

Sindrom *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)* akibat Antibiotik: Laporan Kasus

Siti Maimunah¹, Meligasari L. Gaya²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek

Abstrak

Sindrom DRESS merupakan salah satu reaksi simpang obat berat yang ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam. Sindrom DRESS memiliki gambaran manifestasi klinis yang serupa dengan penyakit erupsi obat alergi lain. Penegakan diagnosis Sindrom DRESS yang cepat dan tepat menjadi hal penting sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang tepat untuk menekan angka mortalitas akibat Sindrom DRESS. Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan diagnosis dan tatalaksana kasus Sindrom DRESS pada penderita pasien wanita 28 tahun dengan riwayat mengonsumsi obat golongan antibiotik. Dilaporkan seorang pasien wanita berusia 28 tahun datang dengan keluhan bercak kemerahan disertai gatal di sebagian besar tubuhnya sejak 5 hari lalu, keluhan disertai dengan demam dan bengkak di daerah leher. Bercak timbul diduga setelah pasien mengonsumsi antibiotik, yaitu cefadroxil dan amoxicillin pasca operasi pengangkatan tumor ovarium. Berdasarkan pemeriksaan fisik dan penunjang, ditegakkan diagnosis Erupsi Obat Alergi tipe Sindrom DRESS et causa suspek cefadroxil dan amoxicillin. Tatalaksana medikamentosa berupa kortikosteroid sistemik, antihistamin, dan kortikosteroid topikal. Sindrom DRESS merupakan salah satu reaksi simpang obat berat yang ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam. Penatalaksanaan Sindrom DRESS yang utama adalah identifikasi dan menghentikan obat yang diduga menjadi penyebab, serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Kata kunci: Antibiotik, erupsi obat alergi, sindrom DRESS

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) caused by Antibiotic: A Case Report

Abstract

DRESS syndrome is a severe drug adverse reaction characterized by skin eruption, fever, and involvement of internal organs. DRESS syndrome has a clinical manifestation similar to other allergic drug eruption. Establishing a diagnosis of DRESS Syndrome quickly and precisely becomes important so that appropriate treatment can be done to reduce the mortality rate due to DRESS Syndrome. This case report aims to show the diagnosis and treatment of cases of DRESS Syndrome in patients with 28-year-old female patients with a history of taking antibiotics. Reported a 28-year-old female patient came with complaints of reddish spots accompanied by itching in most of her body since 5 days ago, complaints accompanied by fever. Spots appear suspected after the patient took antibiotics, namely cefadroxil and amoxicillin after surgery to remove ovarian tumor. Based on physical examination and support, the diagnosis of Allergy Drug Eruption Syndrome type DRESS et causa is suspected of cefadroxil and amoxicillin. Medical management in the form of systemic corticosteroids, antihistamines, and topical corticosteroids. DRESS syndrome is one of the adverse drug reaction which is characterized by skin eruption, fever, and involvement of internal organs. Management of the main DRESS syndrome is the identification and stopping the drug that is suspected to be the cause, and recommended administration of systemic corticosteroids.

Keywords: Antibiotic, drug reaction, DRESS syndrome

Korespondensi: Siti Maimunah, alamat Jl. Dr. Soetomo No. 36 Penengahan, Kedaton, Bandar Lampung, 35112, HP 085279980429, e-mail maesuramuth.sm@gmail.com

Pendahuluan

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) adalah reaksi obat merugikan yang jarang terjadi namun termasuk reaksi berat, ditandai dengan demam, erupsi kulit, dan keterlibatan satu atau lebih organ internal. Meskipun ini pertama kali diperkenalkan oleh Bocquet dkk pada tahun 1996, istilah DRESS masih tidak konsisten

karena manifestasi klinis yang beragam dan kadar eosinofil yang tidak tentu membuat diagnosis kelainan ini sangat menantang.¹

Selain itu, ada beberapa nomenklatur untuk sindrom ini seperti sindrom hipersensitivitas obat, sindrom hipersensitivitas multiorgan yang diinduksi obat, dan sindrom hipersensitivitas yang diinduksi obat, membuat diagnosis DRESS lebih

mbingungkan.¹ Insidensi Sindrom DRESS 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.² Namun, sindrom DRESS memiliki angka kematian yang tinggi, yaitu berkisar 3-10%. Kasus kematian terutama disebabkan oleh banyak orang kegagalan organ dan sepsis. Berbagai obat telah dijelaskan menjadi penyebab DRESS. Ini terjadi pada sekitar 1 dalam 3000 paparan agen seperti antikonvulsan aromatik, lamotrigin, antimikroba sulfonamide, dapson, nitrofurantoin, nevirapine, minocycline, metronidazole, dan allopurinol.³ Fenitoin dan allopurinol adalah dua yang paling banyak dilaporkan sebagai obat penyebab kelainan ini.⁴⁻⁷

Lesi kulit biasanya timbul 2 sampai 8 minggu setelah mengonsumsi obat.⁸ Pada tahun 1998, dilaporkan bahwa sindrom ini berhubungan dengan infeksi human herpes virus 6 (HHV-6). Selain itu juga berhubungan dengan infeksi HHV-7, Epstein Barr virus, dan Cytomegalovirus.⁹

Sindrom DRESS memiliki gambaran manifestasi klinis yang serupa dengan penyakit lain. Penegakan diagnosis Sindrom DRESS yang cepat dan tepat menjadi hal penting sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang tepat untuk menekan angka mortalitas akibat Sindrom DRESS.^{10,11} Laporan kasus ini bertujuan untuk menunjukkan diagnosis dan tatalaksana kasus Sindrom DRESS pada penderita pasien wanita 28 tahun dengan riwayat mengonsumsi obat golongan antibiotik.

Kasus

Pasien Ny. US berusia 28 tahun datang ke IGD RSUD Abdul Moeloek dengan keluhan bercak kemerahan disertai gatal di sebagian besar tubuhnya sejak 5 SMRS. Awalnya, bercak timbul di area perut, kemudian menyebar ke wajah dan anggota gerak atas maupun bawah. Sehari sebelum timbul bercak pasien mengaku demam hilang timbul yang dirasakan hingga saat ini. Selain itu, pasien juga mengeluh bengkak kemerahan disertai nyeri di lehernya. Keluhan mata merah dan mengeluarkan kototran disangkal, bibir lecet dan mengelupas

disangkal, anus dan kemaluan lecet juga disangkal.

Sekitar 2 bulan yang lalu, pasien mengaku dirawat di RS Abdul Moeloek untuk menjalani operasi pengangkatan tumor ovarium. setelah perawatan selama 4 hari, pasien dipulangkan dan diberi obat minum berupa cefadroxil 500 mg yang dikonsumsi sebanyak 2 kali 1 tablet sehari dan paracetamol 500 mg yang dikonsumsi 3 kali 1 tablet sehari. Satu minggu kemudian pasien kontrol kembali dan dokter mengatakan bahwa pasien sudah tidak perlu mengonsumsi obat. Namun, 2 minggu kemudian pasien mengaku demam dan luka bekas operasinya mengeluarkan nanah sehingga pasien berinisiatif untuk membeli paracetamol 500 mg dan amoxicillin 500 mg di apotek, pasien mengonsumsi kedua obat tersebut dengan frekuensi masing-masing 3 kali 1 tablet sehari selama kurang lebih satu minggu. Pasien merasa keluhannya belum membaik sehingga pasien memutuskan untuk mengganti amoxicillin dengan cefadroxil. Kemudian pasien mengonsumsi cefadroxil selama 10 hari. Setelah itu pasien merasa luka bekas operasinya membaik dan demam sudah tidak timbul kembali.

Sekitar 1 minggu yang lalu, pasien mengeluhkan demam kembali dan mulai muncul bercak kemerahan di bagian perut kemudian menyebar ke wajah dan anggota gerak atas maupun bawah. Tidak ada riwayat mengoleskan minyak, salep, ataupun bahan-bahan lain ke tubuh pasien sebelum dan selama muncul keluhan. Pasien mandi 2 kali sehari dengan menggunakan sabun bayi dan air biasa. Riwayat penyakit kulit lain sebelumnya disangkal. Pasien menyangkal adanya riwayat alergi sebelumnya. Pasien mengaku sering mengonsumsi paracetamol sejak kecil namun tidak pernah mengalami reaksi alergi akibat obat tersebut. Sedangkan untuk antibiotik jenis amoxicillin dan cefadroxil, pasien mengaku belum pernah mengonsumsi sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/80mmHg, frekuensi nadi 84x/menit, frekuensi pernapasan 20x/menit, dan suhu 38,1°C. Berat badan 78kg. Pada pemeriksaan kelenjar getah bening (KGB) didapatkan

pembesaran pada KGB submandibula bilateral dengan konsistensi kenyal, *mobile*, jumlahnya soliter, berdiameter 1-1,5 cm, berwarna kemerahan dan terdapat nyeri tekan. Selain itu, pembesaran KGB juga didapatkan pada inguinal bilateral, kenyal, *mobile*, soliter, berdiameter 0,5-1 cm, tidak didapatkan nyeri.

Pada pemeriksaan dermatologis pada regio fasialis, torakoabdominalis, brachii dextra et sinistra, antebrachii dextra et sinistra, femoralis dextra et sinistra dan cruris dextra et sinistra tampak makula-plak eritem berbatas tegas, multipel, berukuran miliar hingga plak, berbentuk bulat hingga tidak beraturan, tersebar diskret hingga konfluen dengan adanya sel target.

Pada pemeriksaan penunjang diperoleh penurunan kadar hemoglobin menjadi 11,6 g/dl, leukositosis dengan kadar 21.200/uL, eosinofilia sebesar 4 %, kadar limfosit di bawah normal yaitu 15%. Selain itu juga terdapat peningkatan serum transaminase SGOT 59g/dL dan SGPT 45g/dL.

Berdasarkan data di atas pasien didiagnosis dengan Erupsi Obat Alergi tipe Sindrom DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*) et causa suspek Cefadroxil dan Amoxicillin.

Pasien tersebut ditatalaksana secara non medikamentosa dan medikamentosa. Tatalaksana non medikamentosa yang dilakukan adalah: 1) Rawat inap; 2) Menghentikan semua penggunaan obat yang dicurigai menjadi penyebab erupsi obat alergi atau yang berikatan silang; 3) Edukasi pasien untuk menjaga higiene dan kebersihan kulit, mandi dua kali sehari dengan air dan sabun berpelembap serta mengedukasi pasien untuk tidak menggaruk bagian tubuh yang terasa gatal untuk mencegah terjadinya luka garukan. 4) Memberikan kartu alergi obat kepada pasien dan mengedukasi pasien untuk menyerahkan kartu tersebut kepada dokter setiap kali berobat.

Terapi medikamentosa yang diberikan adalah: 1) Injeksi intravena metilprednisolon 1x62,5mg dengan *tapering off*; 2) Cetirizine tablet 1x10 mg; 3) Cimetidine tablet 2x400 mg; 4) Paracetamol tablet 3x500mg; 5) Hidrocortison Cream 0,1% 2x sehari dioleskan tipis pada lesi kemerahan di wajah; 6)

Desoximethasone cream 0,05% 2x sehari dioleskan tipis pada lesi kemerahan di tubuh bagian lain.

Pasien dirawat selama 4 hari, kemudian dipulangkan dengan perbaikan, hal tersebut ditandai dengan lesi kulit lama yang mengalami involusi dan tidak didapatkan timbulnya lesi kulit baru serta rasa gatal yang berkurang. Keluhan demam sudah tidak dirasakan. Pada pemeriksaan fisik diperoleh tanda-tanda vital dalam batas normal, status dermatologis diperoleh pada regio fasialis, thorakoabdominal, femoralis dextra et sinistra tampak makula eritem sirkumkripta sebagian difusa, irreguler, ukuran lentikuler hingga plak, konfluens. Sedangkan pada regio cruris dextra et sinistra tampak makula hiperpigmentasi, multiple, irreguler, lentikuler hingga numular, diskret, sirkumkripta.

Pembahasan

Sindrom *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS)* adalah salah satu bentuk erupsi obat yang berat, ditandai dengan demam, ruam kulit, limfadenopati, gangguan organ dalam, dan pemeriksaan hematologi yang abnormal.⁹ Diagnosis sindrom DRESS dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Beberapa kriteria diagnostik telah dikembangkan dan digunakan untuk menstandarisasi diagnosis dan manajemen Sindrom DRESS, meskipun dengan angka keberhasilan yang terbatas. Kelompok RegiSCAR merekomendasikan kriteria diagnosis untuk pasien rawat inap dengan ruam obat yang dicurigai sebagai Sindrom DRESS.¹² Diagnosis Sindrom DRESS dapat ditegakkan jika memenuhi 3 dari kriteria di bawah (**Tabel 1**).¹³

Tabel 1. Kriteria Diagnostik Sindrom DRESS menurut RegiSCAR

No.	Kriteria
1.	Ruam kulit akut
2.	Reaksi diduga akibat obat
3.	Rawat Inap
4.	Demam (>38°C)
5.	Nilai laboratorium abnormal (minimal 1) a. Limfosit di bawah atau di atas normal b. Trombositopenia c. Eosinofilia
6.	Keterlibatan >1 organ dalam
7.	Pembesaran KGB > 2 site

Penegakan diagnosis Sindrom DRESS pada pasien ini dibuat berdasarkan anamnesis berupa timbul bercak kemerahan disertai rasa gatal di sebagian besar tubuh sejak 1 minggu lalu. Keluhan disertai dengan demam dan bengkak pada leher, bercak timbul diduga setelah pasien mengonsumsi antibiotik, yaitu cefadroxil dan amoxicillin. Dilaporkan pada tahun 2013, seorang pasien wanita 38 tahun mengalami gejala-gejala yang memenuhi kriteria sindrom DRESS setelah mengonsumsi amoxicillin oral 6 minggu sebelumnya. Amoxicillin merupakan antibiotik yang digunakan secara luas di masyarakat dan sering dijadikan sebagai antibiotik lini pertama.¹⁴ Sementara itu, kasus sindrom DRESS akibat penggunaan cefadroxil pernah dikonfirmasi melalui pemeriksaan uji tempel pada pasien laki-laki 51 di RS Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2007.¹⁵

Pada pemeriksaan fisik diperoleh suhu tubuh yang meningkat yaitu 38,1°C, terdapat pembesaran KGB submandibula bilateral dan inguinal bilateral, dan pada status dermatologis pada regio fasialis, torakoabdominalis, brachii dextra et sinistra, antebrachii dextra et sinistra, femoralis dextra et sinistra dan cruris dextra et sinistra tampak makula eritem berbatas tegas, multipel, berukuran miliar hingga plak, berbentuk bulat hingga tidak beraturan, tersebar diskret hingga konfluen tanpa adanya sel target.

Informasi di atas didukung dengan pemeriksaan penunjang yang menunjukkan adanya abnormalitas pada laboratorium berupa eosinofilia dan nilai limfosit di bawah normal. Selain itu terdapat bukti keterlibatan organ dalam yaitu hati yang ditandai dengan peningkatan serum transaminase SGOT 59 g/dL dan SGPT 45 g/dL. Keterlibatan organ hati dapat berkembang menjadi gagal hati, hal ini diduga menjadi penyebab kematian utama pada sindrom DRESS. Selain hati, peningkatan hasil pemeriksaan fungsi ginjal juga dilaporkan sering meningkat pada pasien dengan sindrom DRESS. Organ lain yang juga bisa terlibat adalah saluran pencernaan, paru, jantung dan sistem saraf pusat.¹⁶

Berdasarkan informasi di atas, pasien memenuhi seluruh kriteria dari kriteria diagnostik RegiSCAR.

Penatalaksanaan erupsi obat alergi yang utama adalah mengidentifikasi obat yang dicurigai menjadi penyebab reaksi dan menghentikan penggunaan obat tersebut.^{2,18,19}

Obat yang diduga dapat menjadi penyebab adalah obat yang masih digunakan pasien dalam kurun waktu 2 hingga 8 minggu terakhir.¹² Berdasarkan anamnesis, pada pasien diperoleh informasi bahwa pasien mengonsumsi dua jenis antibiotik yaitu amoxicillin dan cefadroxil dalam 8 minggu terakhir. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa antibiotik adalah salah satu jenis obat yang paling sering menyebabkan erupsi obat alergi.¹³

Pemberian kortikosteroid pada Sindrom DRESS bertujuan untuk mengatasi gejala dan mencegah kerusakan lebih lanjut. Fitzpatrick dan kawan-kawan menyarankan pemberian prednison dengan dosis 0,5–1 mg/kgBB. Dosis ini dipertahankan sampai tidak ada perburukan yang lebih lanjut dari penyakit ini. Setelah itu dosis dapat diturunkan perlahan-lahan dengan dosis penurunan rata-rata 20% per hari.²⁰ Pasien pada kasus ini memperoleh pengobatan kortikosteroid sistemik yaitu metilprednisolon intravena 1x62,5 mg setara dengan dosis di prednison 1 mg/kgBB. Sebuah laporan kasus dari Serbia menyebutkan penggunaan kortikosteroid dengan dosis tersebut mampu mencapai perbaikan pada sindrom DRESS secara menyeluruh dalam 1 bulan.²¹

Simpulan

Sindrom DRESS merupakan salah satu reaksi simpang obat berat yang ditandai dengan erupsi kulit, demam, dan keterlibatan organ dalam. Penatalaksanaan Sindrom DRESS yang utama adalah identifikasi dan menghentikan obat yang diduga menjadi penyebab, serta direkomendasikan pemberian kortikosteroid sistemik.

Daftar Pustaka

1. Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Ruxrungham K. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergology International*. 2016;65(1):432-438.

2. Hamm RL. Drug-Hypersensitivity Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2012; 3(4): 77-81.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi Ke-9. New York; The McGraw-Hill Companies; 2008.
4. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(1):1373-9.
5. Um SJ, Lee SK, Kim YH, Kim KH, Son CH, Roh MS, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):556-62.
6. Wongkitisophon P, Chanprapaph K, Rattanakaemakorn P, Vachiramorn V. Six-year retrospective review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):200-5.
7. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49(1):834-41.
8. Budianti WK. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI;2015.
9. Solensky R, Khan DA. Drug Allergy: an Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2010; 105(10): 259-73.
10. Daps 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.
11. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(4):196-204.
12. Choudhary S, McLeod S, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013; 6(6): 31-7.
13. 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(1): 301-8.
14. Roberts, JR, Rhiannon JJ. Amoxicillin-induced DRESS syndrome. *SGIM forum*. 2013; 36(9): 1-2.
15. Suswadana, Hernanto M, Yudani BAD, Pudjiati SR, Indrastuti N. DRESS syndrome from cefadroxil confirmed by positive patch test. *Allergy net*. 2007; 62(1): 1215-6.
16. Castellazzi ML, Esposito S, Claut LE, Dacco V, Colombo C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018; 44(93): 1-6.
17. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(1243): 1-21
18. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *IJDVL*. 2011; 77(1): 7-15.
19. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S60-6.
20. Shear NH, Knowles SR. Dalam: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012. hlm. 449-57.
21. Kremic Z, Mijuskovic ZP, Kandolf-Sekulovic L. DRESS syndrome - a case report. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*. 2016; 8(2): 95-100.