kematian.^{3,8,9} Prognosis SSJ ataupun NET dapat diprediksi dengan skala SCORTEN yang dikembangkan oleh Bastuji-Garin, *et al*, sekaligus untuk menilai tingkat mortalitas berdasarkan 7 faktor

risiko (Tabel).¹¹ Skala Scorten pasien ini bernilai 1, yaitu luas permukaan tubuh >10% dengan tingkat mortalitas sebesar 3,2%.

Tabel. Skala SCORTEN¹¹

Faktor Risiko	Nilai
Usia >40 tahun	1
Denyut nadi >120 x / menit	1
Kanker atau keganasan hematologis	1
Luas permukaan tubuh yang terkena >10%	1
Kadar urea serum >10 mM (BUN >27 mg/dL)	1
Kadar bikarbonat serum <20 mEq/L	1
Kadar glukosa serum >14 mM (<250 mg/dL)	1

Skala SCORTEN	Mortalitas (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
>5	90

Tatalaksana awal SSJ adalah menghentikan obat-obatan yang dicurigai sebagai penyebab SSJ, penting ditanyakan obat-obatan yang dikonsumsi pasien dalam 2 bulan terakhir dan ada tidaknya faktor komorbid ataupun penyakit kronis. Penilaian dan tatalaksana jalan napas, pernapasan dan sirkulasi, ekskresi urin dan tanda-tanda sepsis, luas permukaan tubuh yang terkena dan derajatnya.¹³ Tatalaksana suportif berdasarkan *IADVL Consensus Guidelines 2006* antara lain suhu ruangan 30-32°C untuk mencegah hiperkatabolisme dengan mengurangi pembuangan kalori melalui kulit, pemantauan keadaan umum atau tanda vital, antibiotik segera jika dijumpai tanda-tanda sepsis dan perawatan luka konservatif tanpa *debridement*.¹³

Pada pasien ini diberikan NaCl 0,9% dan dekstrosa 5% (2:2) intravena per 6 jam dan dipasang kateter urin untuk mengukur *balance* cairan. Diet pasien ini yang mengalami *odynophagia* berupa makanan cair atau *semisolid* berupa bubur lunak dengan ekstra telur karena rendahnya kadar albumin, globulin, dan protein total. Perawatan luka pasien dengan antibiotik topikal 2 x sehari dan

pembersihan luka rutin menggunakan cairan NaCl 0,9% akan mengurangi risiko infeksi. Luka bibir dikompres dengan NaCl 0,9% diikuti lubrikan topikal dan obat kumur. Pemeriksaan mata rutin dan pemberian lubrikan serta antibiotik tetes mata tanpa kortikosteroid. Pemeriksaan laboratorium dijumpai trombositopenia, peningkatan kadar fungsi hati (SGOT, SGPT, alkali fosfatase, dan gamma GT). Kadar HBsAg, HCV, dan HIV negatif. Fenitoin merupakan salah satu obat antikonvulsan yang cukup sering mengakibatkan kerusakan hati pada pasien SSJ (berhubungan dengan gen HLA-B*1502) dan SSJ sendiri juga dapat menyebabkan komplikasi hepatitis akut.^{14,15} Kultur darah atau kulit dan biopsi kulit tidak dilakukan karena harus dirujuk. Pasien diberi antibiotik sistemik spektrum luas *ceftriaxone* intravena untuk mencegah infeksi, misalnya bronkopneumonia yang dapat menyebabkan kematian.³ Pemeriksaan *marker* SSJ/NET, yaitu serum *granulysin* (>10 ng/mL) dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 95,8%.¹³ Namun, di Indonesia belum rutin dilakukan.

Peranan kortikosteroid sebagai terapi SSJ masih kontroversial; beberapa laporan menyatakan kortikosteroid dapat menyebabkan komplikasi infeksi dan prognosis lebih buruk.¹⁶ Namun, terapi kortikosteroid (contohnya deksametason) pada SSJ fase akut (dalam 3 – 7 hari setelah *onset*) menghasilkan mortalitas yang lebih rendah dan waktu re-epitelisasi lebih singkat.¹⁶

SIMPULAN

Pasien perempuan usia 21 tahun dengan sindrom Stevens-Johnson (SSJ) diduga akibat fenitoin. Manifestasi kulit berupa vesikel, bula ber dinding kendur serta krusta. Kedua mata mengalami *dry eye*, dan terdapat krusta pada mukosa bibir. Luas permukaan tubuh yang terlibat hampir mencapai 90%, tanda Nikolsky positif (+), skala SCORTEN 1, dan tingkat mortalitas 3,2%. Pasien dirawat di ruang isolasi, mendapatkan terapi awal resusitasi cairan karena syok hipovolemik, terapi simptomatik dan suportif selama 9 hari menghasilkan perbaikan klinis dan laboratoris.

DAFTAR PUSTAKA

- Allanore LV, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Co. Inc; 2008. p. 347-54.
- Chung WH, Hung SI. Genetics markers and dangers signals in Stevens-Johnson syndromes and toxic epidermal necrolysis. *Allergology Internat*. 2010;59:325-32.
- Djuanda A, Hamzah M. Sindrom Stevens-Johnson. In: Hamzah M, Aisah S, editors. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Jakarta: FKUI; 2008
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39



LAPORAN KASUS

5. Génin E, Schumacher M, Roujeau JC, Naldi L, Liss Y, Kazma R, et al. Genome-wide association study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:52
6. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL, Archambault M. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health System Pharmacy* 2010;67(3):206–13.
7. Hua FY, Wua X, An DM, Yan B, Stefan H, Zhou D. Phenytoin-induced Stevens–Johnson syndrome with negative HLA-B*1502 allele in mainland China: Two cases. *Seizure* 2011;20:431-2
8. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64:1134-8.
9. Patel PP, Gandhi AM, Desia CK, Desia MK. An analysis of drug induced Stevens-Johnson syndrome. *Indian J Med Res.* 2012;136:1051-3.
10. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SSJTEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:238– 40.
11. Barbosa LA, Teixeira CR. Erythema multiforme associated with prophylactic use of phenytoin during cranial radiation therapy. *Am J Health-System Pharmacy* 2008;65:1048-50.
12. Shah M, Larson K, Kundu N, Walsh M. Postoperative Steven-Johnson syndrome secondary to piperacillin-tazobactam. *IJCRI.* 2013;4(6)316-20.
13. Gupta L, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):603-25.
14. Pirmohamed M, Leeder SJ. Anticonvulsant agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2013 .p. 423-42.
15. Devarbhavi H, Raj S, Aradya VH, Rangegowda VT, Veerama GP, Singh R, et al. Drug-induced liver injury associated with Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: Patient characteristics, causes and outcome in 36 cases. *Hepatol.* 2016;63(3):993-5.
16. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med.* 2012;27:203-10.

CME

Serap ilmunya, Raih SKP-nya
www.kalbemed.com/CME.aspx