

# Studi Epidemiologi: Erupsi Obat Berat

## *(Epidemiologic Study: Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction)*

**Damayanti, Sylvia Anggraeni, Cita Rosita SP, Marsudi Hutomo, Hari Sukanto**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Erupsi obat sering ditemukan di masyarakat. Sebuah *systematic review* menunjukkan insidensi erupsi obat berat antara 0-8%, namun masih sedikit studi yang membahas erupsi obat berat yang mempunyai tingkat mortalitas tinggi, sehingga diperlukan studi epidemiologi untuk menunjukkan profil erupsi obat berat, terutama di rumah sakit umum daerah.

**Tujuan:** Mengevaluasi profil klinis dan epidemiologi erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Semua kasus erupsi obat berat pada periode Januari 2015–Januari 2016 dievaluasi profil klinis dan epidemiologisnya. Kasus *Stevens-Johnson syndrome* (SJS), *toxic epidermal necrolysis* (TEN), *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP), dan *drug reaction with eosinophilia and systemic reaction* (DRESS) dimasukkan dalam studi. **Hasil:** Didapatkan 14 pasien erupsi obat berat, yaitu 10 pasien SJS (71,4%), 2 pasien TEN, dan 2 pasien AGEP. Kelompok usia terbanyak yang menderita erupsi obat berat adalah kelompok 25-59 tahun (57,1%). Rasio pasien laki-laki dan perempuan 3:4. Obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab berupa parasetamol (50%), berikutnya adalah amoksisilin (28,6%); sedangkan golongan obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab adalah golongan antibiotik (64,3%) dan golongan antipiretik (50%). Semua pasien mendapatkan kortikosteroid sistemik dengan mortalitas 0%.

**Simpulan:** Tipe erupsi obat berat terbanyak berupa SJS dengan parasetamol sebagai obat penyebab tersering, sedangkan golongan obat penyebab terbanyak adalah antibiotik. Kortikosteroid sistemik memberikan hasil terapi yang baik pada erupsi obat berat.

**Kata kunci:** erupsi obat berat, SJS, TEN, AGEP.

### ABSTRACT

**Background:** Cutaneous adverse drug eruption (CADR) are frequently found. A systematic review showed, the incidence of severe CADR (SCADR) ranging from 0-8%. Few studies have assessed the severe form of CADR, which has high mortality rate. The epidemiological study was needed to show the profile of SCADR, especially in the setting of general hospital.

**Purpose:** To evaluate clinical and epidemiological profile of SCADR in Dermatology and Venereology Ward Dr. Soetomo Hospital Surabaya. **Methods:** All SCADR patients in the period of January 2015–January 2016 was evaluated clinically and epidemiologically. Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), and *drug reaction with eosinophilia and systemic reaction* (DRESS) cases were included in the study.

**Results:** There were 14 patients in this study, consist of 10 SJS cases (71.4%), 2 TEN patients, and 2 AGEP patients. The highest frequency of age group was 25-29 years old (57.1%). Man to woman ratio was 3:4. The most common offending drug was paracetamol (50%), followed by amoxicillin (28.6%). Antibiotic was the highest frequent offending drug-group (64.3%), followed by antipiretics (50%). In this study, all patients got systemic corticosteroid and the mortality was 0%.

**Conclusion:** The most common type of SCADR was SJS. The most common offending drug was paracetamol, and antibiotic was the highest frequent offending drug-group. Systemic corticosteroid therapy showed good result in severe CADR management.

**Key words:** severe cutaneous adverse drug reaction, SJS, TEN, AGEP.

Alamat korespondensi: Damayanti, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Telp. +62315501609, email: dr\_damayanti\_bs@yahoo.com

### PENDAHULUAN

Erupsi obat sering ditemukan di masyarakat. Sebuah *systematic review* menunjukkan insidensi erupsi obat berat antara 0-8%. Erupsi obat terjadi pada 2-3 % dari pasien rawat inap. Peningkatan angka

kejadian erupsi obat pada negara berkembang berkisar antara 2-5 %.<sup>1,2</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), erupsi obat berat merupakan erupsi yang dapat menimbulkan kematian, membutuhkan rawat inap atau waktu rawat inap yang memanjang, dapat

menimbulkan kecacatan persisten, atau dapat menimbulkan keadaan yang mengancam jiwa. Kasus yang termasuk dalam erupsi obat berat diantaranya adalah *Steven-Johnson syndrome* (SJS), *toxic epidermal necrolysis* (TEN), *acute generalized exanthematous pustulosis* (AGEP), dan *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS). Data di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2009-2011, menunjukkan erupsi obat sebesar 6,5%; yaitu berupa SJS (23,4%), AGEP (6,5%), TEN (2,7%), dan DRESS (2,1%). Erupsi obat berat ini menimbulkan angka mortalitas yang cukup tinggi. Sebuah studi menyebutkan, angka mortalitas akibat SJS sebesar 1-5% dan pada kasus TEN sebesar 25-35%.<sup>1,2</sup>

Erupsi obat berat dapat menimbulkan angka mortalitas yang cukup tinggi, namun masih sedikit studi yang membahas erupsi obat berat, sehingga diperlukan studi epidemiologi untuk menunjukkan profil erupsi obat berat, terutama di rumah sakit umum daerah. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil erupsi obat berat (SJS, TEN, AGEP, dan DRESS).

**METODE PENELITIAN**

Penelitian dilakukan secara deskriptif retrospektif terhadap data sekunder berupa rekam

medik pasien erupsi obat berat (SJS, TEN, AGEP, dan DRESS) yang dirawat di IRNA Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015–Januari 2016. Catatan medik meliputi data dasar (jumlah pasien, usia, jenis kelamin, lama rawat inap), anamnesis (onset, riwayat penyakit dahulu, penyakit komorbid yang menyertai), manifestasi klinis, obat penyebab, penatalaksanaan, serta mortalitas.

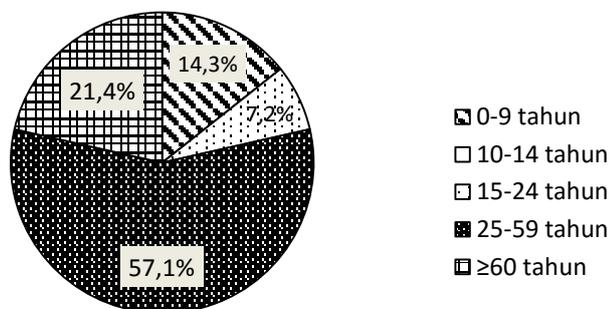
**HASIL**

Didapatkan 14 pasien erupsi obat berat di IRNA Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang terdiri dari 10 pasien SJS (71,4%), 2 pasien TEN (14,3%), 2 pasien AGEP (14,3%), dan tidak didapatkan pasien DRESS, sesuai dengan Tabel 1. Rentang usia pasien adalah antara 7-83 tahun, dengan rata-rata usia 38,9 tahun. Kelompok usia dibagi sesuai pembagian usia berdasarkan WHO. Kelompok usia terbanyak yang menderita erupsi obat berat adalah kelompok 25-59 tahun sebanyak 8 pasien (57,1%), sedangkan kelompok usia lebih dari 60 tahun (21,4%), kelompok usia 0-9 tahun (14,3%), dan kelompok usia 15-24 tahun (1 pasien); dengan usia rata-rata secara keseluruhan adalah 38,9 tahun (Gambar 1). Berdasarkan jenis kelamin, 9 pasien berjenis kelamin perempuan (64,3%) dan laki-laki sebanyak 5 pasien (35,7%). Rata-rata waktu paparan obat sebelum timbulnya erupsi adalah 6,6 hari.

**Tabel 1.** Distribusi jumlah pasien erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016

	Jumlah pasien (%)
SJS	10 (71,4%)
TEN	2 (14,3%)
AGEP	2 (14,3%)
DRESS	0 (0%)
Total	14 (100 %)

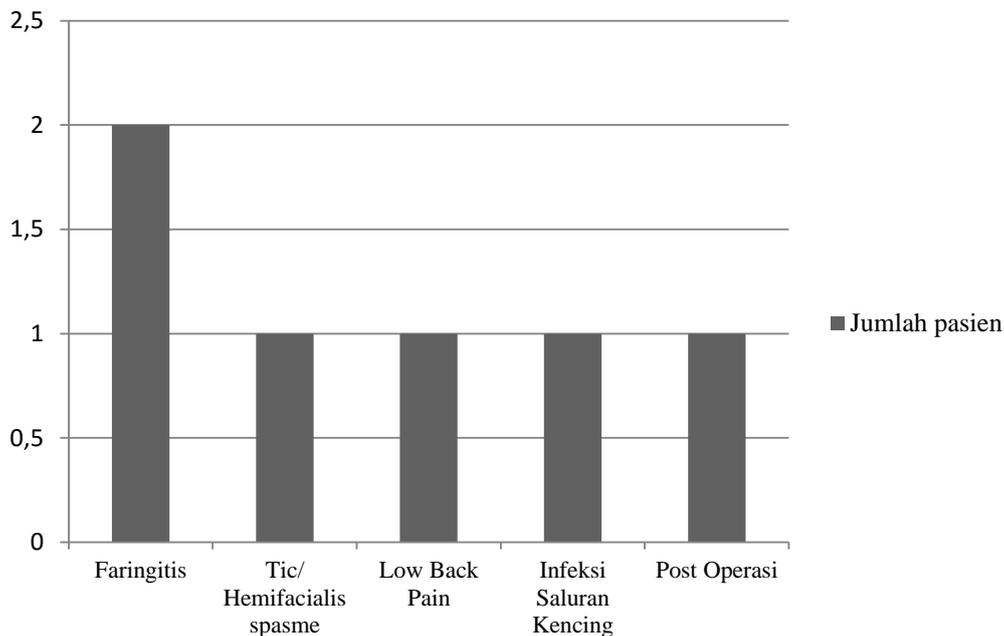
Keterangan: SJS= *Stevens-Johnson syndrome*; TEN= *toxic epidermal necrolysis*; AGEP= *acute generalized exanthematous pustulosis*; DRESS= *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*



**Gambar 1.** Distribusi kelompok usia pasien erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016.

Terdapat 6 pasien (42,9%) dengan penyakit dasar, yang mendapat obat untuk penyakit tersebut dan diduga sebagai penyebab timbulnya erupsi obat. Penyakit dasarnya adalah faringitis (2 pasien),

kelainan neurologis berupa *tic facialis* (1 pasien), *low back pain* (1 pasien), infeksi saluran kemih (1 pasien), dan kejang akibat tumor otak (1 pasien), seperti pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Distribusi penyakit dasar pada erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016.

Obat penyebab erupsi obat berat pada penelitian ini bisa lebih dari 1 macam. Golongan obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab erupsi adalah golongan antibiotik sebanyak 9 pasien (64,3%), golongan antipiretik sebanyak 7 pasien (50%), dan golongan anti kejang sebanyak 3 pasien (21,4%). Antibiotik yang diduga sebagai penyebab erupsi pada penelitian ini berupa amoksisilin (4 pasien), levofloksasin (2 pasien), sefiksिम (1 pasien), siprofloksasin (1 pasien), dan sefadroksil (1 pasien). Golongan antipiretik yang diduga sebagai penyebab erupsi berupa parasetamol, sedangkan antikejang

berupa klobazam (1 pasien) dan karbamazepin (2 pasien), seperti pada Tabel 2.

Obat yang diduga sebagai penyebab erupsi, terbanyak berupa parasetamol (7 pasien), amoksisilin (4 pasien), allopurinol (2 pasien), dan ambroksol (2 pasien). Didapatkan juga riwayat mengonsumsi jamu pada 2 pasien dengan TEN dan AGEP (Tabel 3). Berdasarkan riwayat alergi obat sebelumnya, didapatkan 4 pasien dengan riwayat alergi obat sebelumnya, yaitu 2 pasien SJS (berupa riwayat reaksi eksantem dan *fixed drug eruption*), dan pada 2 pasien AGEP (berupa riwayat AGEP dan reaksi eksantem).

**Tabel 2.** Distribusi kelompok obat yang diduga sebagai penyebab erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016

Kelompok obat yang diduga sebagai penyebab	Jumlah
Antibiotik	9 (64,3%)
Antipiretik	7 (50%)
Antikejang	3 (21,4%)
Antigout	2 (14,3%)
NSAID	2 (14,3%)
Antimuntah	1 (7,1%)
Antidepresi	1 (7,1%)

Keterangan: Pada 1 pasien, bisa terdapat lebih dari 1 obat yang diduga sebagai penyebab.

NSAID= *Nonsteroidal antiinflammatory drugs*

**Tabel 3.** Distribusi obat yang diduga penyebab erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016

Obat yang diduga sebagai penyebab	Jumlah
Parasetamol	7
Amoksisilin	4
Allopurinol	2
Ambroksol	2
Jamu	2
Levofloksasin	2
Sefiksim	1
Siprofloksasin	1
Sefadroksil	1
Domperidon	1
Klobazam	1
Karbamazepin	2
Tinoridin HCl	1
Metampiron	1
Amitriptilin	1

Keterangan: Pada 1 pasien, bisa terdapat lebih dari 1 obat yang diduga sebagai penyebab.

**Tabel 4.** Profil umum erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016

	SJS (n=10)	TEN (n= 2)	AGEP (n=2)
Rata-rata usia (tahun) (minimal-maksimal)	36 (7-83)	28 (27-29)	64,5 (63-66)
Rata-rata waktu paparan (hari) (minimal-maksimal)	7,1 (1-15)	10 (10-10)	1 (1-1)
Rasio laki-laki: perempuan	1:1	1:1	0:2
Dengan penyakit dasar	5	1	0
Kelainan neuropsikiatri	1	1	0

Keterangan: SJS= *Stevens-Johnson syndrome*; TEN= *toxic epidermal necrolysis*; AGEP= *acute generalized exanthematous pustulosis*

**Tabel 5.** Distribusi terapi sistemik pada erupsi obat berat di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2015-Januari 2016

Terapi sistemik	Jumlah
Injeksi deksametason	14 (100%)
Antihistamin oral	5 (35,7%)
Antibiotik sistemik:	
-Injeksi gentamisin	10 (71,4%)
-Injeksi sefotaksim	1 (7,1%)
-Injeksi levofloksasin	1 (7,1%)

Seluruh pasien (14 orang) mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik berupa injeksi deksametason yang dosisnya diturunkan bertahap sesuai dengan keadaan klinis pasien; 92,8% mendapatkan terapi antibiotik sistemik, dan 35,7% mendapatkan terapi antihistamin. Antibiotik sistemik yang diberikan

berupa injeksi gentamisin (10 pasien), injeksi levofloksain (1 pasien), dan injeksi sefotaksim (1 pasien) seperti pada Tabel 5. Seluruh pasien dirawat di ruang khusus (isolasi terbatas) dan semua penggunaan obat yang diduga sebagai penyebab erupsi dihentikan. Dilakukan perawatan luka terhadap

lesi kulit berupa kompres cairan NaCl 0,9% pada lesi basah dan berkrusta, serta perawatan konjungtivitis oleh dokter spesialis mata. Mortalitas pada penelitian ini adalah 0, semua pasien dinyatakan sembuh dengan pengobatan tersebut.

## PEMBAHASAN

*Adverse drug reaction* (ADR) didefinisikan oleh *World Health Organisation* (WHO) sebagai respons terhadap obat yang tidak terduga, yang terjadi pada dosis normal yang diberikan pada manusia. ADR terjadi pada 6,5% pasien di rumah sakit, dengan tingkat mortalitas sekitar 2%. ADR yang tersering berupa erupsi kulit (*cutaneous adverse drug reaction/CADR*), yaitu sekitar 30-45% dari keseluruhan ADR dan 2-7% diantaranya adalah erupsi obat berat. Angka kejadian erupsi obat berat berkisar antara 1,4-6 kasus per 1.000.000 orang per tahun. Erupsi obat berat menimbulkan morbiditas yang signifikan, dan erupsi obat berat di Amerika Serikat menjadi salah satu dari 6 penyebab kematian terbanyak di rumah sakit.<sup>1,3</sup>

Faktor presipitasi CADR bersifat multifaktorial. Mayoritas CADR merupakan akibat dari efek farmakologi obat, dengan variasi farmakodinamik dan farmakokinetik obat pada pasien. Faktor farmakologi, faktor imunologi, dan faktor genetik berperan serta pada patogenesis CADR. Faktor farmakologi yang berperan pada CADR diantaranya dosis, formulasi obat, abnormalitas farmakokinetik dan farmakodinamik, serta interaksi obat. Perubahan obat menjadi bahan metabolit juga dapat merupakan penyebab terjadinya CADR. Peningkatan jumlah metabolit obat yang reaktif, gangguan detoksifikasinya, atau penurunan pertahanan selular melawan produk obat yang reaktif, merupakan salah satu faktor pencetus CADR. Faktor imunologi dan genetik berperan penting pada CADR, sehingga pemberian obat-obat berisiko tinggi harus dimonitor berdasarkan karakteristik pasien (jenis kelamin, usia, berat badan, *creatinine clearance*, faktor komorbiditas) dan penggunaan obat (dosis, rute pemberian, jumlah obat). Faktor yang dapat meningkatkan risiko kemungkinan terjadinya CADR termasuk umur tua atau balita, penggunaan *multidrug*s, penyakit yang menyertai, riwayat CADR terdahulu, faktor genetik, serta penggunaan pada dosis yang tinggi. Diagnosis CADR ditegakkan berdasarkan anamnesis, manifestasi klinis, dan riwayat penggunaan obat.<sup>2,4,5,6</sup>

Proporsi erupsi obat berat pada penelitian ini, menunjukkan SJS sebagai jenis CADR yang terbanyak. Hal itu sesuai dengan beberapa literatur, seperti yang dipaparkan oleh Thong BY, Tan TC pada

tahun 2011. Sebuah studi di Singapura menunjukkan angka kejadian erupsi obat pada rawat inap tahun 2002 adalah 210 kasus dari keseluruhan 90.910 pasien, dengan manifestasi pada kulit sebesar 95,7%, dan erupsi obat berat berupa SJS/TEN dan eritrodermi terjadi pada 11 (5,2%) pasien. Sebuah penelitian lain pada ruang rawat inap di Cina menunjukkan risiko erupsi obat berat adalah 0,03/1.000 pasien (0,02/1.000 pasien untuk SJS; 0,01/1.000 pasien untuk eritrodermi dan DRESS).<sup>4</sup> Penelitian di India didapatkan 14 pasien (32,6%) dari 43 pasien CADR, yang terdiri dari 10 kasus TEN, 2 kasus SJS, 1 kasus AGEF, dan 1 kasus eritrodermi karena erupsi obat.<sup>7</sup> Penelitian oleh Singh tahun 2015 terhadap 64 kasus CADR, mendapatkan SJS sebagai manifestasi klinis terbanyak (34%), TEN (25%), dan erupsi makulopapular (25%).<sup>8</sup>

Usia rata-rata pasien adalah 38,9 tahun; relatif lebih muda dibandingkan studi yang lain. Hal itu salah satunya disebabkan karena adanya penyakit neuropsikiatri pada usia muda, seperti *tic facialis* pada pasien dengan klinis SJS, atau penggunaan antipiretik (terutama parasetamol) secara bebas pada pasien dengan demam, sehingga erupsi obat berat akibat parasetamol menjadi obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab erupsi.<sup>1</sup>

Banyak studi menyebutkan bahwa golongan antikonvulsan, antibiotik, dan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) merupakan penyebab terbanyak pada erupsi obat berat.<sup>1</sup> Didapatkan golongan obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab erupsi pada penelitian ini adalah golongan antibiotik (64,3%), golongan antipiretik (50%), dan golongan antikejang (21,4%). Obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab erupsi adalah parasetamol (7 pasien), amoksisilin (4 pasien), allopurinol (2 pasien), dan ambroksol (2 pasien).

Penelitian pada ruang rawat inap di Cina menunjukkan bahwa antibiotik merupakan penyebab utama pada erupsi obat berat, diikuti oleh obat antiepilepsi dan obat tradisional Cina.<sup>4</sup> Penelitian di India menunjukkan pada kasus *severe cutaneous adverse drug reaction* (SCADR), obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab adalah antikonvulsan (48%), kemudian NSAID dan antibiotik sebesar 32%. Dibandingkan fenitoin, karbamazepin lebih sering dihubungkan dengan SCADR (5 dari 8 kasus SCADR disebabkan oleh fenitoin dan 6 dari 8 kasus disebabkan oleh karbamazepin).<sup>7</sup>

Borges dan kawan-kawan pada tahun 2010 menyatakan bahwa prevalensi erupsi obat akibat NSAID sekitar 21-25% dari seluruh ADR. NSAID digunakan secara luas pada banyak kelompok umur sebagai terapi pada keluhan nyeri, demam, atau

adanya inflamasi. Banyak individu yang terpapar dengan NSAID, sehingga NSAID merupakan salah satu penyebab erupsi obat terbanyak kedua setelah antibiotik (terutama antibiotik betalaktam). Reaksi yang terjadi pada erupsi obat akibat NSAID dapat berupa reaksi akut dan reaksi tipe lambat. Reaksi akut yang terjadi dapat berupa urtikaria atau angioedema, dengan penyebab terbanyak pirazolon, disusul oleh aspirin, parasetamol, ibuprofen, diklofenak, dan naproxen. Tiga puluh persen disebabkan oleh NSAID, dengan peningkatan frekuensi apabila terdapat riwayat atopik atau alergi makanan. Reaksi tipe lambat terjadi lebih dari 24 jam setelah terpapar NSAID (dapat dari monoterapi NSAID atau *multiple cross reaction* NSAID) dan seringkali bermanifestasi sebagai penyakit multiorgan. Erupsi obat pada kulit dapat berupa erupsi obat makulopapular, *fixed drug eruption* (FDE), atau *bullous reaction* (SJS, TEN, AGEP).<sup>9,10</sup>

Rata-rata waktu paparan obat sebelum timbulnya erupsi pada penelitian ini adalah 6,6 hari. Hal itu sesuai dengan studi yang lain, yang menyebutkan bahwa rata-rata paparan obat sebelum erupsi adalah sekitar 2-4 minggu terakhir, sehingga obat yang digunakan dalam 2-4 minggu terakhir harus diduga sebagai obat penyebab dan harus segera dihentikan penggunaan. Erupsi obat juga dapat terjadi dalam kurun waktu 2 minggu setelah obat dihentikan, sehingga perlu dilakukan evaluasi atau anamnesis yang cermat tentang penggunaan obat dalam jangka waktu tersebut. Penelitian ini membahas erupsi obat berat (SJS, TEN, AGEP) yang merupakan erupsi obat yang diperantarai oleh reaksi hipersensitivitas tipe IV (*delayed type-hypersensitivity*), reaksi/erupsi obat timbul lebih dari 24 jam setelah paparan dengan obat tertentu.<sup>1,4,9</sup>

Penatalaksanaan utama pada erupsi obat secara umum, dan erupsi obat berat secara khusus (termasuk SJS, TEN, atau AGEP) adalah menghentikan penggunaan obat yang diduga sebagai penyebab, serta memberikan terapi suportif dan terapi simptomatis. Terapi simptomatis merupakan tatalaksana yang penting pada pasien erupsi obat, terutama erupsi obat berat (dengan epidermolisis yang luas), yang membutuhkan perawatan khusus di ruang perawatan intensif. Tatalaksana pada pasien erupsi obat berat harus bertujuan untuk mencegah kecacatan (*sequale*) jangka panjang, misalnya striktura membran mukosa, simblefaron, yang secara signifikan akan menyebabkan morbiditas, terutama pada pasien SJS/TEN. Obat yang diduga sebagai penyebab harus dihentikan untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas. Gangguan fungsi hepar atau renal, *persisten reactive metabolite*, juga dapat terjadi lama

setelah obat dihentikan. Termoregulasi pada pasien erupsi obat berat sangat penting, yaitu dengan mengatur suhu ruangan 30-32°C terutama pada pasien dengan epidermolisis luas. Pasien dengan *skin loss* lebih 30% mempunyai risiko tinggi untuk timbulnya komplikasi sistemik dan harus dirawat di ruang perawatan intensif atau ruang khusus. Evaluasi atau monitoring adanya infeksi dan bila secara klinis didapatkan infeksi harus diberikan antibiotik empirik sebelum didapatkan hasil kultur dan hasil uji kepekaan antibiotik. Kortikosteroid sistemik dan antibiotik untuk pencegahan infeksi sekunder merupakan obat yang terbanyak digunakan pada penanganan erupsi obat berat.<sup>2,4,6,10</sup>

Penggunaan kortikosteroid pada SJS dan TEN hingga kini masih kontroversial, dikatakan penggunaannya selama 3-5 hari pada 48 jam pertama setelah lesi muncul, memberikan hasil yang baik pada pasien. Kortikosteroid mempunyai efek immunosupresif, antiinflamasi, dan antiapoptotik. Pemberian kortikosteroid jangka pendek dengan *supra-pharmacological doses*, seperti deksametason 1,5-2 mg/kg berat badan secara *intravenous* selama 3 hari berturut-turut atau metilprednisolon lebih baik daripada pemberian kortikosteroid oral jangka panjang. Penggunaan kortikosteroid tetap harus memperhatikan risiko yang dapat timbul, seperti infeksi berat, ulkus saluran pencernaan, memperlama waktu penyembuhan luka, dan dapat membuat gejala sepsis menjadi tidak jelas.<sup>2,3</sup>

Penelitian retrospektif di Thailand yang mengevaluasi penanganan SJS/TEN selama 10 tahun (pada 87 kasus SJS/TEN), menunjukkan bahwa peningkatan penggunaan kortikosteroid sistemik, dari 8 pasien (22,2%) pada 5 tahun pertama menjadi 39 pasien (76,5%) pada 5 tahun kedua akan menurunkan angka mortalitas SJS/TEN (dari 25% menjadi 13,7%).<sup>11</sup> Sepuluh kasus SJS dan 2 kasus TEN pada penelitian ini, seluruhnya mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik dan memberikan hasil yang baik dengan mortalitas 0%.

ADR terjadi pada 6,5% pasien di rumah sakit, dengan bentuk tersering berupa erupsi kulit (*cutaneous adverse drug reaction/CADR*), yaitu sekitar 30-45% dari keseluruhan ADR dan 2-7% diantaranya adalah erupsi obat berat. Angka kejadian erupsi obat berat berkisar antara 1,4-6 kasus per 1.000.000 orang per tahun. Didapatkan 14 pasien erupsi obat berat pada penelitian ini, yang terdiri dari 10 pasien SJS (71,4%), 2 pasien TEN, dan 2 pasien AGEP. Obat terbanyak yang diduga sebagai penyebab berupa parasetamol berikutnya amoksisilin; sedangkan golongan obat terbanyak yang diduga

sebagai penyebab adalah golongan antibiotik diikuti oleh golongan antipiretik. Penatalaksanaan awal dan utama pada pasien erupsi obat pada penelitian ini adalah dilakukan penghentian obat yang dicurigai serta pemberian terapi suportif dan terapi simptomatis. Pemberian terapi kortikosteroid sistemik pada seluruh subyek penelitian ini memberikan hasil yang baik, dengan angka mortalitas 0%.

#### KEPUSTAKAAN

1. Grando LR, Schmitt TA, Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol* 2014; 89(5): 758-62.
2. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous reactions to drugs. In: Goldsmith AI, Katz S, Gilchrist A, Paller A, Leffel D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 8<sup>th</sup>ed. New York: McGraw Hill; 2012. P. 449-57.
3. Verma CR, Vasudevan LCB, Pragasam LCV. Severe cutaneous adverse drug reactions. *MJAFI* 2013; 69: 375-83.
4. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (5): 684-700.
5. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (review article). *Saudi Pharm J* 2014; 22(2): 83-94.
6. Martinez CSA, Gomez FM, Ocampo C. News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Gac Mec Mex* 2015; 151(6): 777-87.
7. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Khader A, Rajan U, Binitha MP, Deepthi N. Severe cutaneous adverse drug reactions: a clinicoepidemiology study. *Indian J Dermatol* 2015; 60(10): 102-8.
8. Singh PK, Kumar MN, Kumar D, Kumar P. Morphological pattern of cutaneous adverse drug reactions due to antiepileptic drugs in eastern India. *JCDR* 2015; 9(1):WC01-03.
9. Borges MS, Foncesa FC, Hullet AC, Aveledo LG. Hypersensitivity reaction to NSAID: an update. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 1-8.
10. Harr T, Rench LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *OJRD* 2010; 5: 39-46.
11. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective analysis of corticosteroid treatment in Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University Bangkok. *Dermatology reasearch and practice* 2014; 1-5.