

Penyakit Kulit Terinduksi Obat pada Pasien di Bagian Penyakit Kulit di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung

*Elin Yulinah Sukandar, Sri Hartini, Putri Rizkita

*Kelompok Keilmuan Farmakologi Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung,
Jalan Ganesha 10 Bandung 40132*

Abstrak

Penyakit kulit terinduksi obat atau disebut juga *drug eruption* merupakan reaksi toksik yang menyebabkan gangguan pada kulit setelah penggunaan obat. *Drug eruption* merupakan reaksi obat yang paling umum ditemukan. Obat yang banyak menginduksi reaksi ini adalah antibiotik dan AINS (antiinflamasi non-steroid). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pola kejadian penyakit kulit terinduksi obat, menentukan obat yang paling banyak diduga sebagai penyebab, dan menentukan jenis penyakit kulit terinduksi obat yang paling banyak terjadi pada tahun 2009-2011 di salah satu rumah sakit pemerintah di Kota Bandung. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan mendaftarkan laporan Monitoring Efek Samping Obat (MESO) dan rekam medik pasien rawat inap kelas III bagian kulit. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pada periode 2009–2011 terdapat 250 kasus *drug eruption* dengan adanya peningkatan jumlah setiap tahunnya. Obat yang paling banyak diduga menjadi penyebab adalah antibiotik terutama amoksisilin (oral) dan jenis penyakit kulit terinduksi obat yang banyak terjadi adalah *drug eruption* yaitu reaksi kulit dengan manifestasi klinik berupa kemerahan dan makulopapular.

Kata kunci: penyakit kulit terinduksi obat, *drug eruption*, amoksisilin, studi retrospektif

Abstract

Drug induced skin disease or also known as drug eruption is a toxic reaction that causes skin disorder after drug administration. Drug eruption is the most common drug reaction. Antibiotic and NSAID (*non-streoidal anti-inflammatory drug*) were drugs that often induce this reaction. This study was made to identify the pattern of drug eruption incidence, to determine the most suspected drug, and to determine the most occurred type of drug eruption in year 2009-2011 in one of the government hospital in Bandung. This study was done retrospectively by using MESO report and medical records of dermatology patients in third class wards. According to this study, it can be concluded that in year 2009 – 2011, there were 250 drug induce skin disease cases with the increasing number every year. The most common suspected drug was antibiotic especially amoxicillin (oral) and the most occurred type of drug induced skin disease is drug eruption which clinical manifestation is redness and maculopapular.

Keywords: Drug Induced Skin disease, drug eruption, amoxicillin, retrospective study.

Pendahuluan

Pengobatan merupakan suatu komponen penting dalam asuhan kesehatan modern. Setiap orang menggunakan obat agar merasa lebih baik, menyembuhkan penyakit, dan meningkatkan kualitas hidup. Tetapi selain memberikan manfaat dalam menyembuhkan penyakit, resiko dari penggunaan obat tetap ada serta dapat menimbulkan reaksi obat merugikan (ROM) dan *drug-induced diseases* (Tisdale dan Miller 2005).

Drug induced disease atau penyakit terinduksi obat merupakan reaksi toksik yang menyebabkan keparahan kondisi kesehatan seseorang setelah penggunaan obat. *Drug induced disease* dapat menyerang berbagai organ diantaranya hati, paru-paru, saluran *gastrointestinal*, kulit, dan organ lainnya. Penyakit kulit terinduksi obat atau *drug eruption* merupakan kasus yang paling umum ditemukan dengan tingkat kejadian 2-3% pada pasien

rawat inap di rumah sakit. Banyak obat yang dapat menginduksi reaksi pada kulit diantaranya obat dalam golongan tertentu seperti antiinflamasi non-steroid (AINS), antibiotik, dan antiepilepsi yang memiliki laju reaksi kulit 1-5% (Lee dan Thomson 2006).

Reaksi kulit ini tidak dapat diprediksi dan pada umumnya reaksi yang terjadi tidak serius. Namun, beberapa reaksi bisa sangat parah dan mengancam jiwa (Lee dan Thomson 2006).

Oleh karena itu, melalui penelitian ini, akan dilihat pola kejadian penyakit kulit terinduksi obat, penyakit kulit terinduksi obat jenis apakah yang paling banyak terjadi, dan obat yang paling banyak dicurigai (*suspect*) menyebabkan reaksi kulit tersebut.

*Penulis korespondensi, e-mail: elin@fa.itb.ac.id

Metodologi Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan deskriptif yang bersifat retrospektif.

Alur penelitian secara ringkas adalah penelusuran pustaka, mengenai penyakit kulit terinduksi obat; penentuan kriteria pasien yang akan digunakan dalam penelitian; pengambilan dan pengorganisasian data; pengolahan data; penarikan kesimpulan.

Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang tercatat dalam laporan MESO dan pasien rawat inap kelas III bagian kulit di salah satu rumah sakit pemerintah di Kota Bandung, dengan diagnosis erupsi kulit akibat obat, periode 2009–2011.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di salah satu rumah sakit pemerintah di Kota Bandung dalam kurun waktu Januari – Maret 2012.

Sumber Data

Sumber pengumpulan data berasal dari rekam medik pasien dan laporan Monitoring Efek Samping Obat (MESO) yang mencakup jenis penyakit kulit terinduksi obat yang diderita pasien dan obat yang menjadi *suspect*.

Analisis Data

Analisis pasien meliputi data demografi pasien, data obat yang menjadi *suspect*, dan data jenis penyakit kulit terinduksi obat ke kulit yang terjadi. Analisis penanganan meliputi kesesuaian pemilihan terapi dengan tata laksana yang ada pada pustaka.

Penarikan Kesimpulan

Dari hasil analisis data yang diperoleh, dilakukan pengambilan kesimpulan.

Hasil dan Pembahasan

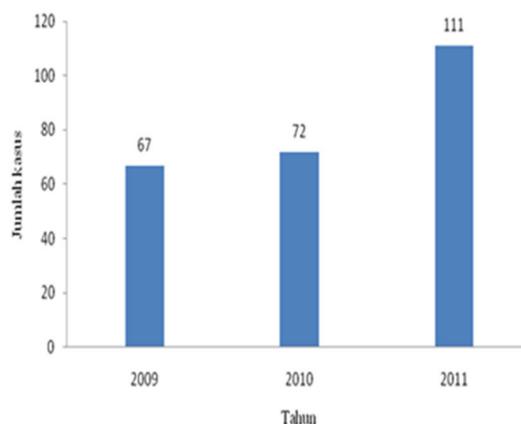
Analisis Kuantitatif Pasien

Insidensi Penyakit Kulit Terinduksi Obat

Berdasarkan data rekam medik pasien rawat inap kelas III bagian kulit dan laporan Monitoring Efek Samping Obat (MESO) periode 2009 – 2011, terdapat 250 kasus penyakit kulit terinduksi obat. Pada gambar

1 terlihat adanya peningkatan jumlah kasus setiap tahun.

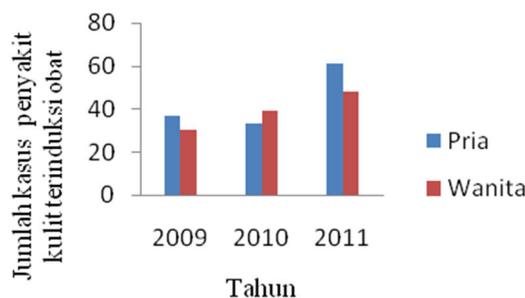
Penelitian serupa menggunakan metode retrospektif dan prospektif pernah dilakukan oleh Jelvehgari *et al.* (2009) di salah satu rumah sakit di Iran pada periode 2000 hingga 2005. Selama periode tersebut total pasien dengan diagnosis *drug eruption* sebanyak 300 orang.



Gambar 1. Insidensi penyakit kulit terinduksi obat di salah satu rumah sakit di Kota Bandung.

Analisis Demografi Pasien

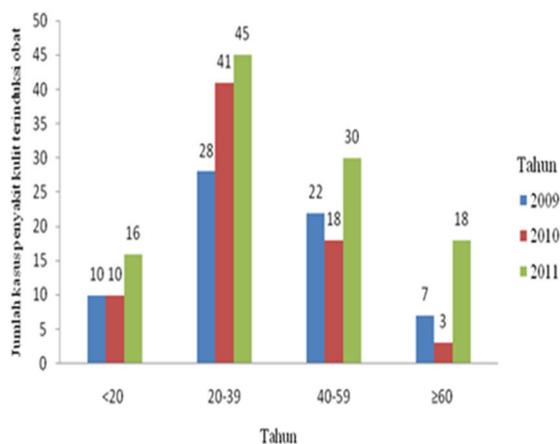
Gambar 2 menunjukkan bahwa pada tahun 2009 dan 2011 jumlah pasien pria lebih tinggi dari wanita sedangkan pada tahun 2010 jumlah pasien wanita lebih tinggi. Banyak penelitian menyatakan bahwa insidensi wanita mengalami penyakit kulit terinduksi obat 35 % lebih tinggi dibandingkan pria (Tisdale dan Miller 2005).



Gambar 2. Distribusi jenis kelamin pasien.

Hal tersebut disebabkan oleh adanya beberapa periode dalam hidup wanita seperti menstruasi, kehamilan, menyusui, dan *menopause* yang menyebabkan terjadinya perubahan pada farmakokinetik obat. Selain itu, perilaku wanita yang lebih peduli untuk mencari penanganan medis juga menjadi faktor yang mempengaruhi lebih tingginya presentasi wanita dalam mengalami penyakit kulit terinduksi obat ke kulit (Dubey *et al.* 2006). Berdasarkan pernyataan

tersebut dapat diambil beberapa kemungkinan penyebab lebih tingginya jumlah pasien pria pada penelitian ini yaitu, pengobatan mandiri yang langsung dilakukan pasien wanita saat mengalami reaksi kulit sehingga tidak berobat ke rumah sakit, segera memeriksakan diri di fasilitas kesehatan terdekat, atau tidak dirujuk ke rumah sakit ini.



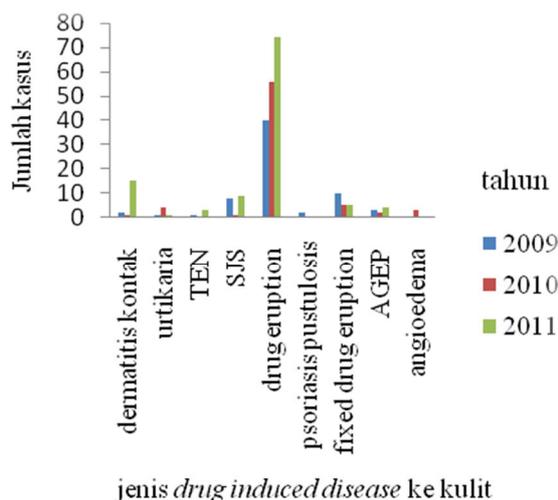
Gambar 3. Distribusi usia pasien.

Reaksi alergi terhadap beberapa obat dilaporkan lebih sering terjadi pada kelompok usia tertentu tetapi usia sendiri belum secara konsisten diidentifikasi sebagai faktor resiko (Tisdale dan Miller 2005). Pada gambar 3 terlihat bahwa pada kelompok usia 20-39 tahun memiliki angka kejadian paling tinggi yaitu sebesar 45,97% (114/248), diikuti oleh kelompok usia 40-59 tahun sebesar 28,22% (70/248), usia <20 tahun sebesar 14,52% (36/248), dan usia ≥ 60 tahun sebesar 11,24% (28/248).

Pada penelitian serupa yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Iran oleh Jehvelgari pada tahun 2009, rentang usia yang paling banyak mengalami *drug eruption* adalah pada usia 30-39 tahun. Menurut Jehvelgari (2009) secara umum reaksi obat merugikan dapat meningkat seiring bertambahnya usia. Hal tersebut dapat terjadi karena meningkatnya penggunaan obat yang dilakukan oleh orang dewasa. Pada penelitian lain menyebutkan bahwa reaksi merugikan obat lebih banyak terjadi pada kelompok usia ekstrim seperti neonatus dan usia lanjut karena enzim pada hati dan ginjal yang tidak berfungsi optimal sehingga mengganggu proses metabolisme obat (Dubey et al. 2006). Perbedaan antara hasil penelitian yang satu dengan yang lain seperti ini mungkin saja terjadi karena adanya variasi perilaku dalam mencari pelayanan kesehatan oleh suatu populasi (Jehvelgari 2009).

Jenis Penyakit Kulit Terinduksi Obat yang Terjadi

Berdasarkan Gambar 4, gangguan kulit yang terjadi seperti dermatitis kontak, urtikaria, *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN), *Stevens Johnson Syndrome* (SJS), makulopapular, dan angioedema dapat terjadi karena reaksi hipersensitivitas. Pada reaksi kulit yang melibatkan sistem imun, obat atau metabolitnya berperan sebagai hapten yang berikatan kovalen dengan peptida dan memodifikasinya menjadi imunogenik yang menginduksi respon humoral atau selular (Lee dan Thomson 2006).



jenis *drug induced disease* ke kulit

Gambar 4. Data jenis penyakit kulit terinduksi obat tahun 2009-2011. SJS: *Stevens Johnson Syndrome*; TEN: *Toxic Epidermal Necrolysis*; AGEP: *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*.

Berdasarkan model *hapten-mediated allergy* dapat digambarkan beberapa tahapan kompleks dalam pembentukan respon imun terhadap obat sebagai berikut (Tisdale dan Miller 2005):

1. Pembentukan antigen sempurna
Pada umumnya obat yang dapat bersifat sebagai alergen memiliki berat molekul rendah (<1000 Da) namun dapat berikatan kovalen dengan protein *carrier* yang memiliki berat molekul tinggi untuk membentuk antigen sempurna.
2. APC (*Antigen Presenting Cell*) memproses antigen sempurna
Antigen berdifusi melewati membran sel dan masuk ke dalam lisosom APC (makrofag, sel dendritik, sel Langerhans, limfosit B) kemudian antigen dimetabolisme oleh enzim proteolitik di dalam lisosom menjadi fragmen hapten peptida yang lebih kecil. Fragmen hapten peptida tersebut akan berikatan dengan MHC (*major*

histocompatibility complex) I atau II. Ekspresi dari MHC akan dikenali oleh limfosit T.

3. Pengenalan antigen determinan oleh limfosit T
Terjadi interaksi antara hapten-MHC kompleks dengan antigen reseptor di permukaan T-helper kemudian dilepaskan sitokin seperti interleukin (IL-1, IL-6) yang mengaktivasi CD4+ limfosit T.
4. Pembentukan antibodi spesifik, T-sel tersensitisasi, dan terjadi reaksi hipersensitivitas
Jika respon diperantarai Th2 (sel T_{helper} 2), antibodi yang terbentuk: IgE, IgG, atau IgM. Jika respon diperantarai Th1 (sel T_{helper} 1), cenderung menghasilkan limfosit T tersensitisasi (CD4+, CD8+), pada tahap ini juga terbentuk sel memori yang dapat menentukan onset dari reaksi hipersensitivitas jika terpapar kembali.

Pada reaksi kulit yang tidak melibatkan sistem imun, obat menstimulasi atau mengaktivasi mediator inflamasi berdasarkan pada sifat kimia maupun sifat farmakologi yang dimilikinya (Tisdale dan Miller 2005).

Penyakit kulit terinduksi obat yang paling banyak terjadi adalah eksantema atau makulopapular yang sering dilaporkan sebagai *drug rashes* (kemerahan) atau *drug eruption* (Valeyrie-Allanore et al. 2007). Begitu pula yang terjadi di rumah sakit ini. Tingginya jumlah kasus ini dapat disebabkan oleh langsung diduga kemerahan yang timbul pada kulit selama periode penggunaan obat sebagai *drug eruption* (Lee dan Thomson 2006).

Insidensi reaksi kulit lain seperti urtikaria, dermatitis kontak alergi, angioedema, psoriasis, *fixed drug eruption*, AGEP (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*), dan *Stevens Johnson syndrome* mengalami jumlah yang fluktuatif. Berdasarkan hasil penelitian, jumlah kasus *drug eruption* mencapai 69,2% (173/250). Obat yang diduga sebagai penyebab (selanjutnya akan digunakan istilah *suspect*) berasal dari berbagai jenis obat seperti antibiotik, AINS (antiinflamasi non-steroid), OAT (obat anti TBC), ARV (antiretroviral virus), antihipertensi, antikonvulsan, urikostatik, vitamin, dan jamu. Pada kasus *fixed drug eruption* yang terjadi sebesar 8% (20/250) pada umumnya obat yang menjadi *suspect* adalah antibiotik, AINS, dan antihipertensi. Pada kasus AGEP sebesar 3,6% (9/250), parasetamol dan antibiotik ditemukan sebagai *suspect* yang menimbulkan reaksi tersebut. Pada kasus yang lebih parah seperti *Stevens Johnson syndrome* sebesar 7,6% (19/250), obat yang banyak menjadi *suspect* adalah antibiotik, AINS terutama parasetamol, dan antikonvulsan. Tisdale dan Miller (2005) menyatakan bahwa kasus *Stevens Johnson syndrome* meningkat

dengan penggunaan antibiotik golongan sulfonamida tetapi dari data yang didapat tidak ditemukan sulfonamida sebagai *suspect* pada kasus tersebut. Dari hasil penelitian, ditemukan 1,6% (4/250) kasus TEN (*toxic epidermal necrolysis*) yang merupakan penyakit kulit terinduksi obat dengan manifestasi klinik pada kulit paling parah. Obat yang menjadi *suspect* untuk reaksi ini diantaranya adalah antibiotik seperti amoksisilin – klavulanat dan kotrimoksazol, parasetamol, serta antikonvulsan-karbamazepin. Untuk kasus urtikaria yang terjadi sebesar 2,4% (6/250), obat yang banyak menjadi *suspect* adalah antibiotik, AINS, dan ARV. Sedangkan untuk kasus angioedema sebesar 1,2% (3/250), obat yang menjadi *suspect* adalah tetes mata kloramfenikol, kotrimoksazol, dan nevirapin. Pada kasus psoriasis pustular yang terjadi sebesar 0,8% (2/250), obat yang menjadi *suspect* adalah amoksisilin, sefotaksim, dan OAT. Berdasarkan hasil penelitian, insidensi dermatitis kontak yang terdiri dari dermatitis kontak alergi dan dermatitis kontak iritan cukup tinggi yaitu sebesar 7,2% (18/250) kasus. Pada tahun 2011, terjadi 13 kasus dermatitis kontak alergi, obat yang menjadi *suspect* adalah krim putih. Nama spesifik dari krim tersebut tidak diketahui karena pasien tidak mengingatkannya saat dilakukan anamnesis.

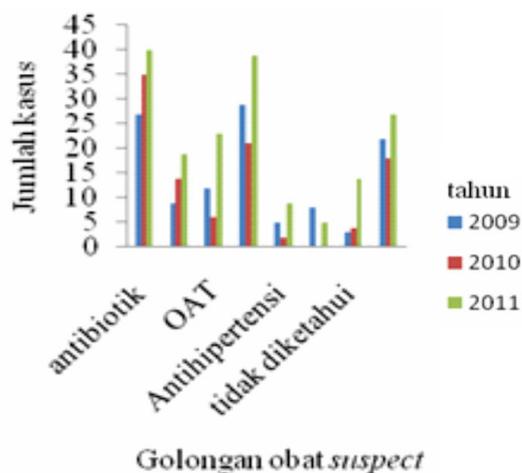
Obat yang Diduga (*suspect*) Menginduksi Penyakit Kulit

Pada 5,37% (21/391) kasus, obat yang dijadikan *suspect* adalah obat yang tidak diketahui namanya melainkan hanya disebutkan berdasarkan ciri-ciri fisiknya karena pasien tidak mengingat nama obat yang telah diminumnya tersebut saat dilakukan anamnesis. Pada umumnya obat tersebut diperoleh dari puskesmas atau dokter umum. Hal ini dapat disebabkan beberapa hal seperti kurangnya informasi yang diberikan saat penyerahan obat. Hal ini seharusnya dapat dicegah dengan adanya pedoman pelayanan farmasi di puskesmas maupun apotek.

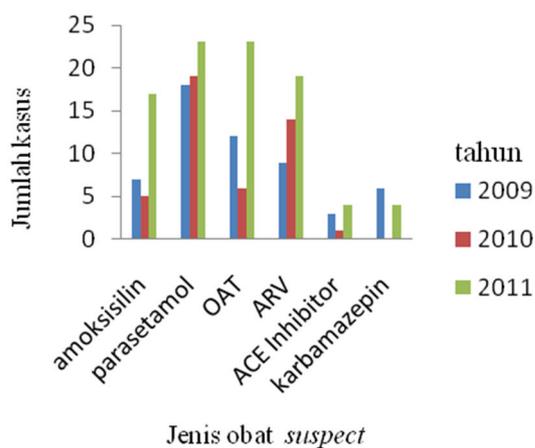
Berdasarkan pedoman tersebut, saat dilakukan penyerahan obat, apoteker harus memberikan konseling, mengenai sediaan farmasi, pengobatan dan perbekalan kesehatan lainnya, sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien (Dirjen Binfar Alkes 2006).

Dari data golongan obat *suspect*, data di atas merupakan obat *suspect* terbanyak dari setiap golongannya. Obat yang paling banyak menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas adalah antibiotik, terutama golongan beta laktam (Solensky dan Khan 2010). Dari golongan antibiotik tersebut, amoksisilin menjadi *suspect* terbanyak yaitu sebesar 28,43% (29/102). Amoksisilin merupakan antibiotik turunan aminopenisilin yang dapat menyebabkan reaksi

hipersensitivitas melalui rantai samping spesifik yang bersifat antigenik (Tisdale dan Miller 2005).



Gambar 5. Data obat yang diduga menginduksi penyakit kulit tahun 2000-2011. ARV: Antiretroviral; OAT: Obat Anti Tuberkulosis; AINS: Anti-inflamasi non-steroid.



Gambar 6. Data obat yang diduga menginduksi penyakit kulit tahun 2009-2011. ARV: Antiretroviral; OAT: Obat Anti Tuberkulosis; ACE Inhibitor: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor.

Reaksi hipersensitivitas pada kulit jarang ditemukan pada penggunaan parasetamol yang memiliki efek antiinflamasi rendah (McEvoy 2008). Namun berdasarkan hasil penelitian, parasetamol menjadi *suspect* penyakit kulit terinduksi obat terbanyak dari golongan AINS yaitu sebesar 67,42% (60/89). Hal tersebut dapat terjadi karena pada mayoritas kasus dengan *suspect* parasetamol, penggunaannya dikombinasi dengan antibiotik yang lebih berpotensi menginduksi *drug eruption*. Namun, ditemukan pula 16 kasus dengan *suspect* parasetamol pada

penggunaan tunggal. Erupsi kulit yang terjadi diantaranya *drug eruption* (kemerahan dan makulopapular) sebanyak 11 kasus, tiga kasus AGEP (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*), satu kasus *Stevens Jonhson syndrome*, dan satu kasus *fixed drug eruption*. Obat antituberkulosis juga ditemukan sebagai *suspect* pada beberapa kasus penyakit kulit terinduksi obat yaitu sebesar 10,48% (41/391). Mekanisme timbulnya reaksi kulit masih belum jelas namun diduga adanya reaksi imunologi yang mengaktifkan mediator inflamasi (Jae-Joong 2009).

Berdasarkan data rekam medik, kasus *drug eruption* dengan *suspect* ARV (Antiretroviral Virus) sebesar 10,74% (42/391). ARV khususnya nevirapin, telah dikaitkan dengan beberapa kejadian hipersensitivitas seperti demam, hepatitis, dan kemerahan. Menurut penelitian, jenis HLA-DRB1*0101 (*human leukocyt antigen*) dan status CD4 seorang individu dapat mempengaruhi sensitivitasnya terhadap nevirapin (Knowles et al. 2007). Dari data hasil penelitian terlihat bahwa nevirapin cukup banyak menjadi *suspect* setiap tahunnya. ARV lain yang juga banyak menjadi *suspect* terjadinya reaksi kulit diantaranya duviral, neviral, efavirenz, dan lamivudin.

Drug eruption dengan *suspect* antihipertensi golongan ACE inhibitor memiliki persentasi sebesar 50% (8/16) dari obat antihipertensi yang menjadi *suspect*. Berdasarkan hasil penelitian, ACE inhibitor menjadi *suspect* pada beberapa kasus *drug eruption* dan *fixed drug eruption*. Namun menurut pustaka, ACE inhibitor lebih banyak menyebabkan angioedema dengan insidensi 0,1-0,7% (Solensky dan Khan 2010). Dikatakan bahwa angioedema akibat ACE Inhibitor terjadi akibat reaksi imunologi atau adanya beberapa mediator inflamasi seperti bradikinin, histamin, dan prostaglandin namun hal tersebut belum terbukti secara pasti. Selain itu dapat pula disebabkan oleh adanya defisiensi beberapa enzim di dalam tubuh sehingga mengganggu proses metabolismenya (Vleeming 1998).

Pada 3,32% (13/391) kasus juga ditemukan obat antikonvulsan yang menjadi *suspect* terjadinya penyakit kulit terinduksi obat. Karbamazepin dan fenitoin merupakan jenis antikonvulsan yang menjadi *suspect* pada beberapa kasus tersebut di rumah sakit ini. Karbamazepin merupakan *suspect* terbanyak dari golongan antikonvulsan yaitu sebesar 76,92% (10/13). Reaksi hipersensitivitas memang sudah dikaitkan dengan beberapa antikonvulsan aromatik seperti fenitoin, fenobarbital, dan karbamazepin. Ada bukti bahwa ketiga obat tersebut menghasilkan metabolit yang bersifat toksik sehingga memicu terjadinya hipersensitivitas. Metabolit toksik tersebut berperan sebagai haptens dan menginisiasi respon imunologi sehingga terjadi nekrosis sel (Knowles et al. 2007).

Pada mayoritas kasus yang ditemui di rumah sakit ini, obat yang menjadi *suspect* penyebab penyakit kulit terinduksi obat ke kulit merupakan obat dengan rute oral. Secara imunologi, sensitisasi dapat terjadi melalui rute administrasi manapun tetapi saat seorang individu sudah tersensitisasi dan diberikan obat secara parenteral, dapat meningkatkan keparahan reaksi alergi jika dibandingkan dengan oral. Secara umum, rute oral memang lebih aman jika dibandingkan rute parenteral namun beberapa reaksi alergi terjadi setelah pemberian oral (Tisdale dan Miller 2005).

Tidak hanya zat aktif dari suatu obat yang dapat memicu timbulnya reaksi kulit tetapi eksipien atau bahan tambahan yang digunakan dalam obat pun dapat menjadi zat yang memicu timbulnya reaksi kulit (Lee dan Thomson 2006). Untuk mengetahui obat apa yang sebenarnya menyebabkan reaksi kulit pada pasien, dibutuhkan pemeriksaan lebih lanjut seperti *skin prick test* yang dilakukan dengan menginjeksikan alergen secara intradermal (Tisdale dan Miller 2005). Namun berdasar-kan data rekam medik, tidak dituliskan apakah dilakukan pemeriksaan lanjutan tersebut atau tidak.

Analisis Penanganan Penyakit Kulit terinduksi Obat ke Kulit

Penanganan Penyakit Kulit Terinduksi Obat

Penanganan umum *drug eruption* yang dilakukan di rumah sakit ini adalah menghentikan semua obat yang menjadi *suspect* timbulnya reaksi tersebut kemudian diberikan penanganan khusus yang pada umumnya mengutamakan pemberian kortikosteroid sistemik, antihistamin oral, dan juga ditambah dengan pemberian kortikosteroid topikal. Penanganan yang paling banyak diberikan di rumah sakit ini adalah kombinasi antara deksametason iv, CTM, dan krim hidrokortison 2,5%. Untuk membantu pemulihan kulit pasien, diberikan pula krim urea 10% dan bedak salisilat 2%. Lama perawatan pasien tidak ada yang melebihi 14 hari dan mayoritas pasien mengalami perbaikan yaitu dianjurkan untuk melakukan rawat jalan. Pada tabel di bawah ini dapat dilihat daftar obat yang digunakan dalam penanganan penyakit terinduksi obat ke kulit di rumah sakit ini.

Berdasarkan pustaka, penanganan utama dari penyakit kulit terinduksi obat adalah menghentikan semua obat yang dicurigai menyebabkan kejadian tersebut. Penanganan simptomatik yang dilakukan adalah dengan pemberian kortikosteroid sistemik yang akan mempercepat penyembuhan serta kortikosteroid topikal dan antihistamin oral yang akan memulihkan

kondisi kulit. Pada kebanyakan kasus, gejala tertangani dalam dua minggu jika benar terdiagnosis hipersensitivitas obat. Pada kasus penyakit kulit terinduksi obat yang parah seperti *Stevens Johnson syndrome* dan *toxic epidermal necrolysis* perlu ditambah penanganan intensif (Riedl dan Casillas 2003).

Kortikosteroid merupakan pilihan pertama dalam penanganan inflamasi yang terjadi pada kulit. Sebagai antiinflamasi, kortikosteroid bekerja pada respon imun selular maupun humoral sehingga dapat mencegah atau menekan respon inflamasi yang disebabkan oleh radiasi, paparan zat kimia berbahaya, infeksi, dan stimulus imunologis. Mekanisme lainnya adalah dengan menghambat produksi beberapa faktor inflamasi seperti interleukin, sitokin, dan agen kemotaktik. Hasilnya, terjadi penurunan faktor-faktor vasoaktif dan juga menurunkan sekresi dari enzim lipolitik dan proteolitik, serta mengurangi ekstrasvasi leukosit menuju tempat luka. Semua mekanisme tersebut pada akhirnya akan mengurangi respon inflamasi (Grover et al. 2007).

Banyak penyakit inflamasi kulit yang merespon dengan baik terhadap pemberian glukokortikoid secara topikal dan intralesi. Obat golongan ini dipilih berdasarkan potensi, lokasi terjadinya inflamasi, dan keparahan penyakit kulit yang dialami. Pada umumnya, steroid yang lebih poten diberikan lebih dulu, kemudian diikuti dengan pemberian steroid yang potensinya lebih rendah (Brunton 2006).

Kortikosteroid topikal juga diklasifikasikan berdasarkan potensinya yaitu potensi *ultra high* (sangat tinggi) hingga potensi terendah. Agen yang memiliki potensi lebih tinggi, memiliki efek antiinflamasi lebih tinggi tetapi juga meningkatkan resiko terjadinya efek samping. Untuk optimasi terapi, dapat dipilih agen dengan potensi lebih rendah untuk mengontrol kondisi kulit. Kortikosteroid topikal dengan potensi rendah lebih dipilih untuk digunakan pada area dengan penetrasi tinggi seperti kunci paha, aksila, dan wajah. Terapi ini biasanya diberikan pada pemakaian jangka panjang atau harus diaplikasikan pada area tubuh yang luas. Sedangkan kortikosteroid topikal potensi tinggi diindikasikan untuk lesi kronik seperti plak psoriasis, *lichen simplex*, dan lupus eritematosus, serta pada area dengan penetrasi yang buruk seperti sikut, lutut, telapak, dan tumit (Tymchak et al. 1998).

Berdasarkan pustaka di atas, penanganan yang diberikan di rumah sakit ini sudah tepat. Hal tersebut terlihat dari pemilihan kortikosteroid yang sesuai yaitu berdasarkan potensi, keparahan, dan lokasi terjadinya reaksi pada kulit.

Tabel 1. Penanganan Penyakit Kulit Terinduksi Obat Di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Di Kota Bandung

Kortikosteroid sistemik	Anthistamin oral	Kortikosteroid topikal
Deksametason iv	CTM	Krim hidrokortison 2,5%
Metilprednisolon oral	Setirizin	Krim desoksümetason 0,25%
Prednison oral	Mebhidrolin napadisilat	Krim mometason furoat 0,1%
		Krim betametason valerat 0,1%
		Triamsinolon lotion

Pemilihan kortikosteroid sistemik sebagai antiinflamasi untuk menangani *drug eruption* di rumah sakit ini mengutamakan deksametason secara intravena, mulai dari dosis yang lebih tinggi ke lebih rendah kemudian dilakukan penggantian jenis kortikosteroid menjadi metiprednisolon oral yang memiliki potensi lebih rendah. Hal tersebut sesuai dengan pustaka yang menyebutkan bahwa steroid yang lebih poten diberikan lebih dulu, kemudian diikuti dengan pemberian steroid yang potensinya lebih rendah (Brunton 2006). Untuk pemilihan kortikosteroid topikal, mengutamakan pemberian krim hidrokortison. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa kortikosteroid dengan potensi rendah digunakan jika reaksi terjadi pada area tubuh yang luas dan pada area yang mudah terpenetrasi. Berdasarkan rekam medik, dalam anamnesis terlihat bahwa pada umumnya pasien memang mengalami reaksi kulit pada hampir seluruh tubuh dan pada area tubuh yang memiliki lapisan kulit tidak terlalu tebal seperti wajah, punggung, lengan, dan kaki.

Monitoring Efek Samping Obat

Penyakit kulit terinduksi obat atau *drug eruption* merupakan reaksi dengan gejala yang jelas terlihat. Oleh karena itu, profesional kesehatan dapat dengan mudah mencatatnya pada formulir kuning untuk melakukan pemantauan efek samping obat. Berdasarkan data MESO periode 2009 hingga 2011 di rumah sakit ini, *drug eruption* merupakan kasus yang paling banyak dilaporkan.

Monitoring efek samping obat adalah program pemantauan keamanan obat sesudah beredar (pasca pemasaran). Program ini dilakukan berkesinambungan untuk mendukung upaya jaminan atas keamanan obat sejalan dengan pelaksanaan evaluasi aspek efikasi, kemanan, dan mutu sebelum suatu obat diberi izin edar (pra pemasaran). Pemantauan keamanan obat sesudah beredar masih perlu dilakukan karena penelitian atau izin yang dilakukan sebelum obat diedarkan, baik uji praklinik dan uji klinik belum sepenuhnya dapat mengungkapkan efek samping obat (ESO), utamanya efek samping yang jarang terjadi ataupun yang timbul setelah penggunaan obat untuk jangka waktu lama. Disamping itu pada uji klinik seringkali tidak melibatkan pengguna obat yang termasuk kelompok anak-anak, wanita hamil, wanita menyusui, atau usia

lanjut. Program MESO menggunakan metode pelaporan secara sukarela (*voluntary reporting*) dari tenaga kesehatan dengan formulir pelaporan yang dirancang sesederhana mungkin sehingga memudahkan pengisiannya (formulir kuning). Metode ini dipilih karena relatif sedikit membutuhkan biaya dan bila terlaksana dengan baik, cukup efektif untuk mengumpulkan laporan ESO dari tenaga kesehatan. Hasil pengkajian aspek keamanan berdasarkan laporan ESO di Indonesia, atau informasi ESO internasional dapat digunakan untuk pertimbangan suatu tindak lanjut regulatori berupa pembatasan indikasi, pembatasan dosis, pembekuan dan penarikan izin edar dan penarikan obat dari peredaran untuk menjamin perlindungan keamanan masyarakat (BPOM 2007).

Dari pengambilan data yang dilakukan melalui rekam medik dan laporan MESO periode 2009 hingga 2011, terdapat 52 kasus pada pasien rawat inap kelas III bagian kulit dan 200 kasus tercatat pada laporan MESO. Kasus yang dilaporkan pada laporan MESO berasal dari pasien rawat inap maupun rawat jalan yang tercatat sebagai pasien bagian kulit rumah sakit ini. Dari 52 kasus pada pasien rawat inap bagian kulit kelas III terdapat 4 kasus pada tahun 2011 yang tercatat pada laporan MESO tersebut. Adanya kasus yang tidak dilaporkan mungkin saja terjadi karena metode dari program MESO ini adalah pelaporan secara sukarela oleh tenaga kesehatan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengamatan rekam medik pasien rawat inap kelas III bagian kulit dan laporan MESO periode 2009-2011, di Rumah Sakit ini terdapat 250 penyakit kulit terinduksi obat dengan manifestasi klinik ke kulit dan selalu terjadi peningkatan jumlah pasien setiap tahunnya. Obat yang paling banyak menjadi *suspect* penyakit kulit terinduksi obat adalah amoksisilin (oral) 28,43% (29/102) dari golongan antibiotik. Kejadian penyakit kulit terinduksi obat paling banyak terjadi dengan manifestasi *drug eruption* (kemerahan dan makulopapular) sebesar 69,2% (173/250).

Daftar Pustaka

Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2007, InfoPOM Monitoring Efek Samping Obat (MESO), Badan POM RI, 8(5): 1.

Brunton LL (Eds), 2006, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 1594-1683.

Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2006, Pedoman Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas, Departemen Kesehatan RI: Jakarta, 6-9.

Dubey AK, Prabhu S, Shankar PR, Subish P, Prabhu MM, Mishra P, 2006, Dermatological Adverse Drug Reactions Due to Systemic Medications - A review of Literature, Journal of Pakistan Association of Dermatologists 16: 28-38.

Grover VK, Babu R, Bedi SPS, 2007, Steroid Therapy – Current Indications in Practice, Indian Journal of Anaesthesia 51(5), 389-393.

Jae-Joong P, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, Yun SJ, 2010, Psoriasiform Drug Eruption Induced by Anti-tuberculosis Medication: Potential Role of Plasmacytoid Dendritic Cells, Acta Derm. Venereol. 90: 305-306.

Jelvehgari M, Azimi H, Montazam H, 2009, Prevalence of Cutaneous Drug Eruption in Hospitalized Patients: A Report from Sina Hospital of Tabriz, Iran J. Dermatol. 12(1): 16-19.

Knowles SR, Shear NH, 2007, Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions, Dermatol. Clin. 25: 245- 253.

Lee A, Thomson J, 2006, Adverse Drug Reactions, 2nd edition, Pharmaceutical Press, 126-149. A. Drake, MD, Chairman, Scott.

McEvoy GK, 2008, AHFS Drug Information, The American Society of Health-System Pharmacists Inc., Bethesda, 2233.

Riedl MA, Casillas AM, 2003, Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options, AFP 68(9): 1782-1790.

Solensky R, Khan DA, 2010, *Drug Allergy: An Updated Practiced Parameter*, Annals Of Allergy, Asthma & Immunology 105: 1-78.

Tisdale J, Miller D, 2005, Drug Induced Disease, Prevention, Detection, & Management, American Society of Health System Pharmacist, Bethesda, Maryland, 27-50.

Tymchak Z, Jutra M, Hull PR, Suveges L, Lyon M, Regier L, Downey S, 1998, The Community Drug Utilization Program, a St. Paul's Hospital/Saskatoon District Health.

Valeyrrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC, 2007, Drug-Induced Skin, Nail and Hair Disorders, Drug Saf. 30(11): 1011-1030.

Vleeming W, 1998, ACE Inhibitor-Induced Angioedema. Incidence, Prevention and Management, Drug Saf., 18(3), 171-88.