

STUDI KASUS

Tatalaksana lesi oral untuk mendukung asupan nutrisi pasien *toxic epidermal necrolysis*

Helen Christine*✉, Tenny Setiani Dewi**, Dewi Kania Intan Permatasari*

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

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

*Jl Sekeloa Selatan No 1, Bandung, Jawa Barat, Indonesia; ✉ koresponden: tamamadhu@gmail.com

ABSTRAK

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi kulit yang berat akibat hipersensitivitas berupa gangguan mukokutaneus akut ditandai epidermolisis lebih dari 30% luas permukaan tubuh disertai gangguan sistemik dan dapat mengancam jiwa. Asupan nutrisi yang adekuat sangat penting untuk pemulihan dari kerusakan jaringan, terutama asupan protein. Keterlibatan mukosa rongga mulut pada TEN berupa lesi erosi pada membran mukosa yang menimbulkan kesulitan makan. Seorang wanita berusia 31 tahun dirujuk dari bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin dengan keluhan lecet dan gelembung berisi cairan jernih pada hampir seluruh tubuh disertai nyeri menelan sehingga pasien sulit makan sejak 2 hari yang lalu. Pasien didiagnosis TEN *et causa suspect* fenitoin, diazepam dan asam mefenamat. Anemia defisiensi Fe, infeksi saluran kencing, *drug induced liver injury*, hipoalbuminemia dan hiponatremia. ditemukan dari hasil pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan ekstra oral menunjukkan seluruh wajah, leher dan dada terdapat makula kecoklatan disertai daerah erosi pada bagian leher, mata anemis, sklera non ikterik, bibir atas dan bawah bengkak disertai krusta sanguinolenta. Pemeriksaan intra oral ditemukan lesi erositif eritema multipel pada hampir seluruh mukosa rongga mulut. Diagnosis kerja yaitu lesi oral terkait Toksik Epidermal Nekrolisis. Terapi yang diberikan berupa kompres bibir larutan dexametason bergantian dengan NaCl 0,9% serta pemberian chlorhexidine gluconate 0,2% *mouthwash*. Seminggu kemudian pasien mengalami perbaikan dan dapat makan makanan biasa. Kesimpulan dari penanganan dini yang adekuat terhadap manifestasi oral pasien TEN akan mendukung kondisi sistemik dengan meningkatnya asupan nutrisi sebagai bagian dari perawatan komprehensif

Kata kunci: asam mefenamat; diazepam; fenitoin; *toxic epidermal necrolysis*

ABSTRACT: Management of oral lesions supports nutrition intake in toxic epidermal necrolysis patients. *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) is a life-threatening severe skin reaction caused by hypersensitivity resulting in acute mucocutaneous impairment, characterized by epidermolysis of more than 30% body surface area and systemic impairment. Adequate nutrition intake is important for tissue recovery, especially protein—oral mucous involvement in TEN causes erosive lesions with pain and eating difficulty. A 31 years old woman was referred to the Department of Dermatology and Venereology with chief complaints of erosions and bullies with clear fluid at the almost entire body with painful swallowing and eating difficulty. The patient had been diagnosed with TEN et causa suspect phenytoin, diazepam, and mefenamic acid. Laboratory results found iron deficiency anemia, urinary tract infection, drug-induced liver injury, hypoalbuminemia, and hyponatremia. The extraoral examination found multiple brownish macules on the face, neck, and chest, erosions on the neck, pallor conjunctiva, non-jaundice sclera, and swelling upper and lower lips with sanguinolenta crusts. Intraoral found multiple erosions at almost the entire oral mucous. The patient had been diagnosed with oral lesions of Toxic Epidermal Necrolysis and had been given treatment such as lips applied by gauze with dexamethasone 5 mg/ml in sterile equates 500 ml alternately with NaCl 0,9% and rinsed out with chlorhexidine gluconate 0,2% mouthwash. The patient had improved and could normally eat on the seventh day of therapy. The conclusion is the adequate early treatment for oral manifestation in TEN will support systemic conditions by increasing nutrition intake as part of comprehensive care*

Keywords: Mefenamic acid; diazepam; phenytoin; *toxic epidermal necrolysis*

PENDAHULUAN

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi kulit yang berat akibat hipersensitivitas

berupa gangguan mukokutaneus akut ditandai terjadinya epidermolisis lebih dari 30% luas permukaan tubuh disertai gangguan sistemik

yang dapat mengancam jiwa.^{1,2} TEN merupakan penyakit yang jarang terjadi, diperkirakan mengenai 0,4 -1,2 kasus per satu juta orang pertahun diseluruh dunia, paling banyak mengenai usia 46-63 tahun. TEN memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi bahkan pada pasien yang sebelumnya sehat.³⁻⁵ Data nasional jumlah penderita *Toxic Epidermal Necrolysis* di Indonesia belum tersedia. Penelitian epidemiologi penyakit TEN di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya pada tahun 2011-2014 meliputi 0,6% dari keseluruhan pasien rawat inap, sedangkan penelitian yang dilakukan di RS Hasan Sadikin Bandung dari departemen kulit kelamin di tahun 2009 -2013 tercatat sejumlah 11 kasus sementara departemen kesehatan anak tahun 2010 hingga 2015 ditemukan 25 kasus SJS / TEN.⁵⁻⁸

Penyebab TEN bersifat multivarian, sekitar 80-95% disebabkan oleh hipersensitivitas obat-obatan antara lain nevirapine, lamotrigine, carbamazepine, fenytoin, fenobarbital, *cotrimoxacole*, sulfonamide, sulfasalazine, allapurionol, *thiazide diuretic*, beta bloker, *Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitor*, *calcium channel blocker*, *propionic acid*, NSAID oral terutama oxicam, agen hipoglikemik dan insulin. Penyebab lain yang sering ditemukan adalah pada kondisi infeksi, imunisasi, paparan bahan kimia, penggunaan medium kontras, keganasan dan radiasi.^{3,8-11}

Fase akut TEN berlangsung sekitar 8-12 hari diawali dengan timbulnya makula pada kulit, dan pada 90% kasus mengenai membran mukosa termasuk mulut, mata, hidung, genitalia yang berkembang menjadi blister dan pecah menghasilkan daerah terbuka, berpotensi mengalami kehilangan cairan dan protein dalam jumlah besar, diikuti perdarahan serta rasa sakit, disfungsi hati, kerusakan ginjal, gastrointestinal termasuk rongga mulut, esofagus, usus halus dan kolon. Batuji-Garin *et al* tahun 2000 membuat suatu penilaian tingkat keparahan penyakit yang disebut SCORTEN, berfungsi sebagai alat pengukur yang akurat dalam memprediksi prognosis dan tingkat mortalitas TEN. Penilaian SCORTEN meliputi 7 pengukuran yang terdiri

dari pencatatan umur pasien ≥ 40 tahun, adanya malignansi, luas permukaan tubuh yang terkena pada hari pertama $\geq 10\%$, *tachycardia* $\geq 120/\text{min}$, serum urea ≥ 10 mmol/L, serum glukosa ≥ 14 mmol/L dan serum bicarbonate < 20 mmol/L, nilai skor berkisar antara 0 -7.^{1,10,12-15}

Penanganan TEN dapat berupa pemberian kortikosteroid dan atau *Intravenous Immunoglobulin (IVIg)* serta perawatan suportif. Pemberian kortikosteroid atau *IVIg* dapat menurunkan progresivitas penyakit dengan menghambat proses apoptosis keratinosit. Perawatan suportif bersifat multifaktor, meliputi monitoring status cairan dan elektrolit, pemberian obat analgesik, asupan nutrisi yang cukup, deteksi dini dan penanganan infeksi, proteksi terhadap permukaan kulit dan mukosa yang terbuka.¹⁶

Asupan nutrisi yang adekuat sangat penting untuk pemulihan dari kerusakan jaringan, terutama asupan protein. Nutrisi enteral lebih baik daripada nutrisi parenteral untuk menurunkan risiko terjadinya *peptic ulceration* dan mencegah translokasi bakteri.¹⁵ Penggunaan *nasogastric tube* untuk asupan makanan cair harus dilakukan bila pasien tidak dapat makan. Pemberian nutrisi dengan *tube* umumnya dilakukan pada pasien dengan kehilangan epidermal lebih dari 20% luas permukaan tubuh disertai keterlibatan mukosa.¹⁴ Sebesar 97% pasien TEN mengalami keterlibatan pada mukosa mulut berupa lesi erusif yang menimbulkan rasa sakit sehingga menyebabkan kesulitan makan yang mengakibatkan turunnya asupan nutrisi secara drastis.¹⁵ Laporan kasus ini bertujuan mengulas penanganan lesi oral sebagai bagian dari terapi komprehensif pada pasien TEN untuk menunjang asupan nutrisi sehingga dapat menyelamatkan jiwa.

METODE

Seorang wanita berusia 31 tahun dirujuk ke bagian Ilmu Penyakit Mulut dari Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung kurang dari 24 jam sejak pasien masuk RS dengan keluhan nyeri menelan dan kesulitan makan. Pasien mengalami kondisi

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium

	Tanggal 4 /9/2019	Tanggal 5/9/2019	Tanggal 9/9/2019	Nilai Normal
Pemeriksaan darah				
Hb	8,2 (L)	8,2 (L)		12,3 – 15,3 g/dL
Hematokrot	27,8 (L)	27,8 (L)		36,0 – 45,0%
Lymfosit	17 (L)			18 - 44%
Monosit	12 (H)	14 (H)		3 - 8%
MCV	59,9 (L)	60,4 (L)		80 – 96 fL
MCH	17,7 (L)	17,8 (L)		27,5 – 33,2 pg
MCHC	29,5 (L)	29,5 (L)		33,4-35,5%
Kreatinin	53 (L)			0,6 – 1,0 mg/dL
Natrium	132 (L)			135-145 mEq/L
Glukosa sewaktu	147 mg/dl (H)			< 140 mg/dL
SGOT	137 U/L (H)	57 (H)		15 – 37 U/L
SGPT	322 U/L (H)	229 (H)	110 (H)	14 – 59 U/L
Albumin	2,30 g/dL (L)			3,4 – 5,0 g/dL
Gamma GT		232 (H)		5-55 U/L
Direct bilirubin		0,098 (L)		0,100 – 0,300 mg/dL
Indirect bilirubin		0,171 (L)		0,200 – 0,800 mg/dL
Iron serum /FE		22 (L)		50 – 170 µg/dL
Pemeriksaan urin				
Nitrite	positif			Negatif
Urobilinogen	1+			Negatif
Leukosit esterase	1+			Negatif
Erythrosit	1 +			Negatif
Leukosit	20-29			0-5
Epithel	5-9			0-1
Bakteri	coccus dan bacillus			Negatif
Identifikasi bakteri:	Escherichia coli			

lecet dan gelembung berisi cairan jernih pada hampir seluruh tubuh sejak pasien mengkonsumsi obat fenitoin, diazepam dan asam mefenamat yang diresepkan dokter klinik swasta. Pasien memiliki riwayat asma dan epilepsi dengan terapi rutin mengkonsumsi carbamazepine. Pasien didiagnosa *Toxic Epidermal Necrolysis ec suspect* fenitoin, diazepam dan asam mefenamat, hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia defisiensi Fe, infeksi saluran kencing, *drug induced liver injury* disertai hipoalbuminemia dan hiponatremia. Pasien mengalami epidermolisis seluas 53% dari permukaan tubuh, perhitungan SCORTEN 1, dengan *mortality rate* 3,2%, skala nyeri 3 dan suhu tubuh 36 °C.

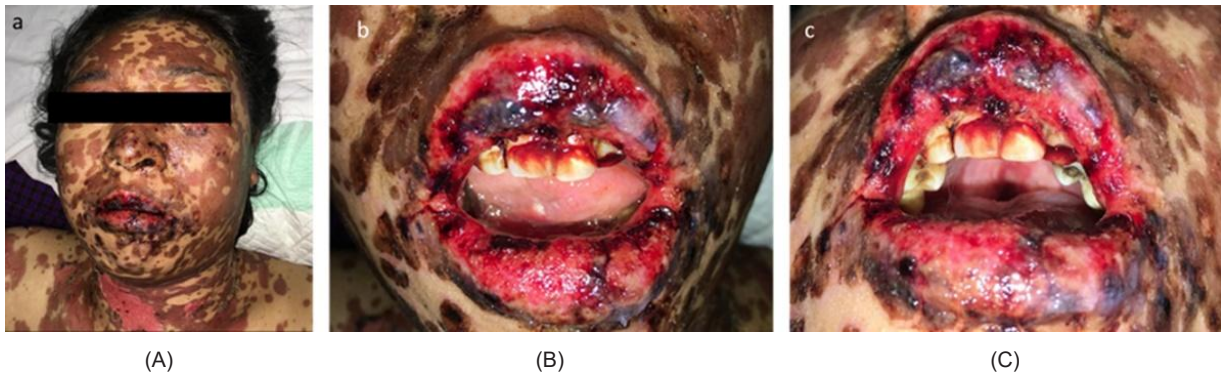
Pasien sudah diberi cairan NaCl 0,9% dan Dexametason 45 mg/hari melalui infus, dilakukan kompres.

NaCl 0,9% pada lesi dibadan dan bibir 2x sehari, Asam folat, Omeprazole, Loratadine, Ciprofloxacin dan FeSO₄ dari Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin dan Departemen Penyakit Dalam. Hasil pemeriksaan darah dan urine dapat dilihat pada Tabel 1.

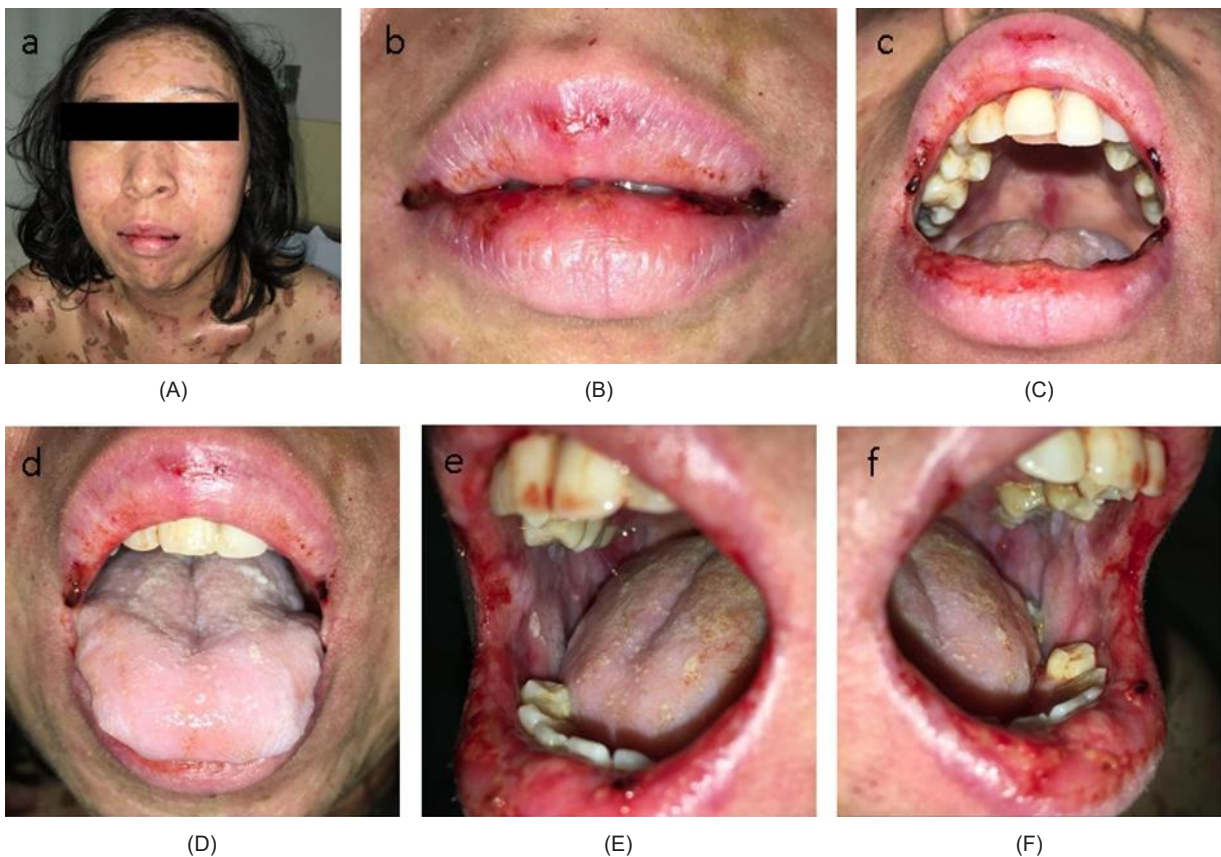
Pemeriksaan ekstra oral dari bagian ilmu penyakit mulut menunjukkan seluruh wajah, leher dan dada terdapat makula kecoklatan disertai daerah erosi pada bagian leher, konjungtiva anemis, sklera non ikterik, bibir atas dan bawah bengkak disertai krusta sanguinolenta, kelenjar

getah bening tidak dapat dinilai. Pemeriksaan intra oral saat itu tidak dapat dilakukan dengan maksimal karena pasien sulit membuka mulut, yang terlihat hanya daerah eritema pada median posterior palatum durum. Berdasarkan anamnesa

dan pemeriksaan klinis ditegakkan diagnosis kerja yaitu lesi oral terkait *Toxic Epidermal Necrolysis*. Terapi yang diberikan untuk bibir dengan dikompres menggunakan kassa yang dibasahi larutan dexametason 5 mg/ml dalam 500 ml



Gambar 1. Epidermolisis pada batang tubuh termasuk wajah dan leher. A. makula kecoklatan dan erosi pada leher. B. makula kecoklatan pada wajah, krusta sanguinolenta pada bibir atas dan bawah. C daerah eritema pada median posterior palatum durum.



Gambar 2. Keadaan pasien pada hari kelima perawatan; (A) kondisi wajah menunjukkan lapisan epitel kulit sudah mengering dan mengelupas, pada dada dan pundak masih terdapat pengelupasan lapisan epitel kulit (B) bibir sudah tidak bengkak, krusta sanguinolenta sudah berkurang. (C) daerah eritema pada palatum berkurang (D) dorsum lidah terdapat plak putih kekuningan dapat dihilangkan tanpa meninggalkan daerah eritema (E) dan (F). mukosa bukal kanan dan kiri masih terlihat eritema multipel ireguler

aquades steril bergantian dengan kompres NaCl 0,9%. Pasien kesulitan untuk makan dan menelan sehingga diberikan makanan cair. Kondisi pasien dapat dilihat pada Gambar 1.

Penatalaksanaan komprehensif dari bagian kesehatan kulit kelamin, penyakit dalam dan ilmu penyakit mulut tetap dilanjutkan. Pemantauan dalam lima hari memperlihatkan perbaikan kondisi secara bertahap, antara lain pasien mulai dapat membuka mulut, keluhan nyeri berangsur hilang dan mulai dapat makan makanan lunak. Keluhan bibir bengkak berangsur normal, krusta pada bibir mulai mengering dan lepas. pada mukosa labial bawah terdapat ulser dengan dasar putih kekuningan dikelilingi daerah eritema ukuran 1 x 0,5 cm pada regio 42, daerah eritema ireguler

multiple pada regio 12-22 serta pada mukosa bukal kanan dan kiri terdapat daerah eritema multiple ireguler. Plak putih kekuningan pada semua permukaan dorsum lidah dapat dibersihkan tanpa meninggalkan daerah eritema, seperti yang diperlihatkan pada Gambar 2.

Pemantauan hari ketujuh perawatan, secara umum wajah terlihat baik dengan hipopigmentasi di beberapa bagian, bibir sudah kembali normal, palatum sudah membaik kecuali bagian median posterior masih nampak daerah eritema yang menipis, dorsum lidah terdapat plak putih kekuningan yang tipis dan dapat dibersihkan dengan kasa tanpa meninggalkan daerah eritema, ventral lidah tidak ada kelainan, mukosa bukal kiri dan kanan menunjukkan daerah eritema



Gambar 3. Keadaan pasien hari ketujuh perawatan. (A) hipopigmentasi pada wajah, (B) bibir sudah normal (C) daerah eritema pada palatum menipis (D) plak putih kekuningan yang tipis dapat dibersihkan tanpa meninggalkan daerah eritema pada dorsum lidah (E) ventral lidah tidak nampak kelainan (F) mukosa bukal tampak daerah eritema yang sudah menipis

mengalami perbaikan signifikan, keluhan sakit sudah tidak ada. Kondisi pasien dapat dilihat pada gambar 3. Pengobatan dilanjutkan serta diberi tambahan antiseptik oral chlorhexidine gluconate 0,2%. Pasien sudah dapat makan makanan biasa sehingga pada hari ke-8 pasien diijinkan pulang.

PEMBAHASAN

Penyebab utama *Toxic Epidermal Necrolysis* adalah hipersensitivitas obat sebesar 80% hingga 95%, 81,8% diantaranya akibat obat antiepilepsi. Obat yang berisiko tinggi biasanya merupakan obat spektrum luas dari berbagai golongan, seperti nevirapine, lamotrigine, allopurinol, sulfonamides (terutama cotrimoxazole), carbamazepine, fenitoin, phenobarbital dan *non steroidal anti inflammatory drugs*.^{17,18} Penyebab TEN pada kasus ini diduga disebabkan oleh konsumsi obat fenitoin, diazepam dan asam mefenamat. Schroeder (2014) menyebutkan prevalensi kejadian TEN akibat NSAID sebesar 18,75%, Almira (2017) menyebutkan prevalensi SJS/TEN akibat NSAID 17 dari 25 kasus, sementara 4 dari 25 kasus disebabkan diazepam dan menurut Osama tahun 2016 kejadian akibat fenitoin sebesar 13,37%.^{7,19} Fenitoin merupakan obat anti kejang yang sering digunakan untuk mengatasi epilepsi karena tidak memiliki efek sedatif, bekerja dengan menghambat potensial aksi yang melalui *voltage dependent sodium channels* yang terdapat pada saraf. Penelitian di Jepang, Taiwan dan Malaysia menunjukkan reaksi hipersensitivitas akibat fenitoin berhubungan dengan pembawa gen CYP2C9*3 sebagai varian dari CYP2C yang cenderung menurunkan kecepatan *plasma clearance* dari obat fenitoin sehingga menimbulkan efek samping berat pada kulit yang terbukti signifikan secara statistik.¹⁷

Major histocompatibility complex (MHC) kelas I terdiri dari tiga gen *human leukocyte antigen* (HLA) antara lain HLA-A, HLA-B, dan HLA-C. Gen HLA memiliki peran penting dalam sistem imun, mengikat protein endogen dan eksogen sebagai hasil dari pemecahan *self cells* atau protein asing dan mempresentasikan ikatan antigen peptide

terhadap sel T untuk menginisiasi respon spesifik antigen. Molekul HLA kelas I mempresentasikan peptide yang berasal dari protein yang dipecah dari dalam sel termasuk metabolit elektrofilik dari obat menyebabkan apoptosis pada keratinosit melalui kerusakan mitokondria.²⁰ Pembawa gen HLA-B 1502 memiliki hipersensitivitas lebih tinggi terhadap karbamazepin, fenitoin dan lamotrigine, sehingga meningkatkan risiko terjadinya *Steven-Johnsons syndrome dan toxic epidermal necrolysis*. Karbamazepin, fenitoin dan lamotrigine memiliki cincin aromatik sebagai bagian dari obat anti epilepsi penyebab SJS dan TEN. HLA-B 1502 sering ditemukan terutama pada keturunan Asia dibandingkan Kaukasia.^{2,18,21} Salah satu prinsip dasar dari keberhasilan perawatan bagi pasien dengan kehilangan kulit yang luas adalah mendapatkan nutrisi enteral.²² Dukungan nutrisi diberikan secara agresif pada pasien TEN, hingga mencapai sekitar 3500 – 4000 kalori perhari.⁹ Asupan nutrisi secara enteral dinilai lebih baik untuk pasien TEN dan sesuai dengan *American Burn Association guidelines* dan *UK guidelines for the management of Stevens Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis* karena mampu mengejar kebutuhan protein yang tinggi.^{15,23,24} Nutrisi parenteral pada TEN direkomendasikan dalam keadaan kehilangan epitel yang luas, adanya keterlibatan saluran gastrointestinal, terjadinya absorpsi yang buruk dan keadaan tidak memungkinkan untuk dilakukan pemasangan *enteral feeding tubes*.²³

Pasien pada kasus ini mengalami kesulitan makan dan rasa sakit pada oral yang diakibatkan adanya ulserasi dan erosi eritema pada hampir seluruh rongga mulut. Penelitian Clayton and Kennedy tahun 2007 menunjukkan 86% dari pasien SJS dan TEN memiliki keterlibatan mukosa oral dan 93% diantaranya mengalami *odynophagia*. Keterlibatan mukosa oral menyebabkan *sloughing* dan rasa nyeri disertai stomatitis atau erosi hemoragik yang merupakan karakteristik keterlibatan mukosa oral pada TEN sehingga menghambat asupan nutrisi lewat oral.^{15,23,24} Pasien TEN yang tidak dapat asupan makan

secara oral memerlukan tambahan nutrisi, kebutuhan asupan nutrisi terutama protein sangat penting untuk mendukung penyembuhan dan regenerasi jaringan.^{23,25} Menurut Graves tahun 2016 umumnya pasien TEN memerlukan lebih dari seminggu untuk memulai nutrisi enteral dan lebih dari 2 minggu untuk memulai asupan nutrisi secara oral.²³

Hiponatremia sering terjadi pada pasien TEN, merupakan penurunan konsentrasi sodium serum dibawah 135 mEq/L, seperti pada kasus ini mencapai nilai 132 mEq/L yang terjadi akibat perpindahan air dari sel ke cairan ekstraseluler menyebabkan dehidrasi sel.²⁶⁻²⁸ Keadaan dehidrasi pada kasus ini juga ditunjukkan dengan menurunnya nilai hematokrit dibawah nilai normal. Apoptosis keratinosit menyebabkan terjadinya lisis sel diikuti ekstrasvasi cairan dari intravaskular ke ekstrasvasikular dapat mengakibatkan hipovolemia sehingga akhirnya terjadi hipoksia pada seluruh organ tubuh dan sirkulasi sentral menjadi prioritas karena organ-organ sentral khususnya otak sangat sensitif dan memiliki toleransi yang sangat rendah terhadap keadaan hipoksia, selain itu fungsi jantung dan paru sangat penting dalam pengadaan dan distribusi oksigen. Sebagai dampaknya, akan terjadi hipoperfusi pada jaringan perifer. Hati mengalami gangguan karena keadaan hipoperfusi yang ditandai dari peningkatan kadar transaminase serum (SGOT dan SGPT) dan ditemukannya urobilinogen pada pemeriksaan urin.²⁹ Keterlibatan hati pada kasus ini didiagnosa sebagai *Drug Induced Liver Injury* (DILI) dengan nilai SGOT diatas 3 kali batas normal (137U/L) dan SGPT diatas 5 kali batas normal (322 U/L) sesuai dengan definisi DILI yang ditunjukkan dengan kenaikan SGOT dan SGPT lebih dari tiga kali batas atas normal.³⁰ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSHS, dari 11 pasien TEN ditemukan 2 pasien mengalami komplikasi hati.⁶ Penurunan kadar albumin disebabkan oleh gangguan hati sebagai tempat sintesis dan inflamasi jaringan yang meningkatkan permeabilitas kapiler dan angiogenesis, mempromosikan albumin ke tempat luka dalam jumlah yang besar sehingga menurunkan kadar

albumin dalam darah.³¹ Hipoalbumin pada kasus ini ditunjukkan dengan penurunan nilai albumin dibawah nilai normal.³²

Penurunan jumlah limfosit atau limfopenia merupakan suatu kondisi yang umum terjadi pada TEN, dalam kasus ini ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan jumlah limfosit dibawah nilai normal disebabkan oleh keterlibatan limfosit darah tepi dalam jumlah yang banyak akibat reaksi hipersensitivitas.³³

Anemia defisiensi Fe pada kasus ini ditunjukkan dengan penurunan nilai MCV, MCH, MCHC, serum *iron* / Fe dan Hb di bawah batas normal sebagai akibat terjadinya perdarahan baik dikulit, mukosa maupun organ dalam seperti gastrointestinal. Selain perdarahan, pada kasus ini terdapat infeksi pada saluran kemih yang ditunjukkan melalui hasil pemeriksaan urin positif leukosit-esterase, leukosit, eritrosit, bakteri, salah satunya adalah *Escherichia coli*, ditemukannya nitrit sebagai hasil produksi bakteri, dan meningkatnya monosit sebagai pertanda adanya infeksi.

Hal pertama yang dilakukan pada kasus ini adalah mengidentifikasi obat yang diduga sebagai penyebab dan menghentikan pemakaian semua obat yang diberikan dokter klinik yaitu fenitoin, diazepam dan asam mefenamat. Langkah berikutnya adalah melakukan perawatan baik pemberian kortikosteroid, resusitasi cairan dan elektrolit, pemberian nutrisi yang adekuat dan pemberian antibiotik untuk mengatasi infeksi saluran kencing serta mencegah terjadinya infeksi sekunder akibat TEN. Alasan penggunaan kortikosteroid pada kasus ini karena bersifat anti inflamasi, immunosupresi, memiliki sifat anti apoptosis yang menekan respon imun berlebih dan proses nekrotik pada kulit, mukosa serta organ internal. Penggunaan kortikosteroid masih kontroversial karena dianggap meningkatkan tingkat morbiditas dan mortalitas namun penelitian yang dilakukan Suwarsa tahun 2016 di RSHS menunjukan kortikosteroid diberikan pada semua pasien TEN secara intravena dan merupakan terapi yang umum dilakukan di Indonesia walaupun pemakaiannya masih kontroversial di banyak negara lainnya.^{6,16,25} Pemberian *IVIg* dianggap

lebih aman dan memiliki tingkat mortalitas lebih rendah dibandingkan kortikosteroid, namun di Indonesia *IVIg* memiliki harga yang cukup mahal dan keterbatasan kesediaan obat sehingga lebih cenderung memilih kortikosteroid dalam perawatan TEN.³⁴

Penatalaksanaan deksametason secara intravena diberikan dari bagian kesehatan kulit dan kelamin dan secara lokal dari bagian ilmu penyakit mulut berupa kompres pada bibir bergantian dengan NaCl, selain itu diberikan obat kumur chlorhexidine gluconate 0,2% sebagai antiseptik untuk mencegah infeksi.

Reaksi hipersensitifitas dari obat menyebabkan apoptosis keratinosit dimediasi sel T sitolitik, perforin, granzyme B, interaksi *Fas – Fas Ligand* yang melisiskan sel serta meningkatkan mediator inflamasi juga mengakibatkan penguraian molekul-molekul *claudin* yang membentuk *tight junction*, *cadherin* yang membentuk *adherence junction* sehingga terjadi *junction disassembly* diikuti dengan peningkatan permeabilitas endotel. Sel-sel mononuklear bermigrasi melalui celah antara sel endotel tersebut menuju ruang ekstrasvaskular untuk melakukan fungsi fagositosis. Migrasi mononuklear ini diikuti oleh keluarnya cairan sehingga terjadi akumulasi cairan di jaringan interstisium yang menyebabkan edema membentuk bula dan pecah meninggalkan daerah erosi.^{3,29,35-37}

Pasien pada kasus ini mengalami krusta sanguinolenta, ulkus multiple serta erosi yang ditandai sebagai area eritema pada mukosa oral disertai rasa sakit membuka mulut. Sebelum masuk rumah sakit pasien merasa nyeri menelan dan sulit makan, hal ini menunjukkan keterlibatan oral menghambat asupan nutrisi yang dibutuhkan untuk perbaikan dan penyembuhan jaringan, sehingga pada saat awal perawatan asupan nutrisi didapatkan pasien dari makanan cair. Perawatan hari kelima pasien sudah dapat membuka mulut dan tidak ada nyeri menelan, pasien sudah dapat makan makanan yang lunak. Perawatan hari ketujuh pasien sudah tidak merasa sakit pada mulut dan dapat makan makanan seperti biasa. Perkembangan perbaikan dan penyembuhan pasien dapat dilihat bukan hanya dari keadaan

oral dan kulit saja namun juga dari penurunan nilai SGOT dan SGPT yang mendekati normal yang menunjukkan adanya perbaikan fungsi hati. Pasien diijinkan pulang oleh Dokter Penanggung Jawab Pasien bagian ilmu kesehatan kulit dan kelamin setelah dirawat selama 8 hari di RS.

KESIMPULAN

Penanganan cepat dan tepat terhadap manifestasi oral pada pasien TEN memungkinkan pasien mendapatkan asupan nutrisi yang dibutuhkan untuk perbaikan jaringan dan penyembuhan. Asupan nutrisi yang adekuat menunjang keberhasilan perawatan TEN, karena itu penanganan terhadap manifestasi oral merupakan bagian penting yang tidak terpisahkan dari perawatan komprehensif penyakit TEN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med*. 2011; 39(6): 1521-1532. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201ed
2. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): e1-13. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.003
3. Schwartz RA, Hon D, Edin F, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Dermatol*. 2013; 69(2): e1-187.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.002
4. Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, Mahasirimongkol S, Margolis DJ, Avigan M, Chung WH, Goldman J, La Grenade L, Pirmohamed M, Shear NH, Tassaeeyakul W, Hoetzenecker W, Klaewsongkram J, Rerkpattanapipat T, Manuyakorn W, Yasuda SU, Sharon VR, Sukhov A, Micheletti R, Struewing J, French LE, Cheng MY. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Standard Reporting and Evaluation Guidelines: Results of a National Institutes

- of Health Working Group. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(6): 587-592.
doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0160
5. Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2016; 5: F1000.
doi: 10.12688/f1000research.7574.1
 6. Suwarsa O, Yuwita W, Dharmadji HP, Sutedja E. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia from 2009-2013. *Asia Pac Allergy.* 2016; 6(1): 43-47. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.1.43
 7. Almira RDF, Sapartini G, Dewi VYK. Drug allergy clinical characteristics in pediatrics 1. *Althea Med J.* 2017; 4: 299–303.
doi: 10.15850/amj.v4n2.1097
 8. Rahmawati Y, Indramaya D. Studi retrospektif: sindrom stevens-johnson dan toxic epidermal necrolysis. *Period Dermatology Venereol.* 2016; 28(2): 68–76.
 9. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7(6): 803-813.
doi: 10.1586/eci.11.66
 10. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(4): 419-436.
doi: 10.1016/S1081-1206(10)61112-X
 11. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006; 55(1): 9-16.
doi: 10.2332/allergolint.55.9.f
 12. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. *Burns.* 2017; 43(1): 200-205.
doi: 10.1016/j.burns.2016.07.026.
 13. D C, Lee HY, Dart JKG, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-jones MR, et al. UK guidelines for the management of Stevens e Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Plast Surg.* 2016; 69(6): e119–53. doi: 10.1111/bjd.14530
 14. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 441-451.
doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01260.x.
 15. Al-Quteimat OM. Phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis: Review and recommendations. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016; 7(3): 127-132.
doi: 10.4103/0976-500X.189662.
 16. Schroeder J, Aversano MG, Citterio A, Scibilia J, Gamba C, Mirone C, et al. New insights in Stevens Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis syndrome. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 92.
doi: 10.1186/2045-7022-4-S3-P92
 17. Tohyama M, Hashimoto K. Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12(4): 376-382.
doi: 10.1097/ACI.0b013e328355b865.
 18. Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ. Contemporary oral medicine a comprehensive approach to clinical practice. Springer Nature Switzerland; 2019.
 19. Zajicek R, Pinta D, Broz L, Suca H, Konigova R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome at the Prague Burn Centre 1998 – 2008. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011; 1–5.
 20. Graves C, Faraklas I, Maniatis K, Panter E, La Force J, Aleem R, Zavala S, Albrecht M, Edwards P, Cochran A. Nutrition in Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Review. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(6): 836-840.
doi: 10.1177/0884533616642746
 21. Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 2012; 53(3): 165-71.
doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00862.x
 22. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium

- disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015; 91(5): 299-307.
23. Sen S, Tran N, Chan B, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Cho K. Sodium variability is associated with increased mortality in severe burn injury. *Burns Trauma*. 2017; 5: 34. doi: 10.1186/s41038-017-0098-4
 24. Moenadjat Y. Luka bakar masalah dan tata laksana. 4th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
 25. Devarbhavi H, Raj S, Aradya VH, Rangegowda VT, Veeranna GP, Singh R, et al. Liver injury/regeneration. *Journal of Hepatology*. 2016; 63(3): 993–999.
 26. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(2): 181-193. doi: 10.1002/jpen.1451
 27. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001; 20(3): 271-273. doi: 10.1054/clnu.2001.0439
 28. Ang CC, Tay YK. Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2011; 50(12): 1570-1578. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05007.x.
 29. Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(5): 941-947. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.016.
 30. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, Roques S, Friedmann PS, Contassot E, French LE. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2): 489-498. doi: 10.1038/jid.2012.330.
 31. Orime M, Abe R. Histopathology of severe drug eruptions. In: *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions*. Springer Nature Singapore; 2019.
 32. McKelvey K, Jackson CJ, Xue M. Activated protein C: A regulator of human skin epidermal keratinocyte function. *World J Biol Chem*. 2014; 5(2): 169-179. doi: 10.4331/wjbc.v5.i2.169.