

Pasien Wanita 41 Tahun dengan Sindrom Hipersensitivitas Obat (SHO) akibat Antibiotik

Kevin Jeremia Purba¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Kulit Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Reaksi yang menyimpang pada obat bervariasi, mulai dari gejala klinis ringan hingga parah. Sindrom Hipersensitivitas Obat (SHO) merupakan kelainan autoimun sistemik akibat reaksi yang menyimpang pada obat yang dapat menyebabkan gejala berupa erupsi pada kulit, demam disertai keterlibatan satu atau beberapa organ interna. Sindrom Hipersensitivitas Obat sering disebabkan oleh obat seperti trimetoprim, allopurinol, metronidazol, dapson dan abacavir. Penyakit ini juga dapat terjadi akibat reaksi silang obat, seperti obat anti konvulsan (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) dan obat anti inflamasi non steroid (piroksikam). Dilaporkan pada pasien wanita 41 tahun dengan keluhan meliputi: keluhan utama timbul bercak-bercak berwarna merah disertai gatal di seluruh tubuh dan disertai kedua mata yang menguning. Gejala klinis muncul setelah pasien mengonsumsi berbagai jenis obat-obatan dalam dua minggu terakhir. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan trombositopenia dan peningkatan drastis dari enzim hati. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan penunjang, ditegakkan diagnosis Sindrom Hipersensitivitas obat et causa susp. amoxicilin. Tata laksana SHO yang utama adalah identifikasi dan menghentikan obat penyebab, terapi simptomatik serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Kata kunci: Antibiotik, erupsi obat alergi, sindrom hipersensitivitas obat

A 41-Year-Old Female Patient with Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) Caused by Antibiotics

Abstract

Aberrant reactions to drugs vary, ranging from mild to severe clinical symptoms. Drug Hypersensitivity Syndrome (SHO) is a systemic autoimmune disorder caused by aberrant reactions to drugs which can cause symptoms in the form of skin eruptions, fever accompanied by involvement of one or several internal organs. Drug Hypersensitivity Syndrome is often caused by drugs such as trimethoprim, allopurinol, metronidazole, dapsone and abacavir. This disease can also occur due to cross-reaction of drugs, such as anti-convulsant drugs (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (piroxicam). Reported on a 41 year old female patient with complaints including: the main complaint was red spots accompanied by itching all over the body and yellowing of both eyes. Clinical symptoms appeared after the patient consumed various types of drugs in the last two weeks. Investigation revealed thrombocytopenia and a drastic increase in liver enzymes. Based on the physical and supporting examination, a diagnosis of Drug Hypersensitivity Syndrome et causa susp was made. amoxicillin. The main management of SHO is identification and stopping the causative drug, symptomatic therapy and recommended administration of systemic corticosteroids.

Keywords: Allergic drug eruption, antibiotics, drug hypersensitivity syndrome

Korespondensi: Kevin Jeremia Purba, alamat Jl. Alam Murni S11, Kec. Way Halim, Bandar Lampung, hp 081271853789, e-mail: kevinjeremia8993@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Hipersensitivitas Obat (SHO) atau dikenal dengan istilah lain *Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)*/*Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)* merupakan kelainan autoimun sistemik akibat reaksi yang menyimpang pada obat, yang dapat menyebabkan gejala berupa erupsi pada kulit, demam disertai keterlibatan satu atau beberapa organ interna seperti: hepatitis, miokarditis, nefritis, pneumonitis, limfadenopati¹.

Sindrom Hipersensitivitas Obat merupakan kelompok penyakit kulit yang tergabung dalam kelompok erupsi obat berat. Erupsi obat berat atau dikenal dengan istilah lain *Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR)* terdiri dari *Steven-Johnson syndrome (SJS)*, *toxic epidermal necrolysis (TEN)*, *acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)*².

Angka kejadian dari sindrom hipersensitivitas obat masih belum jelas, diperkirakan risiko populasi terkena penyakit ini bervariasi dalam 1 diantara 1.000 hingga 1 diantara 10.000 pasien yang terkena paparan

obat. Sebuah studi menyebutkan, tingkat mortalitas dari SHO cukup tinggi sekitar 10%-20%^{3,4}.

Data spesifik yang menunjukkan angka kejadian SHO di dunia maupun Indonesia belum ada, namun menurut data penelitian yang pernah dilakukan oleh Loo dan kawan-kawan di rumah sakit tersier di penang selama 10 tahun, prevalensi kasus SHO mencapai angka 12,7 % dari 189 kasus yang termasuk rekasi alergi obat berat². Data lain yang didapat dari Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2009-2011, menunjukkan banyaknya kasus SHO sebesar 2,7%. Prevalensi dari kasus SHO yang sedikit menyebabkan penyakit ini dikelompokkan menjadi kasus yang langka^{5,6}.

Gejala klinis yang terlihat pada SHO beraneka ragam dan sering kali mirip dengan penyakit yang lain. Penegakan serta penatalaksanaan pada SHO harus dilakukan secara cepat dan tepat, kondisi ini bertujuan untuk mengurangi bahkan mencegah angka mortalitas akibat SHO. Laporan kasus ini memiliki tujuan untuk menunjukkan diagnosis serta tatalaksana kasus SHO pada pasien wanita 41 tahun dengan riwayat konsumsi berbagai jenis obat-obatan.

Kasus

Seorang perempuan berusia 41 tahun datang ke IGD RSUD. DR. H. Abdul Moeloek dengan keluhan utama timbul bercak-bercak berwarna merah disertai gatal di seluruh tubuh dan kedua mata yang menguning.

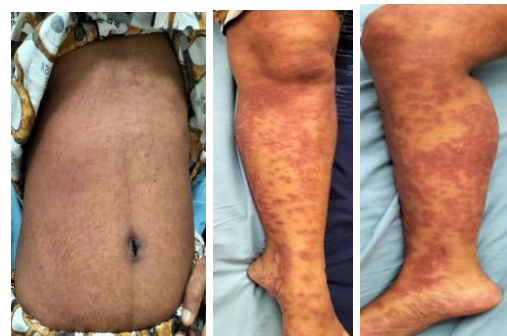
Sekitar dua minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien mengaku menjalani operasi sinusitis, setelah rawat inap selama empat hari, pasien kemudian dipulangkan dan diberi obat minum berupa dexamethasone, amoxicilin, ambroxol dan cetirizine. Namun, satu minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan demam, dan sakit kepala, sehingga pasien secara mandiri berinisiatif membeli obat di apotek lalu diberikan methylprednisolone dan paracetamol. Keesokan harinya, muncul ruam merah secara serentak, ukuran setelapak tangan disertai gatal pada punggung. Keluhan disertai bengkak pada seluruh wajah, hingga pasien kesulitan membuka kedua mata, atas keluhan tersebut pasien dibawa keluarga ke RS Hermina Lampung, dua hari pasca rawat inap

pasien dipulangkan, namun ruam kemerahan masih ada.

Satu hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluhkan ruam meluas dan menyebar ke hampir di seluruh tubuh disertai rasa gatal. Keluhan juga disertai dengan demam tinggi, sesak napas, dan kedua mata yang menguning. Riwayat alergi obat-obatan sebelumnya disangkal, riwayat penyakit autoimun disangkal, riwayat keluhan yang serupa pada keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/80mmHg, frekuensi nadi 88x/menit, frekuensi pernapasan 20x/menit, dan suhu 38,1 °C, konjungtiva kanan dan kiri tampak ikterik, tidak teraba pembesaran pada pemeriksaan kelenjar getah bening (KGB).

Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan efolresensi pada regio fascialis, cervicalis, thoracalis anterior et posterior, abdominalis anterior et posterior, ekstremitas superior et inferior tampak makula-plak eritematosa, multipel, ireguler, difuse, numular-plakat, generalisata.



Gambar 1. Lesi kulit berupa makula eritem pada dada dan tungkai

Pada pemeriksaan laboratorium, didapatkan trombositopenia dengan kadar 110.000/uL, peningkatan LED menjadi 23 mm/jam, peningkatan drastis serum transaminase SGOT menjadi 607 g/dL dan SGPT 837 g/dL, peningkatan kadar bilirubin total dan direk menjadi 15,1 mg/dL dan 9,8 mg/dL.

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan Sindrom Hipersensitivitas Obat et causa susp. amoxicilin.

Tata laksana yang dilakukan pada pasien ini meliputi tatalaksana non farmakologi dan farmakologi. Tata laksana non farmakologi yang

diterapkan pada pasien : 1) rencana rawat inap; 2) Menghentikan obat-obatan yang diduga berpotensi menjadi penyebab erupsi obat alergi maupun yang dapat berikatan silang; 3) Edukasi terkait kebersihan kulit, menjaga hygiene pribadi, dengan mandi sebanyak dua kali sehari dengan air dan menggunakan sabun dengan bahan aktif yang memiliki pelembap; 4) Konsultasi ke bagian Hepatologi Ilmu Penyakit Dalam.

Terapi farmakologi yang diberikan adalah: 1) Metilprednisolon setara prednison dosis 1-2 mg/kgBB (injeksi intravena metilprednisolon 2x62,5mg) dengan tapering off; 2) Injeksi intravena ranitidine 1 ampul/12 jam; 3) Loratadine 2x10 mg; 4) mometasone furoate cream 10 gram + Urea 10% dioles 2x1 setelah mandi; 5) Urea 40 gram + Desoximatasone Krim 0,25% 2x1; 6) Micinazole Krim 2% + betamethasone Krim 5 gr 2x1.

Pasien dirawat selama tujuh hari, dan selanjutnya dipulangkan dengan perbaikan, kondisi tersebut ditandai dengan dengan lesi kulit yang mengalami involusi dan tidak didapatkan adanya lesi baru. Keluhan lain sudah dirasa membaik.

Pembahasan

Seorang pasien wanita 41 tahun dengan diagnosis akhir Sindrom Hipersensitivitas Obat et causa susp. amoxicilin.

Sindrom Hipersensitivitas Obat (SHO) pada pasien ini ditegakkan berdasarkan hasil dari anamnesis berupa muncul bercak bewarna kemerahan disertai rasa gatal pada seluruh tubuh sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit, pasien juga mengeluhkan adanya demam tinggi, bengkak pada wajah, sesak nafas dan kedua mata menguning. Kondisi tersebut dialami pasien setelah mengkonsumsi berbagai jenis obat-obatan satu hari sebelumnya.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan sklera ikterik, tidak didapatkan adanya pembesaran KGB. Status dermatologikus didapatkan efolresensi pada regio fascialis, cervicalis, thoracalis anterior et posterior, abdominalis anterior et posterior, ekstremitas superior et inferior tampak makula-plak ertitematosa, multipel, ireguler, difuse, numular-plakat, generalisata. Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan trombositopenia, peningkatan SGOT, SGPT, bilirubin dan peningkatan kadar

LED. Berdasarkan data pasien diatas, kondisi tersebut memenuhi kriteria diagnosis sindrom hipersensitivitas obat menurut RegiSCAR, pada tabel di bawah ini⁷.

Tabel 1. Kriteria diagnostik Sindrom Hipersensitivitas Obat menurut RegiSCAR

No.	Kriteria
1.	Ruam kulit akut
2.	Reaksi diduga akibat obat
3.	Rawat Inap
4.	Demam (>38 °C)
5.	Nilai laboratorium abnormal (minimal 1) a. Atipikal limfosit b. Trombositopenia c. Eosinofilia
6.	Keterlibatan ≥ 1 organ dalam
7.	Pembesaran KGB > 2 tempat

Diagnosis Sindrom Hipersensitivitas Obat dapat ditegakkan jika memenuhi minimal 3 dari kriteria di atas. Berdasarkan data diatas pasien memenuhi kriteria RegiSCAR dengan 5 poin yaitu adanya lesi kulit berupa ruam yang diduga muncul setelah mengkonsumsi obat, riwayat dirawat di rumah sakit, demam, trombositopenia dan kerusakan organ hati.

Kelainan hati terjadi pada sekitar 70% pasien, ditandai oleh peningkatan enzim transaminase. Terjadinya gangguan pada hati yang ditandai kuning baik pada mata menjadi penanda prognosis yang buruk dan berhubungan terkait peningkatan angka mortalitas⁸.

Penyebab sindrom hipersensitivitas pada pasien ini diduga adalah amoxicilin ataupun interaksi dari berbagai obat yang dikonsumsi secara bersamaan. Perkiraan ini didasarkan dengan berbagai kesimpulan penelitian seperti yang dilaporkan oleh Gao dan kawan-kawan dari RS Rakyat Puerdi Yunan yang menyatakan bahwa 74% dari penyebab kejadian sindrom hipersensitivitas obat adalah obat golongan antibiotik⁹.

Studi lain menunjukkan dari total 254 kasus sindrom hipersensitivitas obat akibat antibiotik, 22 kasus diantaranya terkait dengan penisilin (termasuk amoxicilin) yang setara dengan 8,6% dari keseluruhan sampel, dengan periode latensi dari reaksi akibat penisilin adalah sekitar 16 hari¹⁰.

Patofisiologi dari SHO belum sepenuhnya dipahami, namun sebagian besar bukti

menunjukkan penyebab penyakit ini dimediasi oleh imun, dengan reaksi yang terjadi setelah sensitisasi dan timbulnya lebih cepat setelah pemberian obat berikutnya, hal ini telah terbukti berhubungan dengan immunosupresi, baik sebagai faktor risiko dan akibat dari sindrom ini, dan mungkin juga berhubungan dengan mutasi genetik spesifik yang menyebabkan kerusakan enzimatis pada jalur metabolisme obat. Penelitian lain juga menunjukkan ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa HHV-6 berhubungan dengan sindrom SHO, namun tidak jelas apakah ini merupakan faktor penyebab SHO atau karena reaktivasi virus melalui jalur autoimun dan metabolit obat^{11,12,13}.

Penanganan utama terhadap erupsi obat alergi adalah mengidentifikasi dan menghentikan konsumsi obat yang dicurigai sebagai penyebab, seperti yang dilakukan pada kasus ini meliputi penghentian pemberian amoksisilin¹⁴. Terapi simtomatik dapat diberikan meredakan pruritus dan inflamasi kulit, dapat digunakan antihistamin golongan H1 dan kortikosteroid topikal potensi kuat¹⁴.

Pemberian kortikosteroid pada SHO bertujuan untuk mengatasi gejala dan mencegah kerusakan lebih lanjut. Untuk kasus yang ringan dapat diberikan kortikosteroid sistemik dosis 0,5 hingga 1 mg/kg/hari dan diturunkan bertahap dalam 6 hingga 8 minggu. Pada kasus berat dapat diberikan metilprednisolon 1 hingga 2 mg/kg/hari. Pada kasus ini pemberian metilprednisolon 0,5 hingga 1 mg/kg/hari dan diturunkan bertahap sesuai dengan perbaikan klinis dan laboratorium pasien

Simpulan

Sindrom hipersensitivitas obat merupakan kelainan autoimun sistemik akibat reaksi yang menyimpang pada obat yang dapat menyebabkan gejala berupa erupsi pada kulit, demam disertai keterlibatan satu atau beberapa organ interna. Tata laksana SHO yang utama adalah identifikasi dan menghentikan obat penyebab, terapi simtomatik serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Daftar Pustaka

1. Wei BM, Fox LP, Kaffenberger BH, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):911-926. doi:10.1016/j.jaad.2023.02.073
2. Loo CH, Tan WC, Khor YH, Chan LC. A 10-years retrospective study on Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) in a tertiary hospital in Penang, Malaysia. *Med J Malaysia*. 2018;73(2):73-77.
3. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S60-S66. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.046
4. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-1379. doi:10.1001/archdermatol.2010.198
5. Damayanti, Anggraeni S, Rosita C, Hutomo M, Sukanto H. Studi Epidemiologi: Erupsi Obat Berat. *Jurnal Unair Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2017;29(2):151-152
6. Singh T, Niazi M, Karri K, Rudikoff D, Gonzalez E. A Rare Case of DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome with Cholecystitis in a Patient on Levetiracetam. *Cureus*. 2019 Mar 13;11(3):e4245. doi: 10.7759/cureus.4245. PMID: 31131168; PMCID: PMC6516625.
7. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1155-1167.e5. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.004
8. Martinez-Cabriales SA, Shear NH, Gonzalez-Moreno EI. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases*. 2019 Mar 26;7(6):705-716. doi: 10.12998/wjcc.v7.i6.705. PMID: 30968035; PMCID: PMC6448072.

9. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):633-640. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.013
10. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Mar;77(3):275-289. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025080; PMCID: PMC7537982.
11. Emma Littlehales, Odhrán Murray, Robert Dunsmuir, "Vancomycin-Induced DRESS Syndrome: An Important Concern in Orthopedic Surgery", *Case Reports in Orthopedics*, vol. 2018, Article ID 1439073, 5 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1439073>
12. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1155-1167.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35176506; PMCID: PMC9201940.
13. Chen CB, Hung WK, Wang CW, Lee CC, Hung SI, Chung WH. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 29;10:1187937. doi: 10.3389/fmed.2023.1187937. PMID: 37457584; PMCID: PMC10338933.
14. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):702-711. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.06.008