

Faktor Prediktor Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik

Retno Indrastiti¹, Andra Novitasari¹, Cyntia Arum¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) adalah penyakit mukokutaneus yang bersifat akut dan mengancam nyawa dengan karakteristik berupa nekrosis dan pelepasan dari lapisan epidermis yang luas dan mayoritas berhubungan dengan konsumsi obat. Faktor-faktor yang dapat dianggap sebagai penyebab SSJ dan NET antara lain alergi obat, infeksi, dan idiopatik. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor prediktor SSJ dan NET.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan cross sectional dengan uji korelasi chi square.

Hasil : Analisis bivariat dari 27 sampel antara lain 24 pasien SSJ dan 3 pasien NET diperoleh melalui total sampling yang memenuhi kriteria inklusi, menunjukkan bahwa tidak ada hubungan usia dengan kejadian SSJ dan NET($p=0.209$), tidak ada hubungan riwayat atopi dengan kejadian SSJ dan NET($p=1.000$), tidak ada hubungan riwayat penggunaan obat dengan kejadian SSJ dan NET($p=0.690$). ($p>0.05$)

Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor-faktor yang meliputi usia, riwayat atopi, dan riwayat penggunaan obat tidak mempunyai hubungan yang signifikan terhadap kejadian SSJ dan NET.

Kata kunci: Sindrom Stevens-Johnson, Nekrolisis Epidermal Toksik, usia, atopi, obat

Predictor Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis

ABSTRACT

Background: Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are acute, threatening life mucocutaneous diseases which are necrotic and able to release wide range of epidermal layer as their characteristics, and majority they have relationship with drugs consumption. The causative for both SJS and NET are drug allergic, infection, as well as idiopathic. Purpose of this research to analyze predictor factors of SJS and TEN.

Method: This study is analytical observation study with cross-sectional approach which is analyzed with chi square correlation test, by univariate and bivariate analysis.

Results: Bivariate analysis from 27 samples – 24 patients with SJS and 3 patients with TEN obtained by total sampling technique who have occupied inclusion criteria – denotes that there is no correlation between age and evidence of SJS and TEN ($p = 0.209$), there is no relationship between history of atopy with evidence of SJS and TEN ($p = 1.000$), and there is no connection between drug consumption and evidence of SJS and TEN ($p = 0.690$). ($p>0.05$)

Conclusion: Conclusion of the study indicates that factors like age, atopy history, and drug consumption have no significant relationship towards SJS and TEN evidence.

Keyword: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, age, atopy, drugs consumption

Korespondensi : Retno Indrastiti, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Jl. Wonodri No. 2A. Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, telepon/faks (024) 8415764. Email : fk.unimus@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) adalah penyakit mukokutaneus yang bersifat akut nyawa dengan karakteristik berupa nekrosis dan pelepasan dari lapisan epidermis yang luas dan mayoritas berhubungan dengan konsumsi obat (French, Prins, 2008; Allanore, Roujeau, 2008). Penyebab dari SSJ dan NET ini belum diketahui dengan pasti, namun beberapa faktor yang dapat dianggap sebagai penyebab antara lain alergi obat, infeksi, dan idiopatik. Beberapa obat yang dianggap sebagai penyebab alergi obat tersering ialah analgetik/antipiretik, antikonvulsan, antibiotik dan antimalaria (Darmstadt, 2004).

Data yang diperoleh berdasarkan penelitian oleh *Committe Drug Adverse Reaction Monitoring Directory for Drug and Food Administration*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 1981-1995 menyatakan selama periode tersebut terjadi 2646 kasus reaksi samping obat. Dari 2646 kasus tersebut, sebanyak 35,6% atau 942 kasus berupa erupsi kulit. Sindrom Stevens-Johnson dilaporkan terjadi pada 8,57% dari kasus erupsi kulit atau sebesar 81 kasus. Insidensi SSJ dan NET semakin meningkat karena salah satu penyebabnya adalah alergi obat dan dewasa ini semua obat dapat diperoleh secara bebas (Lee, 2013). Menurut WHO, sekitar 2% dari seluruh jenis erupsi obat yang timbul tergolong sebagai kegawatdaruratan karena reaksi alergi obat yang timbul tersebut memerlukan perawatan di rumah sakit bahkan dapat mengakibatkan kematian, SSJ dan NET adalah beberapa bentuk kegawatdaruratan tersebut (Thomson, 2013).

METODE

Penelitian ini berkaitan dengan disiplin ilmu penyakit kulit dan kelamin yang dilaksanakan pada periode Juli – September 2015 di RSUD Kota Semarang. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross-sectional*.

Pengambilan data sekunder dari rekam medis. Populasi target dalam penelitian ini adalah penderita Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik. Populasi terjangkau adalah semua pasien yang menderita Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik yang dirawat di RSUD kota Semarang periode tahun 2008-2014. Pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *random sampling* meliputi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan 27 sampel.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah usia, riwayat penggunaan obat, dan riwayat atopi. dengan variabel terikat yaitu Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik. Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program pengolahan data komputer. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi Square* dengan menggunakan SPSS.

HASIL

1. Analisis Univariat

a. Usia

Tabel 1. Distribusi frekuensi usia

Kategori	Diagnosis			
	SSJ		NET	
	n	%	n	%
< 20 tahun	4	16.7%	0	0
20-40 tahun	9	37.5%	0	0
>40 tahun	11	45.8%	3	100%
Total	24	100%	3	100%

Tabel 1 menunjukkan distribusi penderita SSJ dan NET bahwa dari 24 sampel penderita SSJ diperoleh mayoritas berusia lebih dari 40 tahun yaitu sebanyak 11 orang (45.8%) dan didapatkan paling sedikit penderita SSJ pada usia kurang dari 4 tahun yaitu sebanyak 4 Orang (16.7%). Pada penderita NET diperoleh 3 sampel dimana seluruhnya berusia lebih dari 40 tahun (100%).

b. Riwayat Atopi

Tabel 2. Distribusi frekuensi riwayat atopi

Kategori	Diagnosis			
	SSJ		NET	
	n	%	n	%
Ya	18	75%	2	66.7%
Tidak	6	25%	1	33.3%
Total	24	100%	3	100%

Tabel 2 menunjukkan distribusi riwayat atopi pada SSJ dan NET, diperoleh hasil sampel penderita SSJ mayoritas memiliki riwayat atopi sebanyak 18 orang (75%). Pada penderita NET diperoleh mayoritas penderita NET memiliki riwayat atopi sebanyak 2 orang (66,7%).

c. Golongan obat

Tabel 3. Distribusi frekuensi golongan obat

Kategori	Diagnosis			
	SSJ		NET	
	n	%	n	%
Antibiotik	7	29.2%	2	66.7%
Antipiretik	8	33.3%	1	33.3%
Antibiotik-antipiretik	6	25%	0	0%
Antikonvulsan	1	4.2%	0	0%
Lain-lain	2	8.3%	0	0%
Total	24	100%	3	100%

Tabel 3 menunjukkan distribusi golongan obat pada kejadian SSJ dan NET, dari 24 sampel penderita SSJ, diperoleh hasil sampel pasien SSJ mayoritas mengkonsumsi golongan obat antipiretik yaitu 8 orang (33.3%) dan didapatkan paling sedikit mengkonsumsi golongan obat antikonvulsan yaitu sebanyak 1 orang (4,2%). Pada penderita NET yaitu sebanyak 3 orang diperoleh pasien NET mayoritas mengkonsumsi golongan obat antibiotik yaitu sebanyak 2 orang (66.7%).

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui variabel yang berpengaruh pada kejadian SSJ dan NET. Hasil data dari penelitian ini dilakukan analisis dengan uji statistik *Chi-square*, karena terdapat syarat yang tidak memenuhi yaitu nilai *expected out* <5 maka digunakan uji alternatifnya yaitu *fisher exact test*. Dianggap bermakna jika $p < 0,05$. Berikut ini adalah hasil analisis bivariat antara variabel-variabel bebas dengan kejadian SSJ dan NET.

a. Hubungan Usia dengan Kejadian SSJ dan NET

Tabel 4. Hubungan Usia dengan Kejadian SSJ dan NET

Kategori	Diagnosis				P
	SSJ		NET		
	N	%	n	%	
< 20 tahun	4	16.7%	0	0	0.209*
20-40 tahun	9	37.5%	0	0	
>40 tahun	11	45.8%	3	100%	
Total	24	100%	3	100%	

* $p > 0,05$

Tabel 4. menunjukkan hasil uji statistik diperoleh nilai $p = 0.209$ (> 0.05) dengan tingkat kemaknaan 95% maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang.

b. Hubungan Riwayat Atopi dengan Kejadian SSJ dan NET

Tabel 5. Hubungan Riwayat Atopi dengan Kejadian SSJ dan NET

Kategori	Diagnosis				P	CI
	SSJ		NET			
	N	%	N	%		
Ya	18	75%	2	66.7%	1.000*	0,115 – 19,640
Tidak	6	25%	1	33.3%		
Total	24	100%	3	100%		

*p>0.05

Tabel 5. menunjukkan hasil uji statistik diperoleh p=1,000 (>0.05) dengan tingkat kemaknaan 95% serta didapatkan CI = 0,115 – 19,640 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat atopi dengan kejadian SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang. Nilai *Confident Interval* (CI) menunjukkan 0.115 sampai 19.640 menunjukkan bahwa variabel golongan obat belum tentu merupakan faktor resiko terjadinya SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang.

c. Hubungan Golongan Obat dengan Kejadian SSJ dan NET

Tabel 6. Hubungan Golongan Obat dengan Kejadian SSJ dan NET

Kategori	Diagnosis				P
	SSJ		NET		
	n	%	n	%	
Antibiotik	7	29.2%	2	66.7%	0.690*
Antipiretik	8	33.3%	1	33.3%	
Antibiotik-antipiretik	6	25%	0	0%	
Antikonvulsan	1	4.2%	0	0%	
Lain-lain	2	8.3%	0	0%	
Total	24	100%	3	100%	

*p>0.05

Tabel 4.6 menunjukkan hasil uji statistik diperoleh nilai p=0.690 (p>0.05) dengan tingkat kemaknaan 95% maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara golongan obat dengan kejadian SSJ dan NET di RSUD kota Semarang.

PEMBAHASAN

1. Hubungan Usia dengan Kejadian SSJ dan NET

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian SSJ dan NET. Berdasarkan teori, kejadian SSJ dan NET merupakan sindrom yang jarang dijumpai pada usia 3 tahun kebawah karena imunitas belum begitu berkembang (Lee, 2013). Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa penderita SSJ dan NET jarang ditemukan pada anak-anak dikarenakan imunitasnya yang belum begitu berkembang (Lee, 2013). Namun SSJ dan NET dapat mengenai semua usia dan paling sering ditemukan pada usia tua/dewasa, hal ini disebabkan karena pada usia tua konsumsi obat-obatan lebih tinggi digunakan terutama obat yang beresiko tinggi pada kejadian SSJ/NET sebagai contoh allopurinol, carbamazepine, cotrimoxazole, sulfonamides, sulfasalazine, lamotrigine, nevirapine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID – tipe oxicam ; misal: meloxicam), fenobarbital, phenytoin (Yu-Hor, 2013).

Terdapat beberapa faktor yang yang dihubungkan dengan prognosis buruk pada kejadian NET, beberapa diantaranya yaitu usia tua dan luas lesi. Selain itu, jumlah obat, peningkatan serum urea, kreatinin dan glukosa, neutropenia, limfopenia dan trombositopenia juga berhubungan dengan prognosis buruk (French, Prins, 2008). Hasil penelitian ini didapatkan usia terbanyak penderita SSJ dan NET adalah usia lebih dari 40 tahun hal ini dapat berkaitan dengan SKORTEN yang menyebutkan usia sebagai salah satu parameter prognosis buruk pada NET (Harr, French, 2010).

Jumlah sampel di RSUD Ketileng kota Semarang tergolong sedikit dari tahun ke tahun. Adanya perbedaan hasil penelitian dengan penelitian sebelumnya dapat disebabkan adanya perbedaan jumlah sampel yang diambil dan metode penelitian yang digunakan sehingga akan berpengaruh terhadap jumlah faktor risiko usia terhadap kejadian SSJ dan NET. Selain itu, jumlah sampel pasien yang didiagnosis SSJ dan NET tidak seimbang antara keduanya sehingga dapat mempengaruhi hasil pengolahan sampel.

2. Hubungan Riwayat atopi dengan kejadian SSJ dan NET

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat atopi dengan kejadian SSJ dan NET. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa riwayat atopi berhubungan dengan reaksi tipe lambat atau reaksi hipersensitivitas tipe 4 dimana antigen yang terpajan pada individu dengan kecenderungan atopi akan ditangkap oleh IgE sel Langerhans mengekspresikan reseptor pada permukaan membrannya yang dapat mengikat molekul IgE (=Fc RI) serta mensekresi berbagai sitokin. Apabila ada alergen masuk akan diikat dan disajikan pada sel T dengan bantuan molekul MHC kelas II dan sel T akan mensekresi limfokin dengan profil Th2 yaitu IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 (1, 15). IL-5 secara fungsional bekerja mirip ECF-A sehingga sel eosinofil ditarik dan berkumpul di tempat lesi, menjadi aktif dan akan mengeluarkan granula protein yang akan membuat kerusakan jaringan. Terjadinya lesi pada keadaan ini didasari oleh mekanisme reaksi fase lambat atau late phase reaction (=LPR). Respon imun pada DA terjadi mirip respon tipe lambat atau reaksi tipe IV karena melibatkan sel limfosit T dan oleh karena diperan-tarai oleh IgE maka dikenal sebagai "*IgE-mediated delayed type hypersensitivity*" (Leung, 2003).

Reaksi hipersensitivitas diatas dapat dihubungkan dengan pajanan obat yang dikonsumsi sebelumnya, pemberian obat secara topikal memiliki risiko terbesar untuk tersensitisasi sedangkan pemberian oral memiliki risiko paling kecil untuk tersensitisasi. Penggunaan obat secara topikal menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe lambat (McKenna, Leiferman, 2004; Patterson, Cheriyan, 1997). Dosis dan lamanya pengobatan berpengaruh pada perkembangan respon imunologik spesifik obat, dosis profilaksis tunggal antibiotik kurang mensensitisasi dibandingkan dengan pengobatan parenteral lama dengan dosis tinggi (McKenna, Leiferman, 2004; Patterson, Cheriyan, 1997). Frekuensi pemberian dapat berdampak sensitisasi, pemberian obat dengan frekuensi lebih banyak dapat memicu reaksi alergi sedangkan interval pengobatan makin lama maka reaksi alergi lebih jarang terjadi (Bousquet, Pipet, Bousquet-Rounet, Demoly, 2008). Perbedaan jumlah sampel pada pasien SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang juga dapat mempengaruhi hasil penelitian, selain itu metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini juga dapat mempengaruhi faktor risiko riwayat atopi terhadap kejadian SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang.

3. Hubungan riwayat penggunaan obat dengan kejadian SSJ dan NET

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat penggunaan obat dengan kejadian SSJ dan NET. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa patogenesis terjadinya respon sitotoksik pada SSJ/NET dimulai akibat adanya kesalahan pengenalan obat oleh molekul HLA kelas I yang menginisiasi aktivasi sel T dan menyebabkan terjadinya ekspansi klonal sel T sitotoksik CD8+ di kulit. Hal ini dipengaruhi immune HLA-restricted. Lebih jauh lagi, ditemukan 5 peptida yang menunjukkan afinitas tinggi penyebab kesalahan pengenalan HLA terhadap beberapa obat yang lokasinya berada di Antigen Presenting Cell (APC). Apoptosis keratinosit disebabkan oleh kekebalan sinaps interaksi HLA spesifik yang terkait obat (specific-drug related HLA). Sebagai ilustrasi, respon imun mengikat suatu antigen obat (misalnya carbamazepine), untuk HLA tertentu alel (misalnya HLA-B * 1502) pada keratinosit, yang merupakan antigen utama sel di SSJ/NET. Kemudian reseptor sel T dari CD8 + limfosit T sitotoksik berinteraksi dengan HLA spesifik yang terkait obat (specific-drug related HLA). Setelah di aktivasi, CTLs atau NKT sel memproduksi sitokindan kemokin, serta protein sitotoksik, khususnya pengeluaran granulin dan menyebabkan apoptosis keratinosit yang luas (Chung, IuHung, 2010)

Adapun beberapa faktor yang dapat berpengaruh yaitu reaksi imunologis dan non imunologis pada setiap individu yang berbeda satu dengan yang lainnya. Erupsi obat alergi timbul karena reaksi hipersensitivitas berdasarkan mekanisme imunologis antara lain reaksi tipe I (anafilaksis), reaksi tipe II (autotoksik), reaksi III (reaksi kompleks imun), dan reaksi IV (alergi seluler tipe lambat). Reaksi ini juga dapat terjadi melalui mekanisme non imunologis yang disebabkan karena toksisitas obat, over dosis, interaksi antar obat, bentuk obat, dan perubahan dalam metabolisme. Sebagai contoh beberapa jenis obat seperti antibiotika beta laktam dan sulfonamida memiliki potensial untuk mensensitisasi tubuh. Cara masuk obat juga mempengaruhi erupsi obat seperti obat yang diaplikasikan secara kutaneus cenderung lebih menyebabkan erupsi alergi obat. Antibiotika beta laktam dan sulfonamida jarang digunakan secara topikal karena alasan ini. Dosis dan durasi pemberian obat juga berperan dalam timbulnya erupsi alergi obat (Patterson, Cheriyan, 1997).

Pada penelitian ini golongan obat antibiotik dan antipiretik dilaporkan paling banyak sebagai penyebab kejadian SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang. Hal ini sesuai dengan teori bahwa antibiotik menjadi golongan obat yang beresiko tinggi sebagai penyebab alergi obat, selain itu di Indonesia insidensi penyakit infeksi tergolong besar sehingga penggunaan antibiotik serta antipiretik meningkat. Pada penelitian yang dilakukan Kidon dan See menunjukkan bahwa 2/3 kejadian erupsi obat akibat antibiotik disebabkan oleh golongan beta laktam. Golongan penisilin merupakan obat dengan berat molekul kecil yang bersifat imunogenik jika bergabung dengan protein karier seperti albumin karena dapat membentuk hapten. Peningkatan risiko reaksi imun juga dapat disebabkan karena penggunaan obat yang berulang. Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa parasetamol merupakan penyebab erupsi obat yang berat (Bousquet, Pipet, Bousquet-Rounet, Demoly, 2008).

SIMPULAN

1. Usia, riwayat atopi, riwayat penggunaan obat, bukan merupakan faktor prediktor terjadinya Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik.

SARAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dianalisis lebih lanjut dengan menambah atau memperluas variabel lainnya serta mengembangkan metode penelitian untuk mengetahui hubungan penelitian terhadap masing-masing variabel faktor risiko lain SSJ dan NET yang menjadi permasalahan di masyarakat.
2. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif sedikit pada beberapa tahun, diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian di tempat dengan tingkat prevalensi kejadian SSJ/NET yang tinggi.
3. Pada rekam medis sebaiknya dicantumkan nilai SCORTEN untuk mengetahui prognosis SSJ dan NET di RSUD Kota Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

- Allanore LV, Roujeau JC. *Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)*. In: WolffK, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 2008:347-54
- Bousquet PJ, Pipet A, Bousquet-Rounet, and Demoly P. *Oral challenges are needed in The Diagnosis of Beta-Lactam Hyper-Sensitivity*. *Clinical Experimental & Allerg*. 2008;38(1): 185-190
- Chung W, IuHung S. *Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Allergology International*. 2010;59:325-32
- Darmstadt GL, Sidbury R. *Stevens-Johnson Syndrome*. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB .editors. *Textbook of Pediatrics*. 17th Ed Philadelphia, WB Saunders, 2004:2181-4
- French L, Prins C. *Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2 ed . New York: Elsevier Inc; 2008:347-54
- Harr T, French L. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. *Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2010;5:39
- Lee HY. *Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia*. *Dermatologica Sinica*; 31. 2013:217-20.
- Leung D Y M, Bieber T. *Atopic Dermatitis*. *The Lancet*. 2003; 361: 151–60.
- McKenna JK, Leiferman KM. *Dermatologic drug reactions*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 399–423.
- Patterson R, Cheriyan S. *Steven-Johnson Syndrome and Erythema Multiforme*. Dalam: *Patterson R. Allergic Diseases, Diagnosis and Management*. Lippinc Raven: Philadelphia-New York; 1997:311-316.
- Thomson LA. *Drug-induced skin*. In: *Adverse Drug Reactions*, 2nd ed. Pharmaceutical Press. 2006. 2013 [last updated 2013 Aug 12; cited 2014 Apr 3]. Available from : <http://drugsafety.adisonline.com/pt/re/drs/pdf>
- Yu-Hor Thong B. *Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis: an Asia-Pacific perspective*. *Asia Pac Allergy* 2013;3:215-23