



LAPORAN KASUS—CASE REPORT

Piroxicam yang Diduga sebagai Agen Penyebab Steven-Johnson Syndrome

Rifqie Fathiarsya Courie^{1*}, Dedianto Hidajat²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

***Korespondensi:**

rifqie.courie123@gmail.com

Abstrak

Steven-Johnson Syndrome (SJS) merupakan suatu reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis luas dan eksfoliasi dari lapisan epidermal. Etiologi atau pemicu tersering pada kasus SJS adalah obat ataupun metabolitnya, diikuti oleh infeksi dan idiopatik. Obat-obatan tersering yang memicu terjadinya SJS antara lain sulfonamide, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) seperti derivat oxicam, antifungal imidazole, cephalosporin, antikonvulsan, allopurinol, *broad-spectrum bactericidal agents*, dan regimen *Highly Active Anti Retroviral Therapy* (HAART). Didapatkan kasus seorang wanita berusia 42 tahun dengan keluhan timbul lepuhan pada bibir dan kelopak mata serta bercak kemerahan pada badan, kedua tangan dan kaki. Keluhan tersebut mulai timbul setelah pasien mengonsumsi obat Piroxicam. Didapatkan lesi pada area dahi, kelopak mata, bibir dan leher berupa lesi makula-patch eritem, berbentuk ireguler, terbatas tidak tegas, dengan ukuran lenticular-plakat, dengan susunan diskret-konfluen, distribusi regional disertai dengan erosi serta krusta hemoragik. lesi pada perut, kedua tangan dan kaki berupa makula – patch eritem dengan purpura di bagian sentral berbentuk bulat dan ireguler, dengan ukuran milier – plakat, dengan susunan diskret-konfluen dan distribusi generalisata dengan erosi dan krusta berwarna coklat kehitaman pada perut kuadran kiri atas dan erosi serta krusta hemoragik pada lengan kiri atas. Pasien didiagnosis kerja dengan *Steven-Johnson Syndrome* yang kemudian meninggal akibat aspirasi pada hari ke 9. Adanya faktor pencetus serta lesi kulit dan mukosa yang mengarah pada SJS dapat mempercepat pengambilan keputusan klinis sehingga tatalaksana lebih cepat diberikan.

Kata Kunci: Piroxicam, *Epidermal Necrolysis*, *Steven-Johnson Syndrome*, SCORTEN

PENDAHULUAN

Steven-Johnson Syndrome (SJS) merupakan kondisi mukokutan dengan luas area lesi <10% *Body Surface Area* (BSA) yang tergolong jarang dengan angka mortalitas mencapai 30%.¹ Dalam salah satu studi dilaporkan bahwa kejadian SJS berkisar dari 0,05 hingga 2 juta orang pertahunnya dengan angka kematian berkisar 3-10%.² Etiologi tersering pada kasus SJS adalah obat ataupun metabolitnya, diikuti oleh infeksi dan idiopatik.³ Obat-obatan tersering yang memicu terjadinya SJS antara lain sulfonamide, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), antifungal imidazole, cephalosporin, antikonvulsan, allopurinol, *broad-spectrum bactericidal agents*, dan regimen *Highly Active Anti Retroviral Therapy* (HAART).²

NSAID merupakan salah satu penyebab SJS dengan prevalensi mencapai 7 – 11%.^{4,5} Salah satu obat golongan NSAID yang merupakan obat risiko tinggi dan dapat menyebabkan SJS adalah NSAID derivat oxicam, misalnya piroxicam.⁶ Menurut Blumenthal, et al. piroxicam menyebabkan sebanyak 0,2% kasus SJS (2/901).⁷ Penelitian lain yang dilakukan oleh Patel, et al. piroxicam berkontribusi terhadap 0,26% dari kasus SJS (1/389).⁸ Piroxicam dapat menyebabkan SJS melalui mekanisme asetilasi lambat. Asetilasi lambat akan menyebabkan penumpukan metabolit toksik atau memicu respon imun sekunder sehingga terjadi apoptosis keratinosit.⁹



LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 42 tahun datang ke instalasi gawat darurat Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan keluhan timbul lepuhan pada bibir dan kelopak mata. Keluhan tersebut timbul sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Awalnya pasien mengeluhkan timbul bercak kemerahan pada badan yang semakin lama menyebar ke kedua tangan dan kaki pasien sejak 3 bulan yang lalu. Keluhan tersebut mulai timbul setelah pasien mengonsumsi obat anti nyeri, yaitu Piroxicam. Pasien mengonsumsi Piroxicam karena keluhan nyeri pada kakinya. Pasien sudah mengonsumsi Piroxicam sejak 3 bulan yang lalu dan mulai timbul bengkak pada wajah sejak mengonsumsi obat tersebut. Pasien pernah dibawa mantri dan mendapatkan obat injeksi, namun tidak ada perbaikan. Pasien juga mengeluhkan adanya nyeri saat menelan dan saat berkemih. Tidak didapatkan gejala lain pada pasien seperti demam, sesak, batuk, serta tidak ada keluhan buang air kecil dan buang air besar pada pasien. Pasien memiliki riwayat nyeri sendi pada kaki pasien. Riwayat penyakit lain seperti darah tinggi dan kencing manis disangkal oleh pasien.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 130/90 mmHg, denyut nadi 100 kali/menit, frekuensi pernafasan 20 kali/menit, suhu 36,6°C dan saturasi oksigen 98% dengan udara ruang. Selain itu, didapatkan lesi pada area dahi, kelopak mata, bibir dan leher berupa lesi erosi serta krusta hemoragik pada mata bibir dan dahi serta krusta berwarna coklat-hitam pada leher yang berbentuk ireguler, berbatas tidak tegas, dengan ukuran lentikular-plakat, dengan susunan diskret-konfulens, distribusi regional. Kemudian juga ditemukan lesi pada perut, kedua tangan dan kaki berupa makula – patch eritem dengan purpura dibagian sentral berbentuk bulat dan ireguler, dengan ukuran milier – plakat, dengan susunan diskret-konfluens dan distribusi generalisata dengan erosi dan krusta berwarna coklat kehitaman pada perut kuadran kiri atas dan erosi pada lengan kiri atas. Pada pemeriksaan mata, didapatkan adanya hiperemis dan edema pada daerah kelopak mata kanan dan kiri.

Pada pemeriksaan laboratorium saat masuk rumah sakit didapatkan Hemoglobin (Hb) 8,5 g/dL, serum ureum 55 mg/dL serum kreatinin 1,2 mg/dL, SGOT 226 U/l, SGPT 66 U/l, Gula darah sewaktu 134 mg/dL, serum natrium 128 mmol/L. Kemudian 3 hari setelahnya dilakukan pemeriksaan laboratorium kembali dan didapatkan hasil Hb 8,7 g/dL, SGOT 655 U/l, SGPT 170 U/l dan yang lain dalam batas normal. Pasien ini kemudian dirawat oleh bagian dermatovenerologi (DV), oftalmologi, dan penyakit dalam serta didiagnosis kerja dengan *Steven-Johnson Syndrome*, blefarokonjungtivitis dan transaminitis.

Terapi yang diberikan dari bagian DV pada pasien berupa menghentikan penggunaan obat yang diduga sebagai penyebab, yaitu Piroxicam, pemberian cairan infus normal saline 0,9%, injeksi dexamethasone 1 ampul (5 mg/ml) /12 jam secara intravena, injeksi gentamycin 80 mg/12 jam secara intravena, Triamcinolone acetone in ora base dioleskan pada bibir 2 kali sehari, krim Desoksimeson 0,05% dioleskan pada kulit 2 kali sehari, dan krim natrium fusidat dioleskan pada leher 3 kali sehari setelah kompres, kompres NaCl 0,9% pada lesi. Terapi yang diberikan dari bagian mata berupa ofloxacin tetes mata pada mata kiri dan kanan setiap jam, gentamicin salep mata 0,3% yang dioleskan pada mata kiri dan kanan sebanyak 6 kali per hari. Pasien juga diberikan curcuma sebanyak 5 cc setiap 8 jam serta mendapatkan transfusi *packed red cell* sebanyak 2 kantong pada hari kedua dan ketiga perawatan oleh bagian penyakit dalam. Setelah memperoleh serangkaian intervensi medis dan diagnostik, pasien meninggal dunia pada hari ke-9 perawatan akibat aspirasi.



Gambar 1. Lesi erosi disertai krusta hemoragik pada area dahi, mata, dan bibir (A) dan lesi erosi disertai krusta berwarna coklat – hitam pada leher (B)



Gambar 2. Lesi makula-patch eritem dengan adanya purpura pada bagian sentral pada extremitas kanan (A) dan kiri yang disertai erosi (B)



Gambar 3. Lesi makula – patch eritem dengan purpura pada bagian sentral yang tersusun secara konfluens dan tampak adanya erosi pada abdomen kuadran kiri atas (A) serta pada extremitas bawah (B)

DISKUSI

Pada pasien ini, didapatkan lesi kulit berupa makula – patch eritem dengan purpura dibagian sentral berbentuk bulat dan ireguler, dengan ukuran yang bervariasi dari lenticular – plak, dengan susunan diskret – konfluens, berbatas tidak tegas dan terdistribusi secara general hampir di seluruh tubuh dengan erosi dan krusta pada bagian tubuh tertentu seperti wajah (bibir, mata, dan dahi), leher, lengan kiri atas, dan perut. Pada pasien ini, terdapat adanya epithelial detachment <10% dari BSA. Pada kasus ini, pasien didiagnosis dengan *Steven-Johnson Syndrome* (SJS). SJS merupakan penyakit mukokutan yang memiliki gejala awal seperti timbulnya makuladengan bagian tengah berupa purpura berwarna merah gelap dan memiliki bentuk ireguler dan berbatas tidak tegas yang secara progresif akan menyatu.^{1,10,11,12} Lokasi yang awalnya akan terlibat adalah badan bagian atas, extremitas proksimal dan area wajah. Pada 90% kasus SJS, lesi melibatkan membran mukosa seperti mata, hidung, mulut, genitalia, dan/atau traktus gastrointestinal.^{13,14} Pada SJS, epithelial detachment hanya terjadi pada <10% dari BSA dan apabila >30% BSA maka digolongkan sebagai *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN), dan overlap SJS-TEN jika diantara 10% - 30% dari BSA.¹⁰ Diagnosis banding pada kasus ini yaitu *Generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE) dan *Erythema Multiforme Major*. Diagnosis banding GBFDE dapat disingkirkan karena lesi pada GBFDE umumnya memiliki batas yang tegas dan keterlibatan pada membran mukosa yang jarang.^{15,16} Lesi pada *Erythema Multiforme Major* dapat menyerupai lesi pada SJS, tetapi pada *Erythema Multiforme Major* lesi yang sering dijumpai berupa papul eritem yang dikelilingi oleh area yang pucat. Lesi papul yang berada di sentral dapat membesar dan merubah gambaran area di sekitarnya sehingga membentuk suatu target lesion. Tetapi terdapat beberapa variasi pada morfologi lesi (sehingga disebut “multiforme”) dapat berupa lesi papul atau plak, bullae atau papul atau plak hemoragik (pada mukosa).¹⁷

SJS yang terjadi pada pasien ini kemungkinan disebabkan oleh konsumsi obat-obatan NSAID berupa Piroxicam. SJS dapat disebabkan oleh infeksi, vaksinasi, penyakit sistemik, makanan atau obat-obatan. Obat- obatan



penyebab SJS diantaranya adalah antibiotik (sulfonamide dan cephalosporin), antiepilepsi (carbamazepine, phenytoin, dan phenobarbital), NSAID (derivat oxicam) dan allopurinol.^{10,13} Menurut Patel, *et al.* dan Deore, *et al.* SJS paling sering disebabkan oleh cotrimoxazole dan antibiotik golongan sulfonamide lainnya diikuti oleh obat golongan cephalosporin. Obat penyebab SJS tersering kedua adalah obat golongan antiepilepsi, yaitu carbamazepine, dan yang terakhir adalah obat golongan NSAID seperti derivat oxicam. Faktor lain yang berhubungan dengan kejadian SJS diantaranya adalah infeksi HIV, herpes simplex, atau mycoplasma dan penyebab noninfeksi seperti *Systemic Lupus Erythematosus* dan penyakit vaskular kolagen.^{8,13} Evaluasi awal sangat penting untuk mengurangi angka mortalitas pada pasien SJS. Evaluasi awal terhadap *airway, breathing, dan circulation* serta *urine output* dan tanda septicemia perlu dilakukan. Perhitungan BSA yang terlibat serta keterlibatan mukosa harus dinilai. Adanya *epithelial detachment* >10% dari BSA perlu dirawat di burn centre atau ICU.^{10,11} Pemberian kortikosteroid sistemik pada pasien SJS pada fase akut bertujuan untuk mengurangi reaksi yang dimediasi oleh sistem imun, mencegah atau mengurangi nekrosis kulit, mengurangi demam, dan mencegah kerusakan dari organ dalam. Kortikosteroid sistemik pada fase akut umumnya diberikan dalam dosis tinggi, yaitu dexamethasone 4-12 mg/hari dalam dosis terbagi atau kortikosteroid yang ekuivalen yang dapat disertai dengan pemberian antibiotik. Adanya lesi baru, eritem di sekitar lesi, dan nyeri pada kulit perlu diperhatikan setiap harinya dan dosis kortikosteroid perlu dipertahankan hingga aktivitas penyakit berhenti. Selanjutnya, perlu dilakukan *tapering off* sehingga durasi pemberian kortikosteroid mencapai sekitar 7 – 10 hari. Kortikosteroid juga dapat diberikan dalam bentuk pulse dose secara perlahan dalam infus intravena dengan dosis yang diberikan, yaitu metilprednisolone 500 – 1000 mg/ hari atau dexamethasone 100 mg/hari selama 3 hari.¹¹ Pemberian kortikosteroid topical bertujuan untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada kulit.^{10,11} Pemberian antibiotik pada pasien SJS bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi sekunder akibat

kerusakan barier kulit dan supresi imun akibat kortikosteroid.⁸

Derajat keparahan dari penyakit SJS dapat ditentukan berdasarkan hasil SCORTEN yang menilai beberapa parameter, seperti usia, denyut nadi, luas *epithelial detachment*, riwayat keganasan, serum glukosa, serum ureum, dan serum bikarbonat.^{8,10,18} Pada pasien ini, didapatkan dua parameter yang memenuhi parameter pada SCORTEN, yaitu usia >40 tahun (usia pasien 42 tahun) dan serum urea >28mg/dL (pada pasien 55 mg/dL). Semakin banyak jumlah parameter yang memenuhi SCORTEN maka angka mortalitasnya akan semakin besar.^{8,10,18} Prediksi mortalitas pada pasien kasus ini berdasarkan SCORTEN adalah sekitar 12%.

Penyebab kematian pada kasus SJS diantaranya adalah sepsis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), gagal ginjal akut dan *multiple organ failure*. Sepsis merupakan penyebab kematian tersering pada pasien SJS dengan angka kejadian mencapai 17,65%.⁸ Selain dari penyebab kematian tersebut, pasien dengan SJS juga dapat meninggal akibat aspirasi. Pasien dengan SJS dapat mengalami keterlibatan mukosa pada saluran cerna seperti laringofaring. Adanya kerusakan pada integritas struktural yang diakibatkan oleh kerusakan jaringan, terdapat juga kemungkinan adanya perubahan neurologis yang berakibat pada terganggunya kontrol sensorimotor menelan. Perubahan sensori motor tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya aspirasi.¹⁹

KESIMPULAN

Kasus ini memberikan informasi terkait obat yang diduga menjadi penyebab kejadian SJS serta gambaran klinis dan prediksi mortalitas pada pasien. Keputusan klinis dapat diambil dengan cepat pada kondisi ditemukannya faktor pencetus yang mendasari seperti penggunaan obat-obatan derivat oxicam yang disertai dengan ditemukannya lesi kulit dan mukosa yang mengarah ke SJS sehingga tatalaksana yang tepat dapat lebih dini diberikan untuk dapat menurunkan angka mortalitas SJS.



DAFTAR PUSTAKA

1. Charlton, O.A., Harris, V., Phan, K., Mewton, E., Jackson, C., and Cooper, A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven Johnson Syndrome : A Comprehensive Review. *Wound Healing Society Journal*. 2019.
2. Miya, R., Malpani, A.K., Keri, S., Panagaon, R. Drug Induced Steven- Johnson Syndrome (SJS). *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2019; Vol.
3. de Guido, C., Calderaro, A., Ruozi, M.B., Maffini, V., Varini, M., Lapetina, I., Rubini, M., Montecchini, S., Caffarelli, C. and Dodi, I. An Unusual Cause Of Steven-Johnson Syndrome. *ACTA Biomedica Journal*. 2020.
4. Yang, S.-C., Hu, S., Zhang, S.-Z., Huang, J., Zhang, J., Ji, C., & Cheng, B. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *Journal of Immunology Research*, 2018.
5. Lee, H. Y., Martanto, W., & Thirumoorthy, T. Epidemiology of Stevens– Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatologica Sinica Journal*. 2013; 31(4), 217–220.
6. Wong, A., Malvestiti, A. A., & Hafner, M. de F. S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Revista Da Associação Médica Brasileira Journal*. 2016; 62(5), 468–473.
7. Blumenthal, KG. “Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a cross-sectional analysis of patients in an integrated allergy repository of a large health care system. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2016; vol. 3,2 2015: 277-280.e1.
8. Patel, T., Barvaliya, M., Sharma, D., & Tripathi, C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2013; 79(3), 389.
9. Diana, R., Rahayu, T., Eka, P.W., and Irawanto, M.E. Pathophysiology and Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Gen Proceed Dermatol Venereol Indones Journal*. 2020; 5(1);28-39
10. Creamer, D., Walsh, S. A., Dziewulski, P., Exton, L. S., Lee, H. Y., Dart, J.K. G., Smith, C. H.. U.K. Guidelines for the Management of Stevens- Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in Adults 2016. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(6), 1194–1227.
11. Gupta, L.K., Martin, A.M., Agarwal, N., D’Souza, P., Das, S., Kumar, R., Pande, S., Das, N.K., Kumaresan, M., Kumar, P., Garg, A., and Singh, S. (2016). Guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian Journal of Dermatology, Venerology, and Leprology*, 82(6), 603 – 625
12. Raffaele, R.M., de Oliveira, R.L., Baldo, M.E., Santana, G.U., Pacheco, J.A. Treatment of Low Level Laser Therapy in the Oral Manifestations of Steven Johnson Syndrome. *J Intern Med Emerg Res Journal*. 2020; 1(3):1-8.
13. Deore, S.S., Dandekar, R.C., Mahajan, A.M., Shiledar, V.V. Drug Induced- Stevens Johnson Syndrome: A Case Report. *Int J Sci Stud Journal*. 2014;2(4):84-87
14. Fakoya, A. O. J., Omenyi, P., Anthony, P., Anthony, F., Etti, P., Otohinyi, D. A., & Olonu, E. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018; 6(4), 730–738.
15. Cheraghlu, S., & Levy, L. L. (2020). Fixed Drug Eruptions, Bullous Drug Eruptions, and Lichenoid Drug Eruptions. *Clinics in Dermatology*. *Clinics in Dermatology Journal* 2020.
16. Cho, Y.-T., Lin, J.-W., Chen, Y.-C., Chang, C.-Y., Hsiao, C.-H., Chung, W.-H., & Chu, C.-Y. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 70(3), 539–548.
17. Newkirk, R. E., Fomin, D. A., & Braden, M. M. Erythema Multiforme Versus Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Subtle Difference in Presentation, Major Difference in Management. *Military Medicine oxford Academic Journal*. 2020.
18. Zavala, S., O’Mahony, M., Joyce, C., & Baldea, A. J.. How Does SCORTEN Score?. *Journal of Burn Care & Research*. 2017; 39(4), 555–561.
19. Clayton, N. A., Ward, E. C., & Maitz, P. K. Intensive swallowing and orofacial contracture rehabilitation after severe burn: A pilot study and literature review. 2016; 43(1), e7–e17. doi:10.1016/j.burns.2016.07.006