



Terapi Kortikosteroid Sistemik untuk Sindrom Steven Johnson (SSJ)- Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) di RSUD DR Moewardi, Surakarta, Indonesia

Eka Devinta Novi Diana, Rakhma Tri Irfanti, Alfina Rahma, Frieda, Wibisono Nugraha, Muhammad Eko Irawanto

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin,
RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang : Sindrom Steven Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah manifestasi reaksi alergi obat paling berat dan mengancam jiwa yang dimediasi sel T. Salah satu terapi SSJ-NET yaitu kortikosteroid sistemik. **Tujuan :** Mengetahui pola terapi kortikosteroid sistemik di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2018. **Metode :** Penelitian deskriptif retrospektif atas data rekam medis pasien SSJ-NET di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2018. **Hasil :** Didapatkan 80 pasien SSJ-NET, usia terbanyak 46-65 tahun (39%), lebih banyak laki-laki (52%). Diagnosis SSJ paling banyak (61%) dibandingkan SSJ overlap NET (24%) ataupun NET (15%) dengan keterlibatan mukosa mulut terbanyak (64%). Penyakit penyerta terbanyak adalah diabetes melitus (18 %). Penyebab SSJ-NET terbanyak diduga lebih dari satu obat (44%). Terapi kortikosteroid sistemik berupa injeksi metilprednisolon dengan rata-rata dosis 65 mg/hari dan lama perawatan 10 hari. **Simpulan:** Kortikosteroid sistemik merupakan terapi semua kasus SSJ-NET di RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Kata kunci: Kortikosteroid sistemik, SSJ-NET

ABSTRACT

Background: Steven Johnson syndrome (SSJ) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are the severest primarily T-cell mediated manifestation and life threatening drug reaction. Systemic corticosteroid is used for SSJ-TEN management. **Objective:** To study the pattern of systemic corticosteroid therapy for SSJ-TEN in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta Januari 2014-December 2018. **Method:** A descriptive retrospective study on medical record data of SSJ-TEN patients hospitalized at Dr. Moewardi General Hospital Surakarta between January 2014 and December 2018. **Results:** From a total 80 SSJ-TEN patients in this study, 39% was 46-65 year-old, male (52%). The most frequent diagnosis was SSJ (61%) followed by SSJ overlap TEN (24%) and TEN (15%), mostly with mucosal mouth involvement (64%). The most frequent comorbidities were DM (18%). More than one drug was related to SSJ-TEN (44%). Therapy for all cases was systemic corticosteroids with an average dose of methylprednisolone 65 mg per day in 10 days. **Conclusion:** Systemic corticosteroids were used in all cases of SSJ-NET in Dr. Moewardi General Hospital Surakarta. **Eka Devinta Novi Diana, Rakhma Tri Irfanti, Frieda, Wibisono Nugraha, Muhammad Eko Irawanto. Systemic Corticosteroid Therapy for Steven Johnson Syndrome –Toxic Epidermal Necrolysis (SSJ- TEN) in DR Moewardi General Hospital, Surakarta, Indonesia**

Keywords: SSJ-TEN, systemic corticosteroids

PENDAHULUAN

Sindrom Steven Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah manifestasi reaksi alergi obat paling berat yang dimediasi oleh sel T.¹ Sindrom Steven Johnson dapat mengenai kulit dan mukosa, merupakan bentuk minor NET dengan epidermolisis kurang dari 10% luas permukaan tubuh, SSJ overlap NET jika epidermolisis 10% sampai 30% dan disebut NET jika mengenai lebih dari 30% luas permukaan tubuh.¹ Prevalensi SSJ-

NET pada populasi global dilaporkan 1 sampai 6 per 1 juta orang.² Di Jepang selama tahun 2000 sampai 2013 terdapat 87 kasus, yaitu 52 kasus SSJ dan 35 kasus TEN.³ Penelitian di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya periode 2011 sampai 2014 mendapatkan 37 kasus terdiri dari 28 kasus SSJ dan 9 kasus NET.⁴

Gejala awal SSJ-NET muncul 4-30 hari setelah penggunaan obat yang dicurigai. Gejala prodromal berupa demam, malaise, dan

gejala infeksi saluran napas atas. Lesi awal makulopurpurik berkembang dari wajah, leher, dan badan bagian atas, menyebar ke badan dan ekstremitas, kadang dijumpai lesi di telapak tangan dan kaki. Keterlibatan mukosa pada 90% kasus terjadi sebelum atau setelah muncul lesi kulit.⁵

Sindrom Steven Johnson dan NET termasuk penyakit gawat darurat kulit yang mengancam jiwa.¹ Salah satu terapi yang direkomendasikan

Alamat Korespondensi email: ekadevinta@gmail.com

HASIL PENELITIAN



adalah kortikosteroid sistemik walaupun dianggap masih kontroversial.⁵ Kortikosteroid sistemik dapat mencegah perluasan penyakit bila diberikan pada fase awal perjalanan penyakit.^{5,6} Kortikosteroid sistemik dosis tinggi diberikan dalam waktu singkat sangat bermanfaat dan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas kasus SSJ-NET.⁶ Prednison diberikan dengan dosis 1-2 mg/kgBB/hari, diturunkan setelah terlihat perbaikan klinis.⁶

Penelitian ini akan menelaah pola pemberian kortikosteroid sistemik sebagai terapi SSJ-NET di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014- Desember 2018.

METODE

Penelitian deskriptif retrospektif atas data sekunder dari data rekam medis di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2018. Subjek penelitian adalah semua pasien yang didiagnosis SSJ-NET. Data meliputi usia, jenis kelamin, diagnosis, penyakit penyerta, keterlibatan mukosa, obat penyebab yang dicurigai, keterlibatan organ dalam, dan terapi kortikosteroid sistemik pada pasien SSJ-NET.

HASIL

Didapatkan 80 pasien SSJ-NET di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2014-Desember 2018. Kelompok usia terbanyak adalah 46-65 tahun sebanyak 31 pasien (39%) dengan jenis kelamin terbanyak laki-laki 42 pasien (52%). Keterlibatan mukosa mulut dijumpai pada 51 pasien (64 %); diagnosis SSJ pada 49 pasien (61%). Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit penyerta terbanyak pada 16 pasien (18 %). Obat yang diduga menyebabkan SSJ-NET antara lain karbamazepin (14%), parasetamol (14%), dan penisilin (11%). Semua pasien SSJ dan NET mendapat terapi injeksi metilprednisolon dengan rata-rata dosis 65 mg per hari dan rata-rata lama perawatan selama 10 hari.

PEMBAHASAN

Sindrom Steven Johnson dan NET adalah reaksi mukokutan yang sebagian besar dicetuskan oleh obat yang ditandai dengan munculnya lepuh dan epidermolisis.³ Sindrom Steven Johnson dan NET dapat terjadi pada semua usia, risiko SSJ-NET meningkat setelah dekade keempat.⁵ Penelitian ini melaporkan

bahwa usia terbanyak SSJ-NET dijumpai pada 46-65 tahun tidak jauh berbeda dari Fakoya, dkk. yang melaporkan bahwa rerata usia SSJ-NET dijumpai pada usia 43-63 tahun.⁷ Yamane, dkk. melaporkan bahwa rerata usia SSJ-NET terbanyak pada usia 46 tahun.³ Risiko terjadinya kelainan kulit meningkat dengan bertambahnya usia diduga karena makin banyaknya penggunaan obat dan interaksi obat.¹

Sindrom Steven Johnson dan NET dapat mengenai laki-laki dan perempuan, tidak ada penjelasan khusus terkait perbedaan jenis kelamin dengan angka kejadian SSJ-NET.⁴ Pada penelitian ini didapatkan diagnosis SSJ sebanyak 49 orang (61%), SSJ *overlap* NET sebanyak 19 orang (24%), dan NET sebanyak 12 orang (15%), laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Penelitian Yuli, dkk. di Rumah Sakit Umum Daerah Dr.

Tabel 1. Karakteristik klinis kasus SSJ-NET periode Januari 2014-Desember 2018

	Jumlah (n=80)	Persentase (%)
Usia		
Anak (6-11 tahun)	4	5
Remaja (12-25 tahun)	10	13
Dewasa (26-45 tahun)	23	29
Lansia (46-65 tahun)	31	39
Manula (> 65 tahun)	12	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	42	52
Perempuan	38	48
Diagnosis		
SSJ	49	61
SSJ <i>overlap</i> NET	19	24
NET	12	15
Penyakit Penyerta		
DM	16	18
HIV/AIDS	14	16
Epilepsi	9	10
Hipertensi	6	7
CKD/AKI	5	6
Pneumonia	5	6
Kardiovaskular	4	5
TBC	2	2
Keganasan	2	2
Stroke	1	1
Keterlibatan Mukosa		
Mata	40	50
Mulut	51	64
Genitalia	6	8
Obat Penyebab		
Satu jenis obat	15	19
Lebih dari 1 obat	35	44
Tidak diketahui	30	38
Keterlibatan Organ Dalam		
Ginjal	11	13
Hepar	19	22

CKD/AKI: *Chronic Kidney Disease / Acute Kidney Injury*, DM: Diabetes Melitus, HIV/AIDS: *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Lansia: lanjut usia, Manula: manusia usia lanjut, TB : Tuberkulosis,

Tabel 2. Pola penggunaan steroid sistemik pada orang SSJ-NET di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Moewardi periode Januari 2014-Desember 2018

	Hasil
Rata-rata lama perawatan (hari)	10
Jumlah orang dengan terapi kortikosteroid sistemik	80
Rata-rata dosis metilprednisolon (mg/hari)	65
Rata-rata lama penggunaan kortikosteroid sistemik (hari)	10



HASIL PENELITIAN

Soetomo Surabaya periode 2011 sampai 2014 melaporkan 37 kasus dengan rincian 28 kasus SSJ dan 9 kasus NET, perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki.⁴

Sebagian besar pasien SSJ-NET mempunyai penyakit komorbid antara lain hipertensi, epilepsi, dan DM.⁸ Pada penelitian ini didapatkan DM merupakan penyakit penyerta terbanyak. Hal tersebut sesuai dengan laporan Kim, dkk.⁹ Sindrom Steven Johnson dan NET pada DM diduga karena penggunaan obat sulfonilurea yang memicu respons imun kompleks.⁷

Keterlibatan mukosa khususnya mata, mulut, dan genital didapatkan pada lebih dari 90% pasien SSJ-NET.⁵ Pada penelitian ini keterlibatan mukosa mulut paling banyak dijumpai (65%) pada pasien SSJ-NET, sesuai dengan hasil penelitian White, dkk.¹

Selain menyebabkan kerusakan kulit dan mukosa saluran pernapasan, SSJ-NET juga sering melibatkan organ dalam khususnya hepar menyebabkan disfungsi atau kegagalan organ.^{10,11} Penelitian ini mendapatkan bahwa

organ dalam yang paling sering terlibat adalah hepar (22%). Kim, dkk. melaporkan hasil serupa.⁹ Obat dan bahan metabolitnya dapat menyebabkan toksisitas secara langsung dan menginisiasi respons imun, sehingga menyebabkan cedera hepar, kerusakan hepatosit, dan inflamasi hepar.¹²

Obat merupakan penyebab tersering SSJ-NET.¹ White, dkk. melaporkan bahwa obat tersering penyebab SSJ-NET antara lain antikonvulsan (karbamazepin), antibiotik (penisilin), serta parasetamol.¹ Cincin aromatik antikonvulsan dapat menjadi metabolit toksik dan menginisiasi respons imun yang berperan pada patogenesis reaksi alergi.⁶ Parasetamol berperan meningkatkan kadar leukotrien, namun mekanisme pasti menyebabkan reaksi hipersensitivitas masih perlu diteliti lebih lanjut.¹³ Perubahan fisiologis pada usia tua berupa menurunnya laju filtrasi glomerulus serta hambatan pada sitokrom P450 menyebabkan gangguan absorpsi dan ekskresi obat, sehingga terjadi akumulasi obat, meningkatkan risiko interaksi obat serta kemungkinan erupsi obat.¹ Penelitian ini melaporkan karbamazepin dan parasetamol

merupakan obat tersering yang dicurigai menyebabkan SSJ-NET. Yuli, dkk. di RSUD Dr. Soetomo melaporkan hal serupa bahwa obat tersering yang menyebabkan SSJ-NET adalah karbamazepin dan parasetamol.⁴ Iqbal, dkk. juga melaporkan bahwa obat tersering penyebab SSJ-NET adalah karbamazepin.¹⁴

Glukokortikoid menghambat sel penyaji antigen dan makrofag sekaligus mengurangi sintesis prostaglandin dan leukotriene.¹⁵ Kortikosteroid menekan fungsi sistem imun yang disebabkan oleh aktivitas sel T sitotoksik dan makrofag.¹⁵ Metilprednisolon dipilih karena merupakan kortikosteroid potensi tinggi dengan efek mineralokortikoid minimal. Metilprednisolon mengontrol atau mencegah inflamasi dengan cara mengontrol sintesis protein, mensupresi migrasi dari leukosit polimorfonuklear (PMN) serta fibroblas, mengembalikan permeabilitas kapiler pembuluh darah dan menjaga kestabilan lisosom pada tingkat seluler.^{2,15} Dosis, durasi, dan rute pemberian kortikosteroid yang paling efektif masih menjadi perdebatan.¹⁵ Pada penelitian ini rata-rata dosis rata-rata injeksi metilprednisolon adalah 65 mg/hari. Wiryo, dkk. melaporkan penggunaan injeksi metilprednisolon 63,5 mg/hari dengan dosis terbagi pada pasien SSJ-NET di Rumah Sakit Umum Pendidikan Sanglah.¹⁶

Sebagian besar pasien SSJ-NET memerlukan perawatan optimal di rumah sakit dengan lama perawatan pasien tergantung derajat keparahan penyakit, kondisi pasien, serta infeksi yang mendasari.¹⁷ Rerata lama perawatan dan pemberian kortikosteroid di RSUD Dr. Moewardi adalah selama 10 hari. Das, dkk. melaporkan bahwa kortikosteroid sistemik efektif bila diberikan selama 3-7 hari sejak onset penyakit,¹⁸ pemberian kortikosteroid sistemik selama 10 hari perawatan juga pernah dilaporkan.¹⁹ Ernest, dkk. melaporkan bahwa rata-rata pemberian kortikosteroid sistemik diberikan selama 12 hari perawatan di rumah sakit.²⁰ Arantes, dkk. melaporkan hasil serupa di Brazil bahwa perbaikan klinis pasien SSJ-NET dijumpai pada rata-rata lama perawatan sekitar 10 hari.²¹

SIMPULAN

Selama Januari 2014-Desember 2018 didapatkan 80 pasien SSJ-NET yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta, laki-laki lebih banyak daripada

Tabel 3. Jenis obat penyebab yang dicurigai pada pasien SSJ-NET di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Moewardi periode Januari 2014-Desember 2018

Nama Obat	Jumlah Kasus (n=80)	Persentase (%)
Antibiotik		
Penisilin	9	11
Sefalosporin	8	10
Kuinolon	5	6
Sulfa	2	3
Metronidazol	2	3
Tetrasiklin	1	1
Antikonvulsan		
Karbamazepin	11	14
Fenitoin	3	4
Asam Valproat	2	3
Anti-Inflamasi Non-Steroid		
Parasetamol	11	14
Ibuprofen	5	6
Asam mefenamat	4	5
Natrium Diklofenak	3	4
Metampiron	3	4
Antituberkulosis	3	4
ARV(Antiretroviral)	8	10
Lain-lain		
Alopurinol	4	5
Furosemid	4	5
Obat batuk	4	5
Amlodipin	1	1
Candesartan	1	1
Ranitidin	1	1
Vitamin B1,B6,B12	1	1

HASIL PENELITIAN



perempuan dengan rentang usia terbanyak 46-65 tahun. Penyebab yang diduga menyebabkan SSJ-NET teruama karbamazepin

dan parasetamol. Injeksi metilprednisolon diberikan pada seluruh pasien SSJ-NET dengan rata-rata dosis 65 mg/hari selama 10

hari; pada sebagian besar pasien didapatkan perbaikan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. White KD, Abe R, Jones MA, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SSJ/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):38-69.
2. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of steven johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res.* 2018;1(1):1-10.
3. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, et al. Retrospective analysis of steven johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients-treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016;65(1):74-81.
4. Rahmawati YW, Indramaya DM. Studi retrospektif: Sindrom steven johnson dan nekrolisis epidermal toksik di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya. *e-journal.unair.ac.id.* 2016;28(2):68-76.
5. Allanore LV, Roujeau JC. Epidermal necrolysis in: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th Ed. New York: McGraw Hill; 2012 .p. 439-48.
6. Shear NH, Knowles SR. Cutaneous reactions to drugs in: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th Ed. New York: McGraw Hill; 2012 .p. 449-57.
7. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Othoinoyi DA, et al. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; Extensive review of reports of drug-induced etiologies, and possible therapeutic modalities. *Maced J Med Sci.* 2018;6(4):730-8.
8. Pinto BP, Araujo L, Freitas A, Correia O, Delgado L. Stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug related hospitalizations in national administrative database. *Clin Transl Allerg.* 2018;8(2):1-10.
9. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Jeong JY, Chang HH, et al. Causes and treatment outcomes of stevens-johnsons syndrome and toxic-epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med.* 2012;27(2):203-10.
10. Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New genetic finding lead the way to a better understanding of fundamental mechanism of drug hypersensitivity. *J Allerg Clin Immunol.* 2015;136(2):236-42.
11. Michael B, Rosso JQ. The role of systemic corticosteroid therapy in erythema multiforme major and stevens-johnson syndrome: A review of past and current opinions. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2009;2(3):51-5.
12. David S, Hamilton JP. Drug induced liver injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev.* 2010;6(1):73-80.
13. Patel TK, Brvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug induced steven-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(3):389-98.
14. Iqbal H, Qureshi S, Shah O. Steven johnson syndrome - a triad of mucosal lesions, cutaneous involvement and history of recent drug exposure. *Int Arch BioMed Clin.* 2016;2(2):87-90.
15. Werth VP. Systemic therapy in: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8th Ed. New York: Mc Graw Hill; 2012 .p. 2714-20.
16. Wiryo IT, Karmila ID. Laporan kasus sindrom stevens-johnson overlapping toksik epidermal nekrolisis pada seorang anak penderita HIV yang diduga disebabkan oleh obat di Rumah Sakit Umum Pendidikan Sanglah Denpasar. 2016; 1-20.
17. Kariosentono H. Sindroma Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksika (NET). Dalam: Mochtar M, editor. *Penyakit Kulit Gawat Darurat.* Edisi 1. Surakarta: UPT. Penerbitan dan Percetakan UNS; 2015 .p. 1-31.
18. Das S, Roy AK, Biswas I. A six month prospective study to find out the treatment outcome, prognosis and offending drugs in toxic epidermal necrolysis from an urban institution in Kolkata. *Indian J Dermatol.* 2013;58:191-3.
19. Gupta LK, Martin AM, Agawal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):603-25.
20. Law EH, Leung M. Corticosteroids in stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Current evidence and implications for future research. *Annals of Pharmacotherapy.* 2015;49(3):335-42.
21. Arantes LB, Reis CS, Novaes AG, Carvalho MR, Gottens LBD, Novaes MR. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Epidemiological and clinical outcomes analysis in public hospitals. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):661-7.