DRUG-INDUCED LIVER INJURY TERKAIT DENGAN REAKSI HIPERSENSITIVITAS KULIT

Anggun Putri Yuniaswan[1], Nadia Aprilia Fitriana[2]
[1&2]Dept./ SMF Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Abstrak

Drug-induced liver injury (DILI) merupakan cedera hepar yang seringkali disebabkan oleh obat-obatan sehingga menyebabkan disfungsi hati. *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome* (DIHS) merupakan reaksi alergi obat dengan manifestasi kulit dan sistemik. Obat anti epilepsi, allopurinol, sulfonamid, antibiotik dan nevirapine adalah lima penyebab utama DILI terkait DIHS. Insiden DILI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2013 mencapai 5,4%. Dilaporkan suatu kasus, seorang wanita berusia 19 tahun datang dengan keluhan bercak merah pada hampir seluruh tubuh disertai demam dan gatal sejak tiga hari sebelumnya. Pasien memiliki riwayat Meningitis TB dan TB paru sejak dua bulan SMRS. Gejala muncul setelah mendapat terapi OAT FDC dan fenitoin selama 3 minggu. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan eosinofilia, transaminitis, dan hiperbilirubinemia dengan *Regiscar* skor 5 (*probable DRESS*). Pasien didiagnosis dengan DIHS dan DILI. OAT dan fenitoin dihentikan dan diberikan terapi pengganti levofloxacin, levetiracetam, serta kortikosteroid, N-asetilsistein dan curcuma. Perbaikan didapatkan dalam 13 hari *follow up*. DILI dengan DIHS harus ditangani secara tepat untuk mencegah kerusakan ireversibel pada hati. Penyebab pasti DILI pada kasus ini belum dapat disingkirkan, namun OAT dan fenitoin merupakan obat yang sering mencetuskan reaksi hipersensitivitas.

Kata kunci: *DILI, DIHS, fenitoin, OAT*

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a liver injury that is often caused by drugs that cause liver dysfunction. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) is a severe drug reaction with skin and systemic manifestations. Anti-epileptic drugs, allopurinol, sulfonamides, antibiotics, and nevirapine are the top five drugs responsible for DILI-related DIHS. The incidence of DILI at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang in 2013 reached 5.4%. A case was reported in 19 years-old woman came with complaints of red rashes throughout the body accompanied by fever and itching 3 days before being hospitalized. The patient was diagnosed with Meningitis and Pulmonary Tuberculosis since two months before hospitalized. Symptoms appeared after the patient took TB drugs and phenytoin for three weeks. Laboratory tests showed eosinophilia, transaminitis, hyperbilirubinemia, with Regiscar score 5 (probable DRESS). Since then, TB drugs and phenytoin have been stopped then the patient received Levofloxacin, Levetiracetam, Corticosteroid, N-acetylcysteine, and Curcuma. The signs and symptoms improved in 13 days of follow-up. DILI-related hypersensitivity reactions must be managed appropriately to prevent irreversible liver damage. The cause of DILI in this case, couldn't be ruled out, but TB drugs and phenytoin often trigger hypersensitivity reactions.

Keywords: DILI, DIHS, phenytoin, OAT
E-mail : nadiaaprilia92@gmail.com

Pendahuluan

Drug Induced hypersensitivity syndrome (DIHS) adalah salah satu manifestasi erupsi kulit akibat obat atau erupsi obat alergi (EOA) yang ditandai dengan demam, ruam, pembesaran kelenjar getah bening, eosinofilia, proliferasi limfosit atipikal dalam darah tepi, gangguan fungsi hati, atau kerusakan fungsi organ lainnya. Insidensi DIHS berkisar antara 1:10.000 hingga 1:1000 dengan *case fatality rate* setinggi 10%. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa 13,3% (penyebab tertinggi ketiga) dari semua kasus DIHS disebabkan oleh obat antituberkulosis (OAT).[1] DIHS akibat OAT merupakan suatu kondisi yang harus segera dideteksi dan ditangani karena dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, meningkatkan risiko *drop out*, kegagalan pengobatan dan kekambuhan tuberkulosis (TB).[2] Oleh karena itu, DIHS dikenal sebagai salah satu efek samping OAT mayor.[3] Berdasarkan Global TB Report 2018, diperkirakan di Indonesia pada tahun 2017 terdapat 842.000 kasus TB baru (319 per 100.000 penduduk) dan kematian karena TB sebesar 116.400 (44 per 100.000 penduduk) termasuk pada TB-HIV positif.[3,4] Oleh karena itu, semakin tinggi angka kasus baru TB maka semakin tinggi pula angka kejadian DIHS di Indonesia.

DIHS merupakan reaksi autoimun akut yang dimediasi oleh sel T dan melibatkan berbagai sitokin, dan sel inflamasi.[5] Sekitar 70% pasien DIHS mengalami peningkatan enzim hepar sebagai tanda terjadinya *Drug-induced liver injury* (DILI).[6] DILI merupakan cedera hepar yang seringkali disebabkan oleh obat-obatan, herbal, atau xenobiotik lainnya yang mengakibatkan kelainan pada tes fungsi hati atau disfungsi hati.[7,8] DILI dapat diakibatkan oleh karena hipersentivitas (DIHS) dan metabolik, keduanya memiliki memiliki patofisiologi dan tatalaksana yang berbeda. Berikut dilaporan suatu kasus pada seorang wanita berusia 19 tahun dengan riwayat Meningitis TB dan TB paru yang mengalami DILI terkait DIHS pasca mendapat terapi OAT dan obat fenitoin selama 3 minggu.

Kasus

Seorang wanita usia 19 tahun datang ke IGD dengan keluhan bercak merah pada badan yang muncul sejak 3 hari SMRS. Awalnya bercak kemerahan muncul di telapak tangandan wajah lalu menyebar hampir ke seluruh tubuh dalam waktu 3 hari, gatal dengan VAS 3/10. Pasien rutin mengkonsumsi OAT FDC sejak 3 minggu SMRS. Pasien telah terdiagnosis dengan Meningitis TB dan TB paru sejak bulan Desember 2022. Selama mendapatkan perawatan di RSSA pasien mendapatkan Diazepam IV, Ranitidin IV, Metamizol IV, Fenitoin IV, Dexametasone PO dan OAT 4 FDC (rifampisin, isoniazid, pirazinamide,etambutol) PO.

Pemeriksaan dermatologis pada regio seluruh tubuh didapatkan makulopapular eritematosa, multipel, batas tegas, tepi ireguler, bentuk dan ukuran bervariasi dengan BSA total 45%. Pemeriksaan laboratorium darah didapatkan hasil neutrofilia (88%), limfositopenia (5,2%), eosinofilia (5,60), dan transaminitis dengan SGOT (222), SGPT (322), Bilirubin total (2,11),

Bilirubin Indirek (1,83), Bilirubin Direk (0,28), peningkatan CRP (1,04). Pemeriksaan X-ray didapatkan gambaran pneumonia. Sedangkan, USG abdomen didapatkan gambaran cholesistitis akut disertai asites kompleks. Pemeriksaan biopsi kulit yang diambil dari regio *antebrachii dextra* didapatkan hasil hiperkeratosis, hipogranulosis, tampak infiltrat sel radang limfosit pada epidermis, infiltrat sel radang eosinofil pada dermis superfisial dan perivaskuler, serta didapatkan kesimpulan gambaran tersebut sesuai dengan *drug induced dermatitis*. Sehingga pada *Regiscar score* didapatkan hasil 5 dengan kesimpulan *probable DRESS.*



Gambar 1. Status dermatologis pada pemeriksaan pertama (Koleksi Dept. DV RSSA)

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis sebagai DIHS, pneumonia, TB paru, dan Meningoencephalitis TB. Pasien dilakukan perawatan di ruang biasa dan penghentian pemberian obat-obatan pencetus (Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid. Etambutol, Fenitoin), terapi lain yang diberikan yaitu IVFD NaCl 0,9 % 20 tpm, methylprednisolon IV 62,5mg 1 kali sehari, Parasetamol PO 3x500mg jika demam, cetirizine PO 10 mg 2 kali sehari, dan olium olivarum.

Pasien dikonsultasikan ke Departemen Pulmonologi didiagnosis dengan pneumonia dan TB paru, serta mendapatkan terapi Levofloxacin IV 750 mg, 1 kali sehari selama 7 hari. Pasien juga dirawat bersama dengan Departemen Neurologi dengan riwayat meningoensefalitis TB serta diterapi dengan Levetiracetam 250mg, dua kali sehari. Kondisi transaminitis pada pasien, dikonsultasikan ke Departemen Penyakit Dalam dan didiagnosis dengan DILI dt DIHS, serta diberikan terapi n-asetilsistein 600mg, 3 kali sehari, curcuma 3 kali sehari.

Pada follow up hari ke-13 sebagian bercak kemerahan mulai menggelap, BSA menurun dengan 14%, gatal yang dirasakan berkurang dengan VAS 1/10. Pemeriksaan laboratorium didapatkan kondisi transaminitis mengalami perbaikan dengan SGOT (186), SGPT (272), Bilirubin Direk (0,43). Pasien mengalami perbaikan secara klinis dan laboratoris. Pasien kemudian dipulangkan dari rumah sakit dengan per-oral terapi metilprednisolon tablet 32 mg/ hari (*tappering off* per 3 hari), cetirizine 2 x 10 mg jika gatal, olium olivarum 2 x 1 ue dan kontrol ke poliklinik dermatologi dan venereologi divisi alergi RSUD dr. Saiful

Anwar Malang 3 hari kemudian dengan pemantauan darah lengkap, faal hepar, serta faal ginjal setiap 2 minggu.



Gambar 2. Status dermatologis pada follow up hari ke-13(Koleksi Dept. DV RSSA)

Diskusi

DIHS adalah kelainan autoimun sistemik yang dapat menyebabkan reaksi mukosa dan kulit ringan hingga berat dalam 1 hingga 3 minggu sejak konsumsi obat pencetus. Berdasarkan tanda dan gejala yang muncul, erupsi alergi obat dapat diklasifikasikan ke dalam 9 kelompok antara lain eksantema makulopapular, eritema multiformis minor, *fixed-drug eruption*, ruam obat dengan eosinofilia dan sistem sistemik, sindrom Stevens-Johnson (juga dikenal sebagai eritema multiformis mayor), *toxic epidermal necrolysis* (juga dikenal sebagai sindrom Lyell), *chemotherapy-induced acral erythema*, *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* (sindrom Baboon), dan Lupus eritematosus yang diinduksi obat.[5] Pada pasien didapatkan ruam makulopapular eritematosa pada hampir seluruh tubuh dengan total BSA 45% setelah konsumsi OAT dan fenitoin selama 3 minggu disertai dengan disfungsi liver yang menunjang diagnosis DIHS.

Berdasarkan klasifikasi *Coombs and Gell*, patomekanisme yang mendasari erupsi obat alergi dibagi menjadi 2 mekanisme yaitu reaksi tipe cepat dan lambat. Hipersensitivitas tipe I (tipe cepat) dimediasi oleh imunoglobin (Ig)E yang dapat menyebabkan reaksi anafilaksis, urtikaria dan angiodema, timbul sangat cepat, terkadang dapat disertai urtikaria/angiodema persisten beberapa minggu setelah obat dihentikan. Serta Hipersensitivitas tipe IV (tipe lambat) yang diperantarai oleh limfosit T dengan manifestasi klinis berupa erupsi ringan hingga berat.[1,11,12] Berdasarkan tanda dan gejala yang dialami, pasien dalam laporan kasus ini mengalami hipersensitivas tipe IV (tipe lambat) pasca mendapat terapi OAT FDC selama 3 minggu.

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa DIHS seringkali disertai dengan gangguan fungsi organ. Pasien yang mendapat terapi OAT lebih berisiko mengalami gangguan hepar yang terjadi secara langsung (akibat OAT) maupun diperantarai oleh imun yang dikenal sebagai DILI.[1] Diagnosis DILI

dapat ditegakkan apabila terjadi satu dari tiga gejala yaitu a) peningkatan SGPT ≥5x nilai normal atas, b) peningkatan alkalin fosfatase ≥2x nilai normal atas, c) peningkatan SGPT ≥3x nilai normal dan peningkatan bilirubin >2x nilai normal atas. Kriteria tambahan adalah gejala yang menyertai hepatitis dan peningkatan 3x transaminase. Gejala yang menyertai DILI tidak terlalu spesifik seperti mual, muntah, anoreksia, nyeri perut kanan atas, ruam kulit, pruritus, *jaundice, ascites*, dan ensefalopati. [7–9]

Oleh karena penegakan diagnosis DILI berdasarkan kriteria eksklusi, penyebab DILI lainnya harus disingkirkan seperti pemeriksaan Hepatitis A-E, *alcoholic liver disease*, autoimmune liver disease, penyakit saluran empedu, serta penyakit iskemik pada liver. Terdapat sedikit perbedaan definisi *liver injury* antara Regiscar dan Konsensus Internasional pada DILI. Pada Regiscar adanya keterlibatan kulit disertai peningkatan >2x bilirubin atau ALP dan/atau SGPT.[7–9] Hasil pemeriksaan ini sesuai dengan pemeriksaan laboratorium yang didapatkan pada pasien yang mengalami peningkatan liver enzim, cholesistitis akut disertai *ascites* kompleks disertai adanya keterlibatan kulit.

DILI secara mekanis dibagi menjadi reaksi non-idiosinkratik dan reaksi idiosinkratik. Reaksi non-idiosinkratik seringkali dapat diprediksi dan cenderung berhubungan dengan dosis seperti overdosis parasetamol. Sebaliknya, DILI idiosinkratik dapat disebabkan oleh mekanisme imunologi (alergi) atau metabolik (non-alergi). Meski demikian, keduanya memiliki perbedaan yang tidak selalu jelas dan mungkin tumpang tindih.[8] Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa DILI idiosinkratik akibat reaksi hipersensitivitas seringkali terjadi dalam waktu 1-6 minggu sejak konsumsi obat pencetus dan disertai gejala hipersensitivitas (ruam kulit, demam, limfadenopati, dan eosinofilia). Sedangkan DILI idiosinkratik dengan mekanisme metabolik seringkali terjadi dalam waktu 1-52 minggu sejak konsumsi obat pencetus tanpa disertai gejala hipersensitivitas.[7,9,10] Hal tersebut sesuai dengan laporan kasus ini yaitu DILI yang dialami pasien disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas.

DILI idiosinkratik akibat reaksi hipersensitivitas atau DIHS mungkin berhubungan dengan aktivasi virus, respon imun abnormal dan kerentanan genetik. DILI ini seringkali terjadi pada individu yang rentan seperti individu dengan alel *human leukocyte antigen* (HLA) yang mengonsumsi beberapa obat sekaligus. Individu ini mengalami defisiensi enzim metabolik sehingga terjadi akumulasi metabolit toksik. Akumulasi ini memicu pembentukan neoantigen, metabolit reaksi intermediet, makromolekul jaringan, dan kostimulatori jalur sinyal diinduksi oleh sel penyaji antigen. Akibatnya, terjadi aktivasi virus potensial serta peningkatan produksi sel limfosit T. Sel limfosit T ini menghasilkan sitokin yang dapat menginfiltrasi ke dalam kulit dan fungsi organ lainnya serta meningkatkan jumlah eosinofil dalam darah tepi dan jaringan. Selain limfosit T, aktivasi sistem imun yang berlebihan ini juga memicu peningkatan produksi limfosit B dan sel *Natural Killer*. Akibatnya terjadi kerusakan dan bahkan kematian

hepatosit.[1,6,8,9] Sedangkan pada DILI akibat mekanisme metabolik terjadi akibat adanya ikatan kovalen antara metabolit obat yang berbahaya dengan sel hepar. Ikatan ini memicu terbentuknya reaksi oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel.[8]

Berbagai obat diperkirakan menjadi penyebab DILI terkait DIHS antara lain allopurinol, antibiotik, antikejang, antivirus, penghambat kanal kalsium, dapson, dan NSAID.[5,6] Sesuai dengan pedoman nasional TB, jika seorang pasien terjadi gatal tanpa ruam dan tidak ada penyebab yang jelas selain OAT, maka pendekatan yang direkomendasikan adalah mencoba pengobatan simtomatik dengan antihistamin dan pelembab kulit, dan pengobatan TB dapat dilanjutkan sambil dimonitor. Namun, jika disertai ruam kulit, OAT harus dihentikan.[3,8] Meski demikian, setiap individu memiliki waktu perbaikan tanda dan gejala DILI yang berbeda-beda dalam beberapa minggu atau bulan.[8]

Kesimpulan

Pada kasus DILI terkait DIHS pada pasien dengan TB paru dan meningoensefalitis TB dalam laporan kasus ini, diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dermatologi dan laboratorium. Pasien mengalami ruam kemerahan disertai pruritus tanpa limfadenopati disertai peningkatan enzim hepar. Tanda dan gejala ini telah cukup sebagai dasar untuk menegakkan diagnosis DILI terkait DIHS pasca pengobatan FDC OAT dan fenitoin. Selain itu, adanya tanda-tanda hipersensitivitas yang terjadi dalam waktu 1-6 minggu sejak konsumsi obat pencetus semakin memperkuat diagnosis DILI terkait DIHS. Kortikosteroid berperan dalam meredakan serta mencegah perkembangan DIHS sedangkan N-asetilsistein dan curcuma diharapkan mampu untuk meredakan DILI. Follow up hari ke-13, pasien mengalami perbaikan tanda dan gejala DILI terkait DIHS yang signifikan. *Drug challenging* dapat dilakukan untuk mengetahui obat yang menjadi penyebab reaksi hipersensitivitas dan dilakukan saat fungsi hepar kembali normal (ditandai dengan kembalinya SGPT hingga kurang dari dua kali batas atas nilai normal). *Drug challenging* dimulai dari OAT dengan risiko hipersensitivitas yang paling rendah (dimulai dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) dengan dosis yang dititrasi secara bertahap

.

Daftar Pustaka

1. Wu Y, Xiao G, Zong P, Jiang G, Liao Y, Liu Z, Zhou Y. Diagnosis of Hypersensitivity Induced by Antituberculosis Drugs. Journal of Healthcare Engineering. 2021 Dec 20;2021.
2. Shin HJ, Chang JS, Kim MS, Koh BG, Park HY, Kim TO, Park CK, Oh IJ, Kim YI, Lim SC, Kim YC. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. Plos one. 2021 Feb 4;16(2):e0246291.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis [Internet]. Jakarta; 2020. p 1–156. Available from: http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-susceptible tuberculosis treatment. World Health Organization; 2022 Apr 30. p 98.
5. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Aug;74(8):1457-71.
6. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergology International. 2019;68(3):301-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006
7. Moreno-Torres M, Quintás G, Castell JV. The potential role of metabolomics in drug-induced liver injury (DILI) assessment. Metabolites. 2022 Jun 19;12(6):564.
8. Chughlay MF, Blockman M, Cohen K. A clinical approach to drug-induced liver injury. Current allergy & clinical immunology. 2015 Dec 1;28(4):252-6.
9. Devarbhavi H, Raj S. Drug-induced liver injury with skin reactions: Drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. Liver International. 2019 May;39(5):802-11.
10. Yokoi T, Oda S. Models of idiosyncratic drug-induced liver injury. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2021 Jan 6;61:247-68.
11. Heelan K, Sibbald C, Shera NH. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 428–36.
12. Novita I, Mahmuda N, Adrian M, Putra S, Universitas FK, Surakarta M, et al. Reaksi Alergi Obat Pada Pasien Tuberculosis Paru Dengan Gambaran Radiologi Menyerupai Pancoast Tumor ; Tantangan Diagnosis Dan Terapi. 2020: 199–206.