

Erupsi Obat Alergi: Tinjauan Kasus Sindrom Hipersensitivitas Obat pada Pasien dalam Pengobatan Morbus Hansen Dwi Indria Anggraini¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Reaksi simpang obat bervariasi, dapat terjadi hanya pada kulit atau sistemik. Sindrom hipersensitivitas obat (SHO) jarang terjadi namun merupakan salah satu reaksi simpang obat berat. Tinjauan kasus ini bertujuan mengetahui diagnosis dan tata laksana erupsi obat alergi, terutama SHO. Kasus, seorang perempuan 37 tahun timbul bercak-bercak kemerahan seluruh tubuh disertai mata kuning dan demam, buang air kecil berwarna teh gelap, mual, dan sengkelan di kedua lipat paha. Sejak enam minggu sebelumnya pasien minum obat dapson, rifampisin, klofazimin untuk pengobatan penyakit Morbus Hansen. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan penunjang, ditegakkan diagnosis Erupsi Obat Alergi tipe Sindrom Hipersensitivitas Obat dan Morbus Hansen tipe Borderline Tuberculoid. Tatalaksana medikamentosa berupa metilprednisolon 16-16-8 mg, loratadin 1x10 mg, ranitidin 2x150 mg. Simpulan, SHO ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam. Tata laksana SHO berupa identifikasi dan menghentikan obat penyebab serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Kata kunci: Erupsi obat alergi, Morbus Hansen, Sindrom Hipersensitivitas Obat

Allergic Drugs Eruption: Case Report of Drug Hypersensitivity Syndrome of Patient during Morbus Hansen Therapy

Abstract

Adverse drug reactions vary and can manifest only on the skin or systemic. Drug hypersensitivity syndrome (SHO) is rare but one of the severe reactions. This case review aims to determine the diagnosis and management of allergy drug eruptions, especially SHO. Case, A 37-year-old woman had erythematous plaques eruptions all over the body, conjunctiva icteric, and fever, dark tea-colored urine, nausea, and lymphadenopathies in both groin. Since the previous six weeks the patient has taken dapsone, rifampicin, clofazimine for the treatment of Morbus Hansen's disease. Based on physical examination and laboratory, the diagnosis was allergy drug eruption type drug hypersensitivity syndrome and Morbus Hansen type Borderline Tuberculoid. The treatment were methylprednisolone 16-16-8 mg, loratadine 1x10 mg, ranitidine 2x150 mg. Conclusion, SHO is characterized by skin eruption, fever, and internal organ involvement. Management of SHO were identification and cessation of the causative agent and systemic corticosteroid drugs were recommended.

Keywords: Allergy drug eruption, Morbus Hansen, Drug Hypersensitivity Syndrome

Korespondensi: dr. Dwi Indria Anggraini, MSc., SpKK., alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 082177351005, e-mail dwiindriaanggraini@gmail.com

Pendahuluan

Manifestasi reaksi simpang obat bervariasi dan dapat terjadi hanya pada kulit atau merupakan bagian dari penyakit sistemik.¹ Reaksi simpang dapat ringan sampai berat atau mengancam nyawa. Sindrom hipersensitivitas obat (SHO) merupakan salah satu reaksi simpang obat yang berat. Sindrom hipersensitivitas obat ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam.^{1,2}

Sindrom hipersensitivitas obat jarang terjadi. Insidensi SHO dilaporkan 0.4 per 1

juta penduduk dan lebih sedikit dibandingkan reaksi simpang obat berat lainnya. Insidensi nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah 1 hingga 1,4 per 1 juta penduduk, sedangkan sindrom *Stevens-Johnson* (SSJ) 2.9 hingga 6.1 per 1 juta penduduk. Mortalitas SHO sekitar 10%, SSJ 5%, dan NET 30% hingga 50%.²

Sindrom hipersensitivitas obat sering serupa dengan penyakit lain. Penegakan diagnosis SHO yang cepat dan tepat merupakan hal penting sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang tepat untuk

mencegah mortalitas akibat SHO.^{3,4} Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan diagnosis dan tatalaksana kasus SHO pada penderita Morbus Hansen yang mengkonsumsi beberapa macam obat.

Kasus

Seorang perempuan berusia 37 tahun datang berobat ke poliklinik kulit dan kelamin dengan keluhan timbul bercak-bercak kemerahan di seluruh tubuh disertai mata yang menguning. Satu minggu sebelumnya kedua mata menguning dan demam. Pasien berobat ke Puskesmas dan diberikan obat parasetamol diminum tiga kali sehari selama tiga hari. Keluhan demam perbaikan, namun mata masih menguning. Dua hari sebelumnya timbul bercak-bercak kemerahan di badan dan meluas ke lengan dan tungkai disertai rasa gatal. Kedua mata makin tampak kuning. Pasien juga buang air kecil (BAK) berwarna teh gelap, mual, dan terdapat sengkalan di kedua lipat paha. Pasien tidak demam, tidak ada sariawan atau luka di kelamin. Pasien hanya minum obat dari poliklinik kulit RSCM untuk penyakit Morbus Hansen, sedangkan obat dari Puskesmas sudah habis. Tidak ada riwayat pengolesan salap, minyak, atau bahan lain pada badannya. Pasien mandi dua kali sehari dengan menggunakan sabun bayi dan air biasa.

Enam minggu yang lalu pasien berobat ke poliklinik kulit RSCM, dinyatakan menderita penyakit Morbus Hansen dan mendapatkan obat papan berwarna merah yang terdiri atas tiga macam obat berupa pil putih dan merah, serta kapsul cokelat. Pasien juga mendapat obat prednison, neurobion, dan cavit D3. Pasien sudah mendapatkan dua kali obat dan pada pemberian bulan kedua baru diminum selama dua minggu. Pasien masih tetap minum obat tersebut secara teratur hingga kontrol ke poli kulit.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan konjungtivamata kanan dan kiri tampak ikterik, sklera pucat, teraba pembesaran kelenjar getah bening inguinal

medial bilateral, multiple, diameter 0,5-1 cm, kenyal, tidak nyeri. Generalisata tampak ikterik difus. Pada kedua lengan atas dan bawah, kedua tungkai atas, dada, perut, punggung tampak makula-plak eritematosa, multiple, diskret-konfluens, lentikular-plakat, batas tegas-difus. Regio kedua pipi, hidung tampak makula-plak tipishipopigmentasi-sewarna kulit, difus, multipel, lentikular-numular.

Pemeriksaan penunjang menunjukkan penurunan kadar Hb 11,7 g/dL, peningkatan serum transaminase SGOT 70g/dL dan SGPT 132g/dL, peningkatan kadar bilirubin total/indirek/direk: 7,8 / 7,5 / 0,3g/dL. Ureum dan kreatinin dalam batas normal (ureum 19g/dL dan kreatinin 0,80g/dL).

Pasien didiagnosis dengan Erupsi Obat Alergi tipe Sindrom Hipersensitivitas Obat (et causa susp. dapson, rifampisin, klofazimin, parasetamol, cavit D3, neurobion) dan Morbus Hansen tipe *Borderline Tuberculoid*.

Tata laksana pada pasien non medikamentosa yang dilakukan adalah: 1) rencana rawat inap, namun pasien menolak karena masalah biaya dan tidak punya jaminan kesehatan. Pasien disarankan untuk istirahat dan tirah baring di rumah; 2) menghentikan semua penggunaan obat yang diduga menjadi penyebab erupsi obat alergi atau yang berikatan silang; 3) edukasi pasien untuk jaga higiene dan kebersihan kulit, mandi dua kali sehari dengan air dan sabun berpelembap; 4) melakukan konsultasi ke bagian Hepatologi Ilmu Penyakit Dalam. Terapi medikamentosa yang diberikan adalah: 1) Metilprednisolon setara prednison 50 mg (Metilprednisolon 16-16-8 mg); 2) Loratadine 1x10 mg; 3) Ranitidin 2x150 mg. Pasien diminta untuk datang kontrol kembali tiga hari kemudian.

Pada saat kunjungan lanjutan (28-10-2014) didapatkan bercak merah meredup, masih terasa gatal terutama pada bagian perut, mata masih kuning, tidak demam. Pada pemeriksaan tampak padaregio dada, perut, punggung, kedua lengan atas dan kedua tungkai atas tampak

makula-plak eritematosa redup-hiperpigmentasi multiple diskret-konfluens, lentikular-plakat, sebagian difus. Terdapat pembesaran kelenjar getah bening (KGB) inguinal bilateral multipel, ukuran diameter 0,5-1 cm, kenyal, tidak nyeri. Konjungtiva mata kanan dan kiri ikterik. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan SGOT 86 g/dL, dan SGPT 211 g/dL. Diagnosis dan terapi masih tetap sama dan pasien diminta kontrol kembali 1 minggu.

Pada saat kunjungan lanjutan (4-11-2014) terdapat perbaikan perbaikan, bercak merah sudah tidak ada lagi dan tidak gatal. Mata masih kuning namun sudah berkurang. Pasien sudah konsul ke hepatologi IPD dan dilakukan USG hati. Pada pemeriksaan tampak status dermatologikus pada regio dada, perut, punggung, kedua lengan atas dan kedua tungkai atas tampak makula hiperpigmentasi multipel, diskret-konfluens, lentikular-plakat, sebagian difus, tampak skuama kering di atasnya. Pemeriksaan KGB inguinal tidak ada pembesaran. Konjungtiva mata kanan dan kiri tampak ikterik minimal. Pemeriksaan laboratorium terjadi penurunan SGOT : 51 dan SGPT : 159 g/dL. Hasil USG hati menunjukkan hepatomegali nonspesifik. Pasien mendapat terapi tambahan Curcuma 3x1 tablet, dan penurunan dosis metilprednisolon secara bertahap, yaitu metilprednisolon 16-8 mg selama seminggu, metilprednisolon 8-8 mg selama 3 hari, dan metilprednisolon 8 mg/hari selama 4 hari. Pasien direncanakan untuk dilakukan uji tempel obat 6 minggu setelah bebas lesi.

Pasien kontrol untuk dilakukan uji tempel obat (15-12-2014). Tidak ada bercak atau keluhan kulit lainnya. Pasien tidak minum obat apapun dalam satu minggu terakhir. Pemasangan uji tempel dilakukan terhadap obat yang diduga menjadi penyebab alergi, yaitu dapson, rifampisin, klofazimin, neurobion, cavit D3, dan parasetamol. Evaluasi uji tempel dilakukan pada 48 jam, 72 jam, dan 96 jam setelah pemasangan.

Berdasarkan pemeriksaan hasil uji tempel obat, maka obat penyebab alergi pada pasien adalah dapson, rifampisin, klofazimin, dan parasetamol.

Pembahasan

Diagnosis erupsi obat alergi dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, klinis, dan pemeriksaan penunjang. Reaksi alergi obat bervariasi. Sindrom hipersensitivitas obat (SHO) merupakan salah satu reaksi simpang obat yang berat. Sindrom hipersensitivitas obat ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam.^{1,2}

Penegakan diagnosis erupsi obat alergi tipe sindrom hipersensitivitas obat (SHO) pada pasien ini berdasarkan anamnesis berupa timbul bercak kemerahan di badan yang meluas ke lengan dan tungkai disertai mata kuning dan demam. terdapat juga keluhan BAK berwarna teh gelap, mual, dan sengkelan di kedua lipat paha. Lima minggu sebelum keluhan timbul, pasien minum parasetamol untuk atasi demam. Sejak enam minggu lalu rutin minum obat papan untuk penyakit Morbus Hansen. Berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan kedua konjungtiva ikterik; pembesaran kelenjar getah bening inguinal bilateral; pada kedua lengan atas dan bawah, kedua tungkai atas, dada, perut, punggung tampak makula-plak eritematosa, multiple, diskret-konfluens, lentikular-plakat, batas tegas-difus.

Mekanisme terjadinya SHO belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor yang mempengaruhinya, yaitu:⁵⁻¹⁰

- 1) Pembentukan metabolit aktif dan defek genetik pada metabolisme obat. Beberapa obat yang menyebabkan SHO akan dimetabolisme menjadi bentuk intermediet reaktif oksidatif. Terbentuk metabolit toksik akibat metabolisme oksidatif obat oleh enzim sitokrom P450 dan enzim-enzim oksidatif lain. Metabolit toksik dapat mengalami proses

biotransformasi dan detoksikasi oleh enzim epoxide hydroxylase. Pada pasien SHO dapat terjadi mutasi atau defisiensi enzim tersebut.

- 2) Predisposisi genetik. Reaksi SHO dapat berulang pada individu yang sama terhadap beberapa obat golongan yang sama, contohnya beberapa obat antikonvulsan. Terjadi peningkatan risiko terjadinya SHO pada anggota keluarga dari generasi pertama yang dikaitkan dengan ketidakmampuan individu dalam melakukan metabolisme dan detoksifikasi metabolit obat reaktif secara sempurna. Terdapat beberapa variasi farmakogenetik pada metabolisme obat, antara lain adalah pada proses metabolisme asetilasi. Enzim N-asetiltransferase merupakan enzim metabolisme obat yang menentukan proses asetilasi obat. Variasi genetik enzim tersebut menunjukkan variasi fenotip asetilator cepat dan lambat. Fenotip asetilator cepat dapat mencegah individu dari efek toksol metabolit reaktif obat tertentu, misalnya antibiotik sulfonamide.
- 3) Peran sel T obat-spesifik dapat menyebabkan SHO. Obat mampu berikatan secara kovalen dengan berbagai molekul, termasuk peptida *major histocompatibility complex* (MHC). Sel CD4+ obat spesifik dan kadang CD8+ berhubungan dengan erupsi tersebut. Klon sel CD4+ dan CD8+ menghasilkan interleukin 5 (IL-5) dan interleukin 4 (IL-4). IL-5 dan IL-3 bersama GM-CSF berperan dalam menginduksi pertumbuhan, diferensiasi, aktivasi, serta merupakan faktor kemotaktik eosinophil. IL-5 yang dihasilkan diduga sebagai penyebab eosinofilia pada SHO.

- 4) Koinfeksi virus dapat menyebabkan stimulasi dan disregulasi sistem imun. Beberapa virus yang diduga berkaitan dengan SHO adalah herpes virus HHV-6, EBV, CMV, dan HIV.

Tata laksana erupsi obat alergi yang utama adalah mengidentifikasi obat yang menjadi penyebab dan menghentikan penggunaan obat yang diduga menyebabkan reaksi alergi tersebut.^{2,5,8} Obat yang dapat menjadi penyebab adalah obat yang masih digunakan pasien dalam satu hingga tiga minggu terakhir sebelum timbul gejala.² Pada kasus ini telah dilakukan kajian penggunaan obat yang digunakan berdasarkan kronologis waktu dalam enam minggu terakhir. Obat yang diduga menjadi penyebab SHO adalah dapson, rifampisin, klofazimin, neurobion, cavit D3, dan parasetamol.

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.² Pada kasus ini pemberian metilprednisolon 0,5 hingga 1 mg/kg/hari dan diturunkan bertahap sesuai dengan perbaikan klinis dan laboratoris pasien.

Simpulan

Sindrom hipersensitivitas obat merupakan salah satu reaksi simpang obat berat yang ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam. Tata laksana SHO yang utama adalah identifikasi dan menghentikan obat penyebab, serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Daftar Pustaka

1. Shear NH, Knowles SR. Dalam: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff

- K, eds. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. hlm. 449-57.
2. Hamm RL. Drug-Hypersensitivity Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2012; 3(4): 77-81.
3. Solensky R, Khan DA. Drug Allergy: an Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2010; 105(10): 259-73.
4. Dets PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birshner R, Rodrigues LC. Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev*. 2007; 78: 216–22.
5. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *IJDVL*. 2011; 77(1): 7-15.
6. Romano A, Warrington R. Antibiotic Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014; 34: 489–506.
7. Lee T, Lee YS, Yoon SY, Kim S, Bae YJ, Kwon HS, Dkk. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:407-15.
8. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S60-6.
9. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:219-27.
10. Lorenz M, Wozel G, Schmitt. Hypersensitivity Reactions to Dapsone: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92: 194-9.