

Pengaruh Obat Golongan Antipiretik dan Antibiotik Terhadap Peningkatan Angka Kejadian STEVEN-JOHNSON SYNDROME Di RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung

Satya Agusmansyah¹, Asep Sukohar²

¹Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Steven-Johnson Syndrome adalah bentuk penyakit mukokutan dengan tanda dan gejala sistemik yang dari ringan sampai berat berupa lesi target dengan bentuk yang tidak teratur, disertai makula, vesikel, bula dan purpura yang tersebar luas terutama rangka tubuh. Ruam kulit awalnya berupa makula yang berkembang menjadi papul, vesikel, bula, plak urtikaria atau eritema konfluens. Pada bagian tengah lesi ini biasanya bersifat vesikular, purpurik, atau nekrotik. Lesi tipikal biasanya berbentuk target yang biasanya berbentuk target yang bersifat patognomonik untuk lesi awal SJS. Namun, berbeda dengan eritema multiforme, lesi ini hanya memiliki dua zona warna. Lesi bagian inti dapat bersifat vesikular, purpura atau nekrotik, sedangkan area yang mengelilinginya berupa makula eritem. Steven-Johnson Syndrome disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas yang >50% adalah alergi obat. di SMF Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung, telah dirawat 26 pasien SSJ yang terdiri atas 11 orang (42,3%) laki-laki dan 15 orang (57,7%) perempuan dengan usia termuda 11 tahun dan tertua 53 tahun. Pada beberapa pasien ditemukan penyebab terjadinya Steven-Johnson Syndrome dikarenakan pemberian beberapa jenis obat, terkhususnya merupakan obat golongan antipiretik dan golongan antibiotik.

Kata kunci: Steven-Johnson Syndrome, Prevalensi, Peningkatan Angka Kejadian, Obat golongan antipiretik, Obat golongan antibiotik

Influence of Group Antipyretic Drugs and Antibiotics Against Increased of Incidence Figures STEVEN-JOHNSON SYNDROME in RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung

Abstract

Steven-Johnson Syndrome is a form of mucocutaneous disease with systemic signs and symptoms from mild to severe form of target lesion with irregular shapes, with macula, vesicles, bullae and purpura widespread around body. Initially in the form of macular skin rash that develops into a papule, vesicle, bulla, plaque urticaria or erythema confluent. At the center of these lesions are usually vesicular, purpuric, or necrotic. Typical lesions are usually shaped targets that are usually pathognomonic for early lesions of SJS. However, in contrast to erythema multiforme, these lesions have only two color zones. Lesions can be vesicular core part, purpura, or necrotic, while the surrounding one form of macular erythema. Steven-Johnson Syndrome is caused by a hypersensitivity reaction is > 50% are allergic to the medicine. SMF Skin and Venereal Diseases Hospital Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung, has treated 26 patients SSJ consisting of 11 people (42.3%) men and 15 (57.7%) of women with the youngest 11 and the oldest 53 years old. In some patients find the cause of Steven-Johnson Syndrome due to the provision of certain types of drugs, especially an antipyretic drug, and antibiotic class.

Keywords: Steven-Johnson Syndrome, Prevalency, Increase of incidence, antipyretic drugs, antibiotic drugs

Korespondensi: Satya Agusmansyah, Jl. Rasuna Said No. 23a, Teluk betung utara HP 089631328398, e-mail rio_army11@yahoo.com

Pendahuluan

Steven-Johnson Syndrome, biasanya disingkat sebagai SJS, adalah atau eritema multiformis mayor adalah variasi eritema multiformis mukokutan yang lebih parah dengan ditandai keterlibatan membran mukosa. *Steven-Johnson Syndrome* paling sering terjadi pada

anak-anak dan orang dewasa muda, jarang terjadi dibawah usia 3 tahun. Insidensi SJS diperkirakan 2-3% perjuta populasi setiap tahun di Eropa dan Amerika Serikat. Sedangkan di bagian kulit RSCM tiap tahun kira-kira terdapat 12 pasien, yang umumnya dewasa. Angka

kematian akibat SJS bervariasi antara 5-12%. Berdasarkan kasus yang terdaftar dan diobservasi kejadian SJS 1-3 kasus per satu juta penduduk setiap tahunnya. SJS juga telah dilaporkan lebih sering terjadi pada ras Kaukasia.¹

Walaupun SJS dapat mempengaruhi orang dari semua umur, tampaknya anak lebih rentan. Gejala prodromal seperti demam, nyeri tenggorok, menggigil, sakit kepala dan malaise biasanya berlangsung 1-14 hari. Lesi mukokutaneus berkembang secara tiba-tiba dan dapat berlangsung 2-4 minggu. Lesi pada mukosa mulut dan/atau membrana mukosa lain dapat terjadi sangat parah sehingga pasien kesulitan makan dan minum. Pasien juga dapat menderita gejala pada genitourinarius. Distribusi erupsi kulit awalnya bersifat simetris pada wajah, badan bagian atas dan ekstremitas bagian proksimal, namun ruam kulit dapat berkembang secara cepat pada seluruh tubuh dalam beberapa hari bahkan beberapa jam. Ruam kulit awalnya berupa makula yang berkembang menjadi papul, vesikel, bula, plak urtikaria atau eritema konfluens. Pada bagian tengah lesi ini biasanya bersifat vesikular, purpurik, atau nekrotik. Lesi tipikal biasanya berbentuk target yang biasanya berbentuk ktarget yang bersifat patognomonik untuk lesi awal SJS. Namun, berbeda dengan eritema multiforme, lesi ini hanya memiliki dua zona warna. Lesi bagian inti dapat bersifat vesikular, purpura atau nekrotik, sedangkan area yang mengelilinginya berupa makula eritem.²

Hampir semua kasus SJS disebabkan oleh reaksi toksik terhadap obat, terutama antibiotik, antikejang dan obat antipiretik, termasuk yang dijual tanpa resep.²

Isi

Steven-Johnson Syndrome (SJS) merupakan kumpulan gejala klinis mukokutaneus eruption berupa kelainan pada kulit, mukosa dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan sampai berat.¹ SJS berkaitan dengan reaksi Hipersensitivitas tipe III dan tipe IV yang diperantarai oleh kompleks imun yang

disebabkan oleh beberapa jenis obat ataupun infeksi.³ Pada SJS pasien mendapat lepuh pada selaput mukosa yang melapisi mulut, tenggorokan, dubur, kelamin dan mata.⁴

Gejala pada kulit umumnya bersifat asimetri dan ukuran lesi bervariasi dari kecil sampai besar. Mula-mula lesi kulit berupa erupsi yang bersifat multiformis. Eritema ini menyebar luas secara cepat dan biasanya mencapai maksimal dalam waktu 4 hari, bahkan seringkali hanya dalam hitungan jam. Pada kasus yang sedang, lesi timbul pada permukaan ekstensor badan, dorsal tangan dan kaki sedangkan pada kasus berat lesi menyebar luas pada wajah, dada dan seluruh tubuh. Eritema akan menjadi vesikel dan bula yang kemudian pecah menjadi erosi, ekskorias, menjadi ulkus yang ditutupi pseudomembran atau eksudat bening. Pseudomembran akan terlepas meninggalkan ulkus nekrosis, dan apabila terdapat perdarahan akan menjadi krusta yang umumnya berwarna coklat gelap sampai kehitaman. Variasi lain dari lesi kulit berupa purpura, urtikaria dan edema. Selain itu, adanya erupsi kulit dapat juga menimbulkan rasa gatal dan rasa terbakar.⁵

Gejala pada mata terjadi sekitar 70% kasus SJS. Kelainan yang terjadi adalah konjungtivitis. Selain itu, kelopak mata seringkali menunjukkan erupsi yang merata dengan krusta hemoragi pada garis tepi mata. Penderita SJS yang parah, kelainan mata dapat berkembang menjadi konjungtivitis purulen, *photophobia*, *panophthalmitis*, iridosiklitis serta sindrom mata kering, komplikasi lainnya dapat juga mengenai kornea berupa sikatriks kornea, ulserasi kornea, dan kekeruhan kornea. Bila kelainan mata ini tidak segera diatasi maka dapat menyebabkan kebutaan.⁶ Gejala-gejala tersebut muncul pada sebagian kasus tepatnya pada 26 kasus di RSUD dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung.⁷

Sejak 2 Januari 2001 sampai 31 Desember 2005 di SMF Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung, telah dirawat 26 pasien SJS yang terdiri atas 11 orang (42,3%) laki-laki dan 15 orang (57,7%) perempuan dengan usia termuda 11 tahun dan tertua 53 tahun.

Tahun	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
2001	4	3	7
2002	-	1	1
2003	1	2	3
2004	5	7	12
2005	1	2	3
Jumlah	11	15	26

Tabel 1. Sindroma Stevens Johnson yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2001-2005 menurut jenis kelamin.⁷

Kasus terbanyak adalah pada kelompok usia 13-23 tahun yaitu 13 pasien (50%), disusul kelompok usia 24-44 sebanyak 11 pasien (42,3%)

No	Umur	2001	2002	2003	2004	2005	Jumlah
1	<12	-	-	-	1	-	1
2	13-23	3	1	1	6	2	13
3	24-44	3	-	2	5	1	11
4	45-65	1	-	-	-	-	1
5	65 >	-	-	-	-	-	-
Jumlah		7	1	3	12	3	26

Tabel 2. Sindroma Stevens Johnson yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2001-2005 menurut kelompok umur.⁷

Dari data prevalensi diatas sebagian besar angka kejadian dipengaruhi oleh berbagai faktor dan jenis obat. Terkhususnya obat golongan Antipiretik/Analgetik. Analgetika atau obat penghilang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (perbedaan dengan anestetika umum). Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. keadaan psikis sangat mempengaruhi nyeri, misalnya emosi dapat menimbulkan sakit (kepala) atau memperhebatnya, tetapi dapat pula menghindarkan sensasi rangsangan nyeri. nyeri

merupakan suatu perasaan seobjektif pribadi dan ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang. batas nyeri untuk suhu adalah konstan, yakni pada 44-45°C. Ambang nyeri didefinisikan sebagai tingkat (level) pada mana nyeri dirasakan untuk pertama kalinya. Dengan kata lain, intensitas rangsangan yang terendah saat orang merasakan nyeri. Untuk setiap orang ambang nyerinya adalah konstan.

Rasa nyeri dalam kebanyakan hal hanya merupakan suatu gejala yang berfungsi melindungi tubuh. Nyeri harus dianggap sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan, seperti peradangan, infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri antara lain dapat mengakibatkan reaksi.⁸

Sensasi nyeri, tak peduli apa penyebabnya, terdiri dari masukan isyarat bahaya ditambah reaksi organisme ini terhadap stimulus. Sifat analgesik opiat berhubungan dengan kesanggupannya merubah persepsi nyeri dan reaksi pasien terhadap nyeri. Penelitian klinik dan percobaan menunjukkan bahwa analgesik narkotika dapat meningkatkan secara efektif ambang rangsang bagi nyeri tetapi efeknya atas komponen reaktif hanya dapat diduga dari efek subjektif pasien. Bila ada analgesia efektif, nyeri mungkin masih terlihat atau dapat diterima oleh pasien, tetapi nyeri yang sangat parah pun tidak lagi merupakan masukan sensorik destruktif atau yang satu-satunya dirasakan saat itu.⁹

Analgetik narkotik, kini disebut juga opioida (=mirip opioat) adalah obat-obat yang daya kerjanya meniru opioid endogen dengan memperpanjang aktivasi dari reseptor-reseptor opioid.⁸

Golongan	Obat	Dosis (mg)	Terutama digunakan sebagai
Turunan morfin	Morfin	10-60	Analgetika
	Kodein	30-50	Antitusif
	Dihidrokodein	10-30	Antitusif
	Hidromorfin	10-30	Analgetika
	Oksikodon	10-20	Analgetika
	Hidrokodeon	5-10	Antitusif
Turunan Petidin	Petidin	25-50	Analgetika
Turunan Metadon	Levomemetadon	2,5-7,5	Analgetika
	Normometadon	7,5	Antitusif
Turunan Fentanil	Fentanil		Analgesik
	Alfentanil		Analgesik
Agonis parsial	Pentazosin	30-60	Analgetika
	Buprenorfin	0,3	Analgetika
	Tilidin	50	Analgetika
-	Tramadol	50-100	Analgetika
Antagonis morfin	Nalokson		Keracunan morfin

Gambar 1: Contoh golongan obat analgesik.¹⁰

Golongan antibiotik Dalam arti sebenarnya, antibiotik merupakan zat anti bakteri yang diproduksi oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, jamur, dan *actinomycoata*) yang dapat menekan pertumbuhan dan atau membunuh mikroorganisme lainnya. Penggunaan umum sering meluas kepada agen antimikroba sintetik, seperti sulfonamid dan kuinolon.¹⁰ Antimikroba diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme kerjanya, sebagai berikut:

1. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel bakteri, termasuk golongan β -laktam misalnya, penisilin, sefalosporin, dan *carbapenem* dan bahan lainnya seperti *cycloserine*, vankomisin, dan *bacitracin*.
2. Antibiotik yang bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme, meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan kebocoran senyawa intraseluler, termasuk deterjen seperti polimiksin, anti jamur poliena misalnya, nistatin dan amfoterisin B yang mengikat sterol dinding sel, dan daptomycin lipopeptide.
3. Antibiotik yang mengganggu fungsi subunit ribosom 30S atau 50S untuk menghambat sintesis protein secara reversibel, yang pada umumnya merupakan bakteristatik misalnya,

kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramin, dan linezolid.

4. Antibiotik berikatan pada subunit ribosom 30S dan mengganggu sintesis protein, yang pada umumnya adalah bakterisida Misalnya, aminoglikosida.
5. Antibiotik yang mempengaruhi metabolisme asam nukleat bakteri, seperti rifamycin misalnya, rifampisin dan rifabutin yang menghambat enzim RNA polimerase dan kuinolon yang menghambat enzim topoisomerase.
6. Antimetabolit, seperti trimetoprim dan sulfonamid, yang menahan enzim - enzim penting dari metabolisme folat.¹⁰

Golongan obat antibiotik salah satunya adalah penisilin. Penisilin diklasifikasikan sebagai obat β -laktam karena cincin laktam mereka yang unik. Mereka memiliki ciri-ciri kimiawi, mekanisme kerja, farmakologi, efek klinis, dan karakteristik imunologi yang mirip dengan sefalosporin, *monobactam*, *carbapenem*, dan β -laktamase inhibitor, yang juga merupakan senyawa β -laktam.

Penisilin dapat terbagi menjadi beberapa golongan :

1. Penisilin natural (misalnya, penisilin G)
Golongan ini sangat poten terhadap organisme gram-positif, coccus gram negatif, dan bakteri anaerob penghasil non- β -laktamase. Namun, mereka memiliki potensi yang rendah terhadap batang gram negatif.
2. Penisilin antistafilokokal (misalnya, nafcillin)
Penisilin jenis ini resisten terhadap stafilokokal β -laktamase. golongan ini aktif terhadap stafilokokus dan streptokokus tetapi tidak aktif terhadap enterokokus, bakteri anaerob, dan kokus gram negatif dan batang gram negatif.
3. Penisilin dengan spektrum yang diperluas (Ampisilin dan Penisilin antipseudomonas)
Obat ini mempertahankan spektrum antibakterial penisilin dan mengalami peningkatan aktivitas terhadap bakteri gram negatif.⁹

Obat yang diduga sebagai penyebab tersering berturut-turut pada kasus Steven-Johnson Syndrome, yaitu golongan penisilin 10 pasien (38,5%), analgetik/antipiretik 8 pasien (30,8%), karbamazepin 5 pasien (19,2%) dan 3 pasien (11,5%) tidak diketahui penyebabnya.⁷

Tabel 3. Sindroma Stevens Johnson yang dirawat di RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2001-2005 menurut dugaan obat sebagai penyebab.⁷

No	Nama obat	Jumlah	%
1	Golongan penisilin	10	38,5
2	Analgetik/antipiretik	8	30,8
3	Karbamazepin	5	19,2
4	Tidak diketahui	3	11,5
Jumlah		26	100

Dari anamnesis obat yang diduga sebagai penyebab terbanyak adalah golongan penisilin yaitu 10 pasien, disusul golongan analgetik 8 pasien, karbamazepin 5 pasien dan 3 pasien tidak jelas penyebabnya. Hal ini hampir sama dijumpai di berbagai pusat pendidikan di Indonesia, seperti yang dilaporkan Wartini, dkk. di Bandung dan Waworuntu LV *et al.* di Manado.¹¹⁻¹² Sedangkan di Surabaya dan Yogyakarta yang terbanyak adalah karbamazepin. Penisilin sebagai penyebab terbanyak hingga saat ini masih banyak digunakan secara luas dengan berbagai macam merek dagang serta mudah didapat dan seringkali pasien kurang memperoleh informasi tentang reaksi simpangnya.¹² Karbamazepin sebagai penyebab dijumpai pada pasien epilepsi yang berobat di SMF Neurologi. Obat ini banyak digunakan karena harganya relatif lebih murah dari obat antikonvulsian lainnya.¹² Analgetik dan antipiretik sudah sejak dulu diketahui sebagai salah satu penyebab reaksi simpang obat (EEM ringan sampai SSJ).¹³⁻¹² Pasien yang tidak diketahui penyebabnya sebaiknya ditelusuri lebih lanjut, apakah penyebabnya karena disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, parasit atau

mikoplasma, neoplasma, vaksinasi, kehamilan serta radioterapi atau dipengaruhi oleh obat golongan antibiotik atau antipireti/analgetik yang dapat meningkatkan angka kejadian *Steven-Johnson Syndrome*.¹³

Ringkasan

Steven-Johnson Syndrome (SJS) Merupakan kumpulan gejala klinis mucocutaneous eruption berupa kelainan pada kulit, mukosa dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan sampai berat. Gejala pada kulit umumnya bersifat asimetri dan ukuran lesi bervariasi dari kecil sampai besar. Mula-mula lesi kulit berupa erupsi yang bersifat multiformis. Eritema ini menyebar luas secara cepat dan biasanya mencapai maksimal dalam waktu 4 hari, bahkan seringkali hanya dalam hitungan jam.

Sejak 2 Januari 2001 sampai 31 Desember 2005 di SMF Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung, telah dirawat 26 pasien SSJ yang terdiri atas 11 orang (42,3%) laki-laki dan 15 orang (57,7%) perempuan dengan usia termuda 11 tahun dan tertua 53 tahun. Kasus terbanyak adalah pada kelompok usia 13-23 tahun yaitu 13 pasien (50%), disusul kelompok usia 24-44 sebanyak 11 pasien (42,3%).

Obat yang diduga sebagai penyebab tersering berturut-turut pada kasus Steven-Johnson Syndrome, yaitu golongan penisilin 10 pasien (38,5%), analgetik/antipiretik 8 pasien (30,8%), karbamazepin 5 pasien (19,2%) dan 3 pasien (11,5%) tidak diketahui penyebabnya.

Simpulan

Obat golongan analgetik dan antibiotik memiliki peran dalam meningkatkan angka kejadian Steven-Johnson Syndrome di RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djuanda, A . Hamzah, M. 2006, *Erupsi Obat Alergik*. In: *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi 4. Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbit

- Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
2. Adhitan C. Steven-Johnson Syndrome. In: Drug Alert. Volume 2. Issue 1. Departement of Pharmacology. JIPMER. India. 2006.
 3. Klein, Peter A. Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Emedicine dermatology. 2007.
 4. Mansjoer, dkk. 2000. Kapita Selekta Kedokteran. Edisi ketiga Jilid 2. Jakarta: Penerbit Media Aeculapius. 136-138.
 5. Parillo, et al. 2005. Stevens-Johnson Syndrome. Available at: <http://www.eMedicine.com> access on: April 15, 2016
 6. Smelik, M. 2005. Steven-Johnson Syndrome : A Case Study. Available at: <http://xnet.kp.org/permanentjournal/winter02/casestudy.html>. Access on April 15, 2016
 7. Hamzah SM. Sindrom Steven Johnson di RSUD DR. Abdul Moeloek Bandar Lampung (Januari 2001 sampai dengan Desember 2005). Bagian/SMF 1K Kulit dan Kelamin FK Universitas Lampung/RSUD DR. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Lampung. MDVI: 2007
 8. Tjay, Tan Hoan dan K. Rahardja, 2007, Obat-obat Penting, PT Gramedia, Jakarta.
 9. Katzung, B. G. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik, edisi II. Jakarta, Salemba Medika.
 10. Gilman, A.G., 2007, Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi, diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Edisi X, 877, Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
 11. Wartini R, Sasmojo M, Adi S. Tinjauan retrospektif pasien Stevens Johnson Syndrome di Bagian/SMF IP. Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, MDVI 2001: 21 S-23S.
 12. Waworuntu LV, Niode Nj, Pandaleke HEJ, Warouw WFT. Sindroma Stevens Johnson di Bagian IP. Kulit dan Kelamin RSUP Manado Januari 1998-Desember 2002. MDVI 2004: 187-90.
 13. Fritsch OP, Ramon RM. Erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis. Dalam: Fitzpatrick TB, Eisen HZ, Wolf K, Frenberg IM, Austin KF, editor. Dermatologi in general medicine. Edisi ke-6. New York: Mc Graw Hill Inc, 2003: 543-56.
 14. Breathnach SM. Erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis. Dalam: Burns S, Breathnach S, Cox N, Griffith, editor. Rook's Textbook of dermatology. Edisi ke-7. Massachusetts: Blackwell, 2004: 751-2.