

Lemierre's Syndrome: Ancaman Yang Dilupakan Di Era Antibiotik

Luh Dina Yulita¹, Novita Carolia²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Lemierre's syndrome merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan adanya tromboflebitis pada vena jugularis interna dan bakterimia dengan riwayat infeksi orofaringeal akut sebelumnya. *Lemierre's syndrome* disebabkan oleh infeksi bakteri anaerob yaitu *Fusobacterium necrophorum*. Penyakit ini sering memberikan prognosis buruk mulai dari metastasis emboli, kecacatan, hingga kematian. Semenjak ditemukannya antibiotik, angka morbiditas dan mortalitas *Lemierre's syndrome* mengalami penurunan drastis. Penyakit ini tidak populer dan sering dilupakan karena angka insidensi nya yang rendah dan tidak adanya gejala patognomonis, namun beberapa laporan kasus penyakit ini masih sering ditemukan. Artikel ini merupakan suatu studi literatur untuk membahas etiologi, patogenesis, patofisiologi, manifestasi klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, tatalaksana hingga komplikasi dari *Lemierre's syndrome*.

Kata kunci: *Fusobacterium Necrophorum*, Infeksi Orofaringeal, *Lemierre's Syndrom*, Septik Emboli

Lemierre's Syndrome : The Forgotten Threat in Antibiotic Era

Abstract

Lemierre's syndrome is a condition characterized by the presence of thrombophlebitis in the internal jugular vein and bacteremia with a previous history of acute oropharyngeal infection. Lemierre's syndrome is caused by anaerobic bacterial infection of *Fusobacterium necrophorum*. The disease often gives a poor prognosis, ranging from the emboli metastatic, disability, and the worst is death. Since the discovery of antibiotics, the morbidity and mortality of *Lemierre's syndrome* has decreased significantly. The disease is unpopular and often forgotten because of its low incidence rate and the absence of pathognomonis symptoms, but some case report of *Lemierre's syndrome* are still frequently reported. This article is a literature study about etiology, pathogenesis, pathophysiology, clinical manifestations, physical examination, investigation, management and complications of Lemierre's syndrome.

Key words: Emboli Septic, *Fusobacterium Necrophorum*, *Lemierre's Syndrome*, Oropharyngeal Infection

Korespondensi: Luh Dina Yulita, alamat Jl. Bougenvil no. 32A Kel. Labuhan Dalam Kec. Tanjung Senang Bandar Lampung, HP 085269398456, email:luhdinay@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti virus, bakteri, fungi, dan protozoa. Infeksi dapat menyerang hampir semua jaringan yang ada di tubuh manusia dan menimbulkan berbagai gejala mulai dari gejala yang ringan hingga berat. Infeksi orofaringeal merupakan infeksi yang sering terjadi. Infeksi orofaringeal dapat sembuh tanpa meninggalkan gejala sisa, namun dapat menimbulkan berbagai komplikasi sistemik. Salah satu komplikasi serius dari infeksi orofaringeal adalah *Lemierre's syndrome*.¹

Lemierre's syndrome atau *Lemierre's disease* merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan adanya tromboflebitis pada vena jugularis interna dan bakteremia dengan riwayat infeksi orofaringeal akut sebelumnya.¹ Penyakit ini terjadi akibat adanya penyebaran bakteri patogen menuju vena jugularis interna yang berasal dari fokus infeksi primer pada orofaring.²

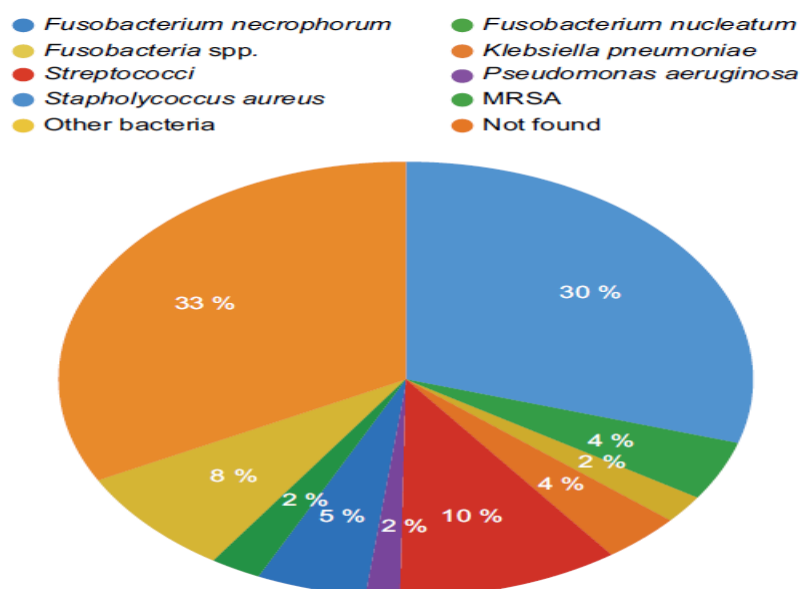
Lemierre's syndrome sering memberikan prognosis buruk, mulai dari penyebaran infeksi menuju organ lain, kecacatan, hingga kematian.² Mortalitas dari *Lemierre's syndrome* sangat menurun sejak ditemukannya antibiotik, namun beberapa laporan kasus dari penyakit ini masih sering ditemukan. Penggunaan antibiotik yang kurang rasional juga dapat menyebabkan resistensi terhadap bakteri penyebab penyakit ini.² Penyakit ini sangat sulit dikenali karena angka insidensi yang rendah dan tidak adanya gejala patognomonis yang merujuk pada *Lemierre's syndrome*.³ Artikel ini membahas tentang etiologi, manifestasi klinis, patofisiologi,

pemeriksaan penunjang, dan tatalaksana serta komplikasi pada *Lemierre's syndrome* sehingga petugas kesehatan dapat tetap waspada terhadap keberadaan penyakit ini.^{4,5}

Isi

Lemierre's syndrome terjadi akibat adanya penyebaran bakteri anaerob dari fokus infeksi orofaringeal yang menyebabkan bakteremia dan tromboflebitis pada Vena Jugularis Interna (VJI).⁶ Tromboflebitis adalah suatu kondisi dimana terjadi pembentukan gumpalan darah (*clot trombus*) pada pembuluh darah balik (*vena*) akibat adanya inflamasi atau infeksi pada pembuluh darah tersebut.⁷ Fokus infeksi primer pada orofaring dapat berupa faringitis, tonsilitis, tonsilofaringitis. Pada beberapa kasus, fokus infeksi primer *Lemierre's syndrome* bukan berasal dari infeksi orofaring namun berupa otitis media, mastoiditis, endomteriosis purulenta, apendiksitis, dan infeksi pada traktus urinarius.⁸

Penyebaran infeksi terutama terjadi secara hematogen maupun limfogen. Hipotesis lain menyebutkan bahwa penyebaran bakteri dapat terjadi secara langsung melalui pecahnya abses atau peningkatan sekresi mukus akibat infeksi primer.. Secara limfogen penyebaran bakteri terjadi melalui sistem limfatik menuju *lateral pharyngeal space*, perlintasan VJI di leher. Kelenjar limfoid yang berada di sepanjang vena jugularis akan menampung cairan limfe yang berasal dari fokus limfe menyebabkan inflamasi pada vena dan trombosis luminal.^{2,9}



Gambar 1. Distribusi Agen Penyebab *Lemierre's syndrome*

Bakteri yang pernah dilaporkan menyebabkan *Lemierre's syndrome* antara lain adalah *Fusobacterium necrophorus*, *Fusobacteria spp*, *Staphylococcus aureus*, dll. *Fusobacterium necrophorus* adalah bakteri yang paling sering ditemukan pada pasien *Lemierre's syndrome*, merupakan bakteri basil gram negatif, tak berspora, dan obligat anaerob yang pertama kali diisolasi dari traktus genital wanita oleh Jean Halle (1898).^{1,3} Bakteri ini sebelumnya diketahui menimbulkan infeksi *calf diphtheria* pada hewan dan dikenal sebagai *Bacillus necrophorus* (1884). *Lemierre's syndrome* pertama kali dipostulatkan oleh ahli mikrobiologi yang berasal dari Jerman, Andre Lemierre.^{5,6}

Faktor virulensi yang dimiliki oleh *F.necrophorus* adalah endotoksin, leukotoksin, hemolisin, hemaglutinin, kapsul, *adhesins*, *platelet aggregation factors*, dan enzim ekstraseluler. Endotoksin dan leukotoksin memiliki peran paling penting dalam patogenesis *Lemierre's syndrome*. Endotoksin *F.necrophorus* berupa lipopolisakarida yang terletak pada membran terluar dinding sel bakteri.¹⁰ Leukotoksin merupakan *encapsulated toxin* yang akan memicu aktivitas trombosit. Inokulasi *F.necrophorus* pada hewan percobaan menyebabkan pembentukan *clot trombus* pada arteri maupun vena.²

Gejala dan tanda klinis yang muncul pada *Lemierre's syndrome* bervariasi tergantung pada tahapan perkembangan penyakit.² Tahapan tersebut meliputi infeksi primer, tromboflebitis vena jugularis interna, dan komplikasi metastasis. Gejala klinis pada infeksi primer tergantung pada situs infeksi pertama yang sering berasal dari orofaringeal. Gejala tersebut meliputi demam, nyeri kepala, sakit tenggorokkan, disfagia, mual muntah, dan nyeri abdominal. Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai tonsil yang hiperemia, berulkus, atau pun eksudatif.^{1,2,9} Tahapan kedua adalah tromboflebitis vena jugularis interna, pada tahap ini dijumpai gejala yang menandakan adanya inflamasi pada pembuluh darah balik leher. Gejala tersebut meliputi bengkak, nyeri, dan kaku pada leher yang sering terjadi unilateral.⁹

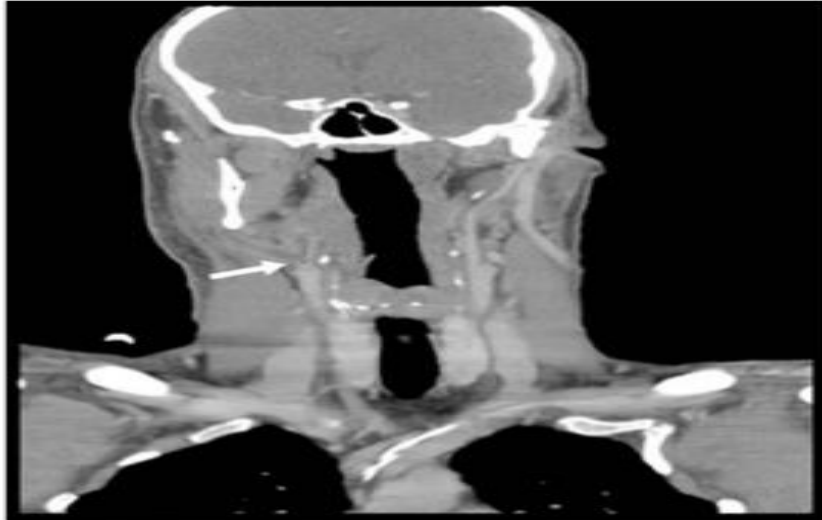
Pada beberapa kasus juga dijumpai adanya spasme *m.sternocleidomastoideus* dan paralisis *m.trapezius*. Tahapan selanjutnya adalah metastasis embolus, trombus yang berasal dari vena jugularis interna akan lepas

menuju sistemik menjadi embolus.⁹ Gejala klinis yang timbul tergantung pada organ yang mengalami emboli. Organ yang sering mengalami komplikasi adalah paru-paru baik berupa emboli paru, pneumonia, hingga efusi pleura yang menyebabkan gangguan pernafasan.² *Lemierre's syndrome* juga sering menyebabkan septikemia akibat pecahnya emboli berisikan bakteri patogen yang akan bermultiplikasi di dalam darah dan menimbulkan gejala sistemik berupa demam hingga penurunan kesadaran.^{7,9}

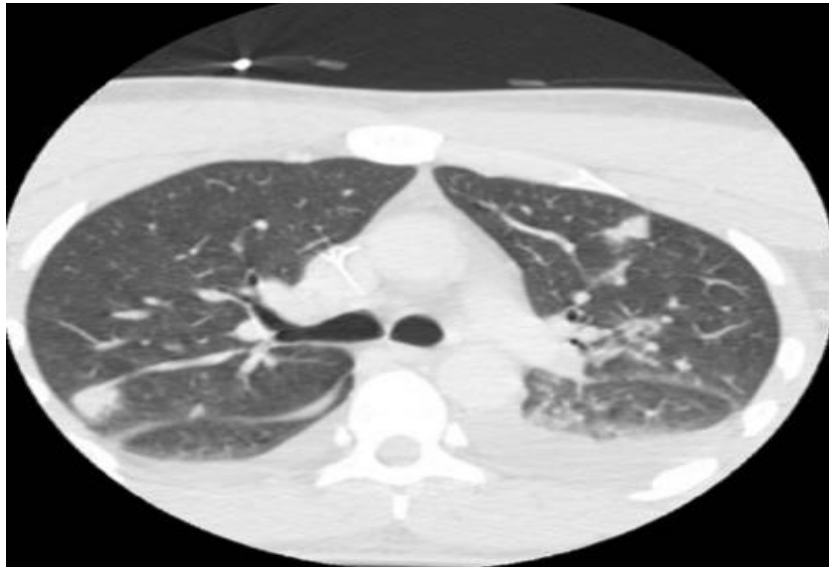
Diagnosis *Lemierre's syndrome* ditegakkan dengan adanya gambaran trombosis pada vena jugularis interna yang didapatkan dari hasil pemeriksaan radiologi atau ditemukannya bakteri patogen penyebab penyakit ini pada hasil kultur darah dengan riwayat infeksi akut orofarinagal.² Pemeriksaan laboratorium sederhana sebaiknya dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan pemeriksaan definitif berupa pencitraan dan kultur darah. Pada pemeriksaan darah, pasien dengan *Lemierre's syndrome* mengalami tanda-tanda infeksi berupa peningkatan leukosit melebihi nilai normal (>10.000/ μ l) dengan dominasi neutrofil.⁶ Pemeriksaan kultur darah dilakukan untuk mengkonfirmasi keberadaan bakteri patogen penyebab *Lemierre's syndrome*. Bakteri yang pernah dilaporkan menyebabkan *Lemierre's syndrome* antara lain adalah *Fusobacterium necrophorus*, *Fusobacteria spp*, *Streptococci*, *Staphylococcus aureus*, dll.¹⁰

Jenis pencitraan yang memiliki sensitifitas tinggi dalam mendiagnosis adanya trombosis pada vena jugularis interna adalah *Computed Tomographic (CT) Scan* leher dengan kontras. Pemeriksaan ini juga dapat mengidentifikasi keadaan patologis lain yang dapat terjadi pada leher dan kepala. Pada pemeriksaan *CT scan* leher ditemukan adanya gambaran distensi dan penebalan vena leher, *low attenuation intramural filling defect*, dan pembengkakan pada *soft tissue*. Gambaran ini merujuk pada adanya pembengkakan (salah satu tanda inflamasi) akibat adanya trombus pada vena jugularis interna. Pada hasil *CT scan* juga sering didapatkan gambaran kumpulan cairan pada peritonsilar yang menandakan adanya abses.¹¹ *CT scan* juga dapat dilakukan pada thorax untuk mencari kemungkinan adanya metastasis pada paru. Pada Gambar 2, gambaran *CT scan* thorax menunjukkan adanya efusi pleura bilateral dan nodus multipel pada lobus superior kedua paru

dengan keterlibatan pembuluh darah sebagai tanda adanya emboli pada paru.¹⁰



Gambar 2. CT Scan Leher Dengan Kontras Potongan Koronal.¹¹



Gambar3. CT Scan Thorax Dengan Kontras Potongan Sagital.¹¹

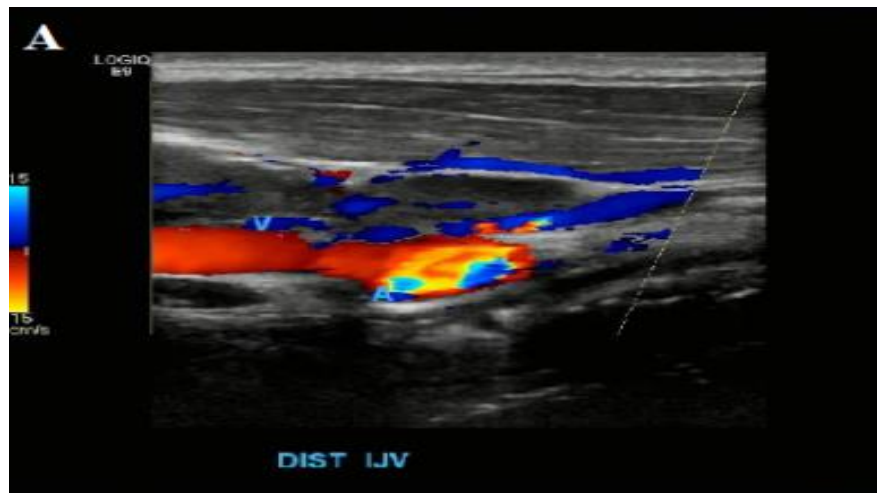


Gambar4. Foto Polos Dada Posisi PA-Lateral Pada Pasien Dengan Emboli Paru.¹¹

Jenis pencitraan lain yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan diagnosis *Lemierre's syndrome* adalah *Doppler Ultrasonopgraphy* (USG Doppler) pada leher untuk mencari kemungkinan oklusi pada aliran darah pada leher akibat sumbatan trombus.¹¹ Namun pemeriksaan USG memiliki beberapa kelemahan yaitu tidak dapat mendeteksi sumbatan pada inferior mandibula dan clavicula serta tidak sensitif untuk mendeteksi sumbatan yang baru terbentuk.¹

Prinsip penatalaksanaan pada *Lemierre's syndrome* meliputi dua aspek yaitu tatalaksana farmakologi dan non-farmakologi. Tatalaksana

farmakologi yaitu penggunaan antibiotik untuk mengeradikasi bakteri dan antikoagulan sebagai regimen terapi trombosis vena pada *Lemierre's syndrome*. Pada pasien dengan gejala infeksi primer pada orofaring seperti demam, malaise, dan nyeri dengan bengkak dan kaku leher unilateral yang terjadi secara tiba-tiba perlu dicurigai sebagai *Lemierre's syndrome*. Pada kondisi ini terapi antibiotik empiris harus segera diberikan untuk mencegah pasien jatuh pada keadaan yang lebih buruk. Keterlambatan terapi pada pasien dengan *Lemierre's syndrome* dapat berakibat fatal.¹¹



Gambar 5. USG Doppler Vena Jugularis Interna Sinistra Dengan Trombus.¹¹

Pemilihan regimen antibiotik diputuskan berdasarkan bukti empiris atau hasil uji sensitivitas antibiotik terhadap bakteri. Regimen terapi antibiotik empiris yang dianjurkan adalah *metronidazol*, *klindamisin*, *penicilin-metronidazol*, *ampisilin-sulbaktam*, *tiraciclin-clavulanate*, dan *imipenen*. Antibiotik diberikan melalui jalur intravena. Selanjutnya regimen antibiotik dapat disesuaikan berdasarkan hasil uji sensitivitas. Penelitian antimikroba terbaru menunjukkan penggunaan *beta lactamase resistant* seperti metronidazole, clindamycin, dan tacozin efektif dalam mengeradikasi *strain F. necrophorus* yang memproduksi *beta lactamase*.^{12,13}

Penggunaan antikoagulan pada pasien *Lemierre's syndrome* masih menjadi kontroversi.

Ringkasan

Lemierre's syndrome merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan adanya tromboflebitis pada vena jugularis interna dan bakteremia dengan riwayat infeksi orofaringeal

Belum ada uji klinis mengenai penggunaan antikoagulan pada *Lemierre's disease*. Beberapa laporan kasus, pasien menunjukkan adanya perbaikan dengan pemberian antikoagulan. Antikoagulan yang sering diberikan adalah *low molecular weight heparin*.³ Antikoagulan sebaiknya diberikan pada pasien yang dicurigai mengalami trombosis pada sinus serebri atau pasien yang tidak mengalami perbaikan dengan terapi antibiotik tunggal. Tatalaksana non-farmakologis adalah pembedahan. Pada beberapa kondisi, pasien dengan *Lemierre's syndrome* membutuhkan tatalaksana pembedahan berupa drainase abses peritonsilar atau ligasi maupun eksisi vena jugularis interna untuk mencegah septik emboli.^{12,14,15}

akut sebelumnya. *Lemierre's syndrome* sering disebabkan oleh adanya penyebaran agen patogen berupa bakteri anaerob. *Fusobacterium necrophorus* merupakan bakteri yang paling sering menyebabkan *Lemierre's syndrome*. Perkembangan penyakit *Lemierre's syndrome*

terdiri atas tiga tahap yaitu infeksi primer, tromboflebitis pada vena jugularis interna, dan metastasis emboli. Setiap tahapan perkembangan penyakit memberikan gejala klinis yang berbeda. Gejala yang sering muncul adalah demam, sakit tenggorokan, nyeri, dan terjadi pembengkakan pada leher. Prinsip penatalaksanaan *Lemierre's syndrome* terdiri atas tatalaksana farmakologi dan non-farmakologi. Tatalaksana farmakologi berupa pemberian antibiotik dan antikoagulan. Tatalaksana non-farmakologi yaitu pembedahan berupa drainase eksudat pada peritonsilar atau insisi dan ligasi pada vena jugularis interna.

Daftar Pustaka

1. Hadjinicolaou AV, Philippou Y. Case report lemierre's syndrome : a neglected disease with classical features. *Hindawi*. 2015;10(11):1-4.
2. Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Grand round lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum* case presentation. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):808-15.
3. Ridgway JM, Parikh DA, Wright R, Holden P, Armstrong W, Camilon F, Dkk. Lemierre syndrome : a pediatric case series and review of literature. *Am J Otolaryngol Neck Med Surg*. 2010;31(1):38-45.
4. Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Leong SC, Theochari EG, Alexopoulou TD, Dkk. Lemierre's syndrome : a systematic review. *The Laryngoscope*. 2009;119(8):1552-9.
5. Bodtger U. Lemierre's syndrome : current perspectives on diagnosis and management. *Send to Infect Drug Resist*. 2016;14(9):221-7.
6. Eilbert W, Singla N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med*. 2013;6(1):1.
7. Padma Citnavis MPM. Trombophlebitis [Internet]. USA: Medscape; 2017 [diperbarui tanggal 17 Juli 2017; disitasi tanggal 3 November 2017]. Tersedia dari: <https://emedicine.medscape.com/article/1086399-overview>
8. Charles K, Flinn WR, Neschis DG. Lemierre's syndrome : a potentially fatal complication that may require vascular surgical intervention. *Eastern Vascular Society*. 2005;42(5):1023-5.
9. Paulsen F, Wascheke J. Sobotta Atlas Anatomi Manusia. Edisi Ke-23. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2013.
10. Tan ZL, Nagaraja TG. *Fusobacterium necrophorum* infection : virulence factors, pathogenic mechanism, and control measures. *Vet Res Commun*. 1996;20(2):113-40.
11. Bang YY, Kim J, Chang W, Oh TY, Kong J. Lemierre's syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;44(6):437-9
12. Coultas JA, Bodasing N, Horrocks P, Cadwgan A. Case report lemierre's syndrome : recognising a typical presentation of a rare Condition. *Hindawi*. 2015;11(5):1-5.
13. Boldt BM, Nguyen D, Faga M, Caras W. Rare disease lemierre syndrome : from pharyngitis to fulminant sepsis. *BMJ Case Report*. 2010.11(2):1-10.
14. Alperstein A, Fertig RM, Feldman M, Watford D, Nystrom S, Delva G, Dkk. Case report septic thrombophlebitis of the internal jugular vein, a case of lemierre's syndrome. *Intractable & Rare Disease Research*. 2017;6(2):137-40.
15. Bahall M, Giddings S, Bahall K. Lemierre's syndrome : forgotten, but not absent. *BMJ Case Report*. 201713(5):11-20.

Simpulan

Lemierre's syndrome merupakan penyakit yang bersifat fatal dan dapat menyerang siapapun. Namun dengan pengenalan gejala yang cepat dan penatalaksanaan yang tepat dapat menghindarkan pasien dari komplikasi yang lebih lanjut. Semua pasien dengan riwayat infeksi tenggorokan yang tidak kunjung memberikan perbaikan gejala dan merasakan nyeri dan bengkak pada leher perlu diberikan perhatian khusus dengan kecurigaan terhadap *Lemierre's syndrome*.