

## STUDI KASUS

# Toxic epidermal necrolysis dipicu oleh parasetamol dan kloramfenikol

Hamdatun Rakhmania\*✉, Riani Setiadhi\*

\*Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

\*Jl Sekeloa Selatan I, Bandung, Jawa Barat, Indonesia; ✉ koresponden: [masayurakhmania82@gmail.com](mailto:masayurakhmania82@gmail.com)

### ABSTRAK

*Toxic epidermal necrolysis (TEN) adalah peradangan sistemik akut yang melibatkan kulit, membran mukosa, epitel pernafasan dan pencernaan. Dalam banyak kasus, obat-obatan merupakan penyebab utama TEN akan tetapi dapat juga disebabkan oleh infeksi dan faktor resiko lain. Membran mukosa (rongga mulut, konjungtiva dan anogenital) adalah bagian tubuh yang paling awal terlibat pada TEN. Tujuan dari studi kasus membahas mengenai Toxic epidermal necrolysis yang dipicu oleh parasetamol dan kloramfenikol serta manajemen terapinya. Seorang wanita berumur 34 tahun mengeluh, empat hari sebelum rawat inap merasa pusing dan nyeri menelan, ia minum obat parasetamol dan kloramfenikol untuk mengobatinya. Tiga hari kemudian timbul luka pada kelopak mata dan bibir sehingga terasa nyeri saat membuka mata dan mulut. Pada bibir ditemukan krusta serosanguis yang mudah berdarah dan epidermolysis 32% pada kulit serta di mukosa oral terdapat lesi erusif, pseudomembran, eritem dan edema. Berdasarkan gambaran klinis, ditegakkan diagnosis TEN yang dipicu oleh parasetamol dan kloramfenikol. Terapi yang diberikan pada kunjungan pertama adalah kompres bibir dengan NaCl 0,9 %, 3 hari kemudian ditambahkan obat kumur *chlorhexidine gluconate* 0,1%. Mulai hari ke-7 ditambahkan terapi deksametason racikan dalam bentuk salep dan obat kumur. Setelah 10 hari menjalani perawatan, perih serta luka pada bibir dan rongga mulut sudah mengalami perbaikan, nyeri menelan pun berkurang. Kesimpulan: Tanda awal TEN adalah ruam dan lepuh pada mulut sehingga dokter gigi memiliki peranan penting dalam deteksi dini kelainan ini. Dokter gigi harus tanggap dan segera merujuk ke dokter spesialis kulit jika ditemukan tanda awal TEN, sehingga dapat segera diterapi sejak dini.*

**Kata kunci:** kloramfenikol; lesi oral; parasetamol; TEN

**ABSTRACT:** *Toxic epidermal necrolysis induced by paracetamol and chloramphenicol: Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute systemic inflammation involving the skin, mucous membranes, respiratory, and digestive epithelium. In many cases, drugs are the main cause of TEN but could also be caused by infection and other risk factors. The mucous membranes (the oral cavity, conjunctiva, and anogenital) are the earliest parts of the body involved in TEN. A 34 years old woman complained, four days before hospitalized felt dizzy and sore throat, she was taking paracetamol and chloramphenicol to treat it. Three days later, she had wound on the eyelids and lips lead to pain upon opening the eyes and mouth. Tend-to-bleed serosanguinous crust was found on the lips, 32% epidermolysis on the skin, as well as erosive lesions, pseudomembrane, erythema, and edema on the oral mucosa. Based on the clinical presentation, she was diagnosed as TEN induced by paracetamol and chloramphenicol. Therapy given at first visit was to compress the lips with NaCl 0.9%, three days later added with chlorhexidine gluconate 0.1% mouthwash. Since day seven added with dexamethasone mixture therapy in the form of ointment and mouthwash. After ten days of treatment, pain and wound on the lips, as well as sore throat, had improved. Conclusion: The first sign of TEN is rash and blisters in the mouth so that the dentist has an important role in the early detection of this disease. If the dentist found an early sign of TEN, he should be aware and immediately refer the patient to a dermatologist, so it could be early treated.*

**Keywords:** *chloramphenicol; oral lesions; paracetamol; TEN*

## PENDAHULUAN

*Toxic epidermal necrolysis (TEN) adalah peradangan sistemik akut yang melibatkan kulit, membran mukosa, epitel pernafasan dan pencernaan. Kasus ini, pertama kali dilaporkan oleh Lyell pada tahun 1956, ditandai oleh adanya konjungtivitis*

yang berat, stomatitis dengan perluasan nekrosis mukosa dan makula purpura.<sup>1,2</sup> Dalam banyak kasus, obat-obatan merupakan penyebab utama TEN akan tetapi dapat juga disebabkan oleh infeksi dan faktor-faktor resiko lainnya. Membran mukosa (rongga mulut, konjungtiva dan anogenital) adalah bagian tubuh yang paling awal terlibat pada TEN.<sup>1</sup>

Gejala khas TEN ditandai dengan demam sekitar 39-40 °C, lemah badan, sakit kepala, sakit tenggorokan, mual, muntah, nyeri otot dan sendi. Gejala awalnya pada wajah, leher dan ekstremitas terlihat papula, eritem yang menyerupai lesi target, dan terasa sakit. Lesi vesikulobulosa tampak pada daerah hidung, mulut dan vulvovaginal.<sup>1</sup> Selain TEN, bentuk eritema multiformis berat lainnya yang memiliki banyak persamaan dengan TEN adalah *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS).<sup>2</sup> Tahun 1993 Bastuji melakukan penelitian terhadap TEN dan SJS karena banyaknya persamaan diantara kedua kelainan tersebut, kemudian menentukan kriteria untuk klasifikasinya. Kasus SJS ditandai oleh keterlibatan total luas permukaan tubuh sebanyak 10% atau kurang sementara pada TEN sebesar 30% atau lebih. Keterlibatan permukaan tubuh antara 10-30% dikenal sebagai *SJS/TEN overlap*.<sup>3</sup>

TEN merupakan penyakit mukokutan yang jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa karena memiliki reaksi pada kulit yang tidak dapat ditoleransi, biasanya akut dan progresif, secara klinis ditandai oleh adanya nekrosis epidermis yang luas dengan keterlibatan minimal dua selaput mukosa,

dipicu oleh efek samping obat-obatan.<sup>2</sup> Lebih dari 200 obat dari berbagai golongan berhubungan dengan terjadinya TEN.<sup>3</sup> Penggunaan obat-obatan yang memiliki resiko tinggi dan sering menyebabkan terjadinya TEN seperti *antigout* (allopurinol), antiepilepsi (carbamazepine, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin), antibiotik (kotrimoksazol dan sulfonamid lain, fluoroquinolone), anti inflamasi (sulfasalazine), anti-HIV (nevirapine), obat anti inflamasi golongan oxicam(meloxicam), dan analgesik (parasetamol).<sup>2</sup> Pengobatan TEN adalah pendekatan multidisiplin dan hingga kini belum ada panduan yang diakui secara internasional untuk terapinya.<sup>4</sup> Tujuan dari studi kasus adalah membahas mengenai Toxic epidermal necrolysis yang dipicu oleh parasetamol dan kloramfenikol serta manajemen terapinya.

#### METODE

Pasien wanita berumur 34 tahun dirujuk dari Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP Dr Hasan Sadikin dengan diagnosis TEN yang disebabkan suspek parasetamol dan kloramfenikol. Keluhan pasien berupa lecet dan luka, sakit membuka mulut, bibir terasa bengkak,



**Gambar 1.** Manifestasi oral Toxic Epidermal Necrolysis pada kunjungan awal berupa krusta yang mudah berdarah dan lesi erosif.

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan darah dan kimia klinik

Jenis Pemeriksaan	Nilai Pasien	Nilai Normal
Hemoglobin	12,9 g/dL	12-16 g/dL
Hematokrit	37%	35-47 %
Eritrosit	4,48 juta/dL	3,6-5,8 juta/ $\mu$ L
Leukosit	5200 /mm <sup>3</sup>	4.500-11.000/mm <sup>3</sup>
Trombosit	198.000 /mm <sup>3</sup>	150.000-450.000 /mm <sup>3</sup>
MCV	83,3 fL	80-100 fL
MCH	28,8 pg	26-34 pg
MCHC	34,6%	32-36 %
SGOT	99 U/L	<31 U/L
SGPT	175 U/L	<33 U/L
Ureum	121 mg/dL	15-50 mg/dL
Kreatinin	2,55 mg/dL	0,5-0,9
Gula darah	199 mg/dL	<140 mg/dL
Natrium	131 mEq/dL	135-155 mEq/L
Kalium	4,8 mEq/dL	3,5-5,5 mEq/L
Kalsium	4,40 mg/dL	4,7-5,2 mg/dL
Albumin	3,1 g/dL	3,5-5,2 g/dL
Protein total	6,1 g/dL	6,6-8,7 g/dL

lidah perih, sulit untuk makan dan mudah berdarah. Keluhan sudah dirasakan sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit.

Empat hari sebelumnya, pasien merasa pusing dan nyeri tenggorokan kemudian ia mengkonsumsi obat parasetamol dan kloramfenikol yang dibeli sendiri. Kedua obat tersebut hanya dikonsumsi selama sehari, kemudian timbul bercak-bercak kemerahan dan lepuh berisi cairan bening dimulai dari wajah yang semakin lama semakin bertambah banyak dan meluas hingga mengenai dada, perut, punggung yang sebagian pecah dan menjadi lecet serta sulit membuka mata karena perih. Riwayat pemakaian obat-obatan, alergi dan penyakit sistemik disangkal oleh pasien.

**Diagnosis dan etiologi.** Pemeriksaan fisik yang dilakukan terhadap pasien ini adalah pemeriksaan ekstra oral, intra oral, sedangkan pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan darah dan kimia klinik. Gambar 1 menunjukkan kondisi ekstra oral dan intra oral pasien. Dari hasil pemeriksaan ekstra oral, pada bibir ditemukan krusta serosanguis, mudah berdarah, edema, dan sakit, terdapat erosi pada palpebra, kelenjar getah

bening submandibular, submental dan servikal tidak teraba dan tidak sakit.

Hasil pemeriksaan intra oral, pada mukosa labial atas dan bawah serta palatum ditemukan lesi erusif, edema, sakit, dan mudah berdarah, serta daerah eritem pada dorsum lidah. Penilaian intra oral sangat terbatas karena kondisi pasien yang mengalami sakit setiap kali membuka mulut.

Hasil pemeriksaan darah dan kimia klinik pasien menunjukkan hiperuremia, hiponatremia, hipokalsemia serta peningkatan SGOT dan SGPT (Tabel 1).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis (ekstra dan intra oral), penunjang (darah dan kimia klinik), ditegakkan diagnosis lesi oral terkait TEN yang disebabkan oleh parasetamol dan kloramfenikol. Penilaian tingkat keparahan TEN pasien menggunakan SCORTEN dan hasilnya adalah 2 sehingga prognosis dari kasus ini *dubia ad bonam*.

**Perawatan dan hasil.** Perawatan pasien ini dilakukan bersama-sama antara Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dan Ilmu Penyakit Mulut. Departemen Ilmu Penyakit Mulut



**Gambar 2.** Lesi oral setelah 3 hari perawatan



**Gambar 3.** Lesi oral mengalami perbaikan setelah 7 hari perawatan



**Gambar 4.** Lesi oral mengalami perbaikan setelah 14 hari perawatan

memberikan terapi kompres bibir menggunakan kassa steril yang dibasahi NaCl 0,9% sebanyak 3-4 kali sehari untuk menjaga kelembaban sekitar luka serta membantu proses penyembuhannya dan juga diinstruksikan untuk banyak minum air putih. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin memberikan terapi sistemik deksametason 40mg (30mg-0-10mg) intravena dan infus NaCl 2000 cc/24 jam untuk menekan perkembangan TEN.

Kondisi lesi oral pasien pada tiga hari kemudian ditunjukkan oleh Gambar 2. Pasien masih mengeluh sakit saat membuka mulut serta merasa panas dan lengket dalam rongga mulutnya. Untuk mengatasi luka pada rongga mulut pasien, maka diberikan terapi tambahan berupa obat kumur chlorhexidine gluconate 0,1% yang digunakan 3 kali sehari.

Empat hari berikutnya, lesi oral mengalami perbaikan seperti ditunjukkan oleh Gambar 3. namun pasien masih mengeluh sakit saat membuka mulut seperti sebelumnya. Terapi yang diberikan saat ini berupa deksametason racikan dalam bentuk salep dan obat kumur yang digunakan 3 kali sehari. Sedangkan, pemakaian obat kumur chlorhexidine gluconate 0,1% dihentikan. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada rongga mulut.

Satu minggu kemudian pasien sudah dapat makan makanan lunak, nyeri menelan agak

berkurang, serta dapat berbicara lebih jelas daripada sebelumnya. Dari hasil pemeriksaan ekstra oral dan intra oral, lesi oral semakin menunjukkan perbaikan (Gambar 4). Pemakaian deksametason racikan masih dilanjutkan dan ditambahkan pemberian multivitamin. Pemberian multivitamin yaitu vitamin B12 50 mcg 3 kali sehari dan asam folat 1 mg satu hari sekali, untuk merangsang pembentukan sel-sel eritropoiesis sehingga diharapkan dapat mempercepat penyembuhan lesi.

## PEMBAHASAN

TEN sering diawali oleh gejala prodromal seperti demam, nyeri otot dan sendi, tidak enak badan, sakit kepala, sakit tenggorokan, batuk, mual, serta diare yang dapat berlangsung selama 1-14 hari. Kemudian muncul ruam dan lepuh yang simetris di wajah, leher, dagu serta menyebar dalam beberapa hari ke ekstremitas dan seluruh tubuh. Lesi biasanya menyatu dan bila dilakukan tes Nikolsky didapatkan hasil positif.<sup>5</sup> Diagnosis didasarkan pada tiga unsur klinis utama yaitu lesi kulit dan membran mukosa, keterlibatan sistemik, serta gambaran histologis.<sup>4</sup>

Rongga mulut merupakan bagian tubuh yang paling sering terlibat pada TEN, begitu juga daerah mata dan anogenital. Lesi-lesi oral biasanya terjadi pada bibir, mukosa bukal dan palatum tetapi dapat juga menyebar lebih dalam lagi seperti faring, laring,

hidung, bahkan esofagus dan trakea pada beberapa kasus yang parah. Gejala dimulai dengan rasa panas terbakar, lepuh dan lecet, yang mengarah ke erosi yang sangat sakit dan tampak epitel nekrotik, sedangkan keterlibatan konjungtiva dimulai dengan rasa panas diikuti erosi pseudomembran, dapat juga terjadi erosi pada kornea.<sup>5</sup>

Mekanisme imun penyebab TEN adalah respon seluler yang memicu apoptosis dari keratinosit, disebabkan oleh protein sitolitik disebut juga sebagai granulin yang ditemukan dalam granul-granul CD8 dan sel limfosit *natural killer* dengan perforin dan *granzyme B*, molekul-molekul inilah yang meningkat dalam lepuh TEN. Granulin dikeluarkan bersamaan dengan perforin, yang memungkinkan masuk ke keratinosit dan menyebabkan kematian sel dengan rusaknya sel dan membran mitokondria.<sup>6</sup>

Pada kasus ini, TEN terjadi setelah pasien mengkonsumsi parasetamol dan kloramfenikol. Parasetamol merupakan salah satu analgesik yang paling banyak digunakan karena memiliki efek samping yang ringan atau hampir tidak ada jika dikonsumsi sesuai dengan dosis yang direkomendasikan.<sup>7</sup> Kloramfenikol merupakan agen antimikroba yang jarang dipakai. Mekanisme aksi kloramfenikol dapat membunuh bakteri Gram positif dan Gram negatif.<sup>8,9</sup>

Pedoman perawatan TEN sampai saat ini belum ada. Kelainan ini jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa sehingga membutuhkan pengobatan dan perawatan yang kompleks, disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien. Penatalaksanaan TEN yang umum dilakukan adalah penghentian penggunaan obat yang diduga sebagai pemicu, menekan perkembangan penyakit, menjaga protein hemodinamik dan homeostasis elektrolit, pengobatan antibakteri dan pengobatan pendukung lainnya.<sup>5</sup>

Perawatan pasien ini dilakukan bersama-sama antara dua departemen yaitu Departemen Ilmu Penyakit Mulut dan Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. Pada kunjungan pertama, pasien dianjurkan untuk menghentikan pemakaian parasetamol dan kloramfenikol setelah

ditegakkan diagnosis TEN yang disebabkan oleh kedua obat tersebut. Hal ini dilakukan supaya TEN yang diderita tidak semakin parah.

Terapi sistemik diberikan oleh Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin untuk menekan perkembangan TEN, dengan menggunakan kortikosteroid berupa deksametason 40mg (30mg-0-10mg). Kortikosteroid sistemik dosis tinggi diberikan agar dapat menekan intensitas dari reaksi imun, mengontrol proses nekrosis, mempercepat penyembuhan luka, menurunkan demam dan mencegah kerusakan organ-organ dalam pada tahap awal.<sup>10</sup> Penderita TEN biasanya juga mengalami kehilangan cairan karena kulit melepuh,<sup>5</sup> sehingga diberikan infus NaCl 2000cc selama 24 jam serta instruksi untuk minum banyak air putih untuk menjaga protein hemodinamik dan homeostatis elektrolit. Departemen Ilmu Penyakit Mulut memberikan terapi kompres bibir menggunakan NaCl 0,9% agar kelembaban bibir tetap terjaga dan membantu proses penyembuhan lukanya.<sup>11</sup>

Perawatan pada tiga hari kemudian difokuskan pada mengurangi rasa sakit saat membuka mulut, serta panas dan lengket pada rongga mulut. Terapi yang diberikan adalah obat kumur antiseptik chlorhexidine gluconate 0,1% untuk membersihkan dan menyembuhkan luka pada rongga mulut.<sup>11</sup> Terapi ini tidak berhasil mengurangi rasa sakit saat membuka mulut, namun lesi oral menunjukkan perbaikan sehingga empat hari kemudian terapi sebelumnya diganti menjadi deksametason racikan berupa salep dan obat kumur, untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada rongga mulut. Kortikosteroid merupakan terapi lini pertama pada TEN karena merupakan antiinflamasi sehingga dapat meringankan gejala erosi, edema, dan krusta, mencegah komplikasi lebih lanjut, kontrol nyeri dan mempercepat penyembuhan.<sup>12</sup>

Terapi ini berhasil mengurangi rasa sakit, hal tersebut ditunjukkan dengan kondisi pasien yang sudah dapat makan makanan lunak, nyeri menelan agak berkurang dan dapat berbicara lebih jelas karena sakit membuka mulut sudah berkurang. Terapi ini (deksametason racikan berupa salep

dan obat kumur) dilanjutkan sampai tujuh hari. Pasien juga diberikan vitamin B<sub>12</sub> dan asam folat. Vitamin B<sub>12</sub> bersama asam folat membentuk senyawa S-adenosylmethionine yang terlibat dalam fungsi kekebalan tubuh. Vitamin B<sub>12</sub> juga berfungsi menjaga dan meningkatkan energi serta untuk membantu mengatur pembentukan sel darah merah.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN

Tanda awal TEN adalah ruam dan lepuh pada mulut sehingga dokter gigi memiliki peranan penting dalam deteksi dini kelainan ini. Dokter gigi harus tanggap dan segera merujuk ke dokter spesialis kulit jika ditemukan tanda awal TEN, sehingga dapat segera diterapi sejak dini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur dan Kepala SMF Gigi dan Mulut Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin yang memfasilitasi pengambilan data untuk laporan kasus ini, serta Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin atas kerja sama dalam perawatan pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ochoa M, Ramirez L, Morales F, Valle L. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Induced by a Combination of Phenytoin and Oxcarbazepine. *Austin Publ Gr*. 2016; 3(2): 3–5.
- Wong A, Malvestiti AA, Hafner M de FS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2016; 62(5): 468–73. doi: 10.1590/1806-9282.62.05.468.
- Marra LM, Wunderle RC. Oral Presentation of Toxic Epidermal Necrolysis. *J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 1982; 40(1): 59–61. doi: 10.1016/S0278-2391(82)80020-7.
- Dodiuk-Gad RP, Chung W, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis : An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16(6): 475–93. doi: 10.1007/s40257-015-0158-0.
- Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1(6): 349–60. doi: 10.2165/00128071-200001060-00003.
- Chung W, Hung S, Yang J, Su S, Huang S, Wei C, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008; 14(12): 1343–50. doi: 10.1038/nm.1884.
- Biswal S, Sahoo SS. Pharmacology and therapeutics Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol*. 2014; 53(8): 2013–5. doi: 10.1111/ijd.12355.
- Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(5): 592–7. doi: 10.1097/MCC.0b013e32827851d7.
- Eliakim-raz N, Lador A, Leibovici-weissman Y, Elbaz M. Efficacy and safety of chloramphenicol : joining the revival of old antibiotics ? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(4): 979–96. doi: 10.1093/jac/dku530.
- Chung W, Hung S. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci [Internet]*. 2012; 66(3): 190–6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.002.
- Salami AA, Imosemi IO, Owoeye OO. A Comparison of the Effect of Chlorhexidine, Tap Water and Normal Saline on Healing Wounds. *Int J Morphol*. 2006; 24(4): 673–6. doi: 10.4067/S0717-95022006000500025.
- Law EH, Leung M. Steroids in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Current Evidence and Implications for Future Research. *Ann Pharmacother*. 2014; 49(3): 335–42. doi: 10.1177/1060028014560012.
- Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 105–31. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306