

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang Permasalahan

Sindrom Stevens Johnson (SSJ) merupakan sindrom yang mengenai kulit, selaput lendir di orifisium dan mata, dengan gejala konstitusional yang bervariasi dari ringan sampai berat (Hamzah,1999). Sindrom ini, dikemukakan pertama kali oleh Stevens dan Johnson pada tahun 1922 sebagai "*eruptive fever associated with stomatitides and ophthalmia*". Penyakit ini merupakan bentuk eritema multiforme yang berat dan disebut juga dengan eritema multiforme mayor (Fitzpatrick, 1993). Penyakit ini bersifat akut dengan insidensi diperkirakan 0,8 per sejuta setiap tahun. Dapat mengenai semua umur tapi umumnya terjadi pada dekade kedua dan kelima, jarang dijumpai pada usia di bawah 3 tahun, serta tidak ada perbedaan ras dan jenis kelamin.

Efek Samping Obat (ESO) adalah reaksi yang sifatnya merugikan si pemakai obat atau reaksi yang tidak diinginkan, yang timbul pada saat penggunaan obat dengan dosis yang biasa digunakan untuk diagnosis, terapi maupun profilaksis. ESO merupakan reaksi yang tidak dapat dicegah tetapi dapat diusahakan agar timbulnya seminimal mungkin, karena setiap obat dapat menimbulkan efek samping. Efek samping obat dapat bermanifestasi pada organ-organ dalam atau kulit dan mukosa. Diantara berbagai manifestasi ESO, SSJ termasuk ESO yang berat selain

faktor diduga berkaitan dengan terjadinya SSJ. Faktor-faktor tersebut diantaranya adalah infeksi (virus, mikoplasma, bakteri, parasit, jamur), fisik (udara dingin, sinar matahari, radioterapi), endokrin, obat-obatan, neoplasma, penyakit kolagen dan vaksin. Dari faktor-faktor tersebut, obat-obatan diduga berperan pada 20% SSJ (Robin, 1981). Diantara berbagai obat-obatan, antibiotika (penisillin, tetrasiklin), sulfa, anti konvulsan (hidantoin), analgetika antipiretika (salisilat), barbiturat dan vaksin diduga merupakan penyebab SSJ (Elias PM, 1979).

Ditjen Pom Depkes RI (1987) menemukan 37 kasus SSJ yang disebabkan oleh penggunaan antara lain karbamazepin (21%), ampisilin, garamisin, tetrasiklin, penisilin (21%) dan sulfonamid (13%). Dengan meningkatnya penggunaan obat-obatan, maka kemungkinan terjadinya ESO (termasuk SSJ) cenderung akan meningkat pula. Dan sekarang hampir semua obat dapat diperoleh secara bebas, sehingga penulis tertarik untuk meneliti kecenderungan meningkatnya sindrom Stevens Johnson tersebut, yang dilakukan di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta dari tahun 1998 sampai 2000, serta meneliti obat-obatan yang dapat diduga sebagai penyebabnya. Walaupun secara pasti belum bisa ditentukan obat mana yang benar-benar menjadi penyebab SSJ. Hal ini disebabkan karena sampai saat ini belum ada metoda pemeriksaan *invivo* atau *invitro* yang aman dan akurat untuk memastikan jenis obat yang menyebabkan SSJ (Fritsch OP, 1993).

Angka kematian akibat SSJ bisa terjadi pada 5 – 15% kasus (Elias PM,

1988) dan 1 – 11% kasus SSJ dapat terjadi dalam 2 minggu pertama, bergantung luas dan

beratnya lesi. Bentuk yang berat dapat menyebabkan kematian, tetapi dengan terapi yang tepat dan cepat nyawa penderita dapat diselamatkan.

## **2. Kepentingan Permasalahan**

Berdasarkan tinjauan kasus Sindrom Stevens Johnson yang masuk di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta, maka diharapkan dapat diperoleh jenis-jenis obat yang diduga menjadi penyebab SSJ serta gambaran karakteristik SSJ berdasarkan riwayat alergi, jenis kelamin, umur, riwayat penyakit infeksi pendahulu, lama rawat inap, bentuk sediaan obat, dan status akhir penderita, yang dilakukan selama 3 tahun (1998 – 2000).

## **3. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui jenis obat-obatan yang diduga sebagai penyebab SSJ.
2. Mendapatkan gambaran karakteristik SSJ berdasarkan riwayat alergi, jenis kelamin dan riwayat penyakit infeksi pendahulu.
3. Mengetahui distribusi umur kejadian SSJ.
4. Mengetahui bentuk sediaan obat yang diduga sebagai penyebab SSJ (tunggal/kombinasi).
5. Mendapatkan gambaran prognosis kejadian SSJ.
6. Mengetahui perkembangan sindrom stevens johnson melalui jumlah kasus yang diperoleh selama kurun waktu 3 tahun.
7. Dapat menambah pengetahuan bagi para pembaca tentang Sindroma Stevens

## 4. Tinjauan Pustaka

### 4.1. Definisi Sindrom Stevens Johnson

Sindrom Stevens Johnson merupakan sindrom yang mengenai kulit, selaput lendir di orifisium dan mata, dengan gejala konstitusional yang bervariasi dari ringan sampai berat (Hamzah, 1999). Kelainan pada kulit dapat berupa eritema, papula, vesikobulosa, yang pada umumnya berisi cairan hemoragik yang mudah pecah sehingga meninggalkan bercak-bercak erosif. Purpura dapat terjadi, yang berarti prognosisnya lebih buruk terutama di muka, tangan, kaki dan badan. Biasanya berbentuk polimorf dengan penyebaran simetris. Pada keadaan yang lebih berat, kelainan kulit dapat menyeluruh.

Berbagai sinonim dipakai untuk penyakit ini, diantaranya *ektodermosis erosiva pluriorifisialis*, *sindrom mukokutanea-okular*, *eritema multiformis tipe hebra*, *eritema bulosa maligna*, *eritema multiforme mayor*, *dermatostomatitis*, *erythema papulosum rhematicum*, *eritema polimorphe*, meskipun demikian yang umumnya digunakan adalah *Sindrom Stevens Johnson*.

### 4.2. Etiologi

Etiologi Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) belum diketahui secara pasti, ada anggapan bahwa sindrom ini merupakan eritema multiforme yang berat dan disebut eritema multiforme mayor. Salah satu penyebabnya adalah alergi obat, biasanya secara sistemik. Diantaranya penisilin dan semisintetiknya, streptomisin, sulfonamida, tetrasiklin, antipiretik/analgetik (misalnya derivat salisil/pirazolon,

antipirin, tegretol dan jamu. Selain itu dapat juga disebabkan oleh infeksi (bakteri, virus, jamur, parasit), neoplasma, fisik (udara dingin, sinar matahari, radioterapi), pasca vaksinasi, radiasi dan makanan.

#### **4.3. Patogenesis**

Patogenesisnya belum jelas, diduga disebabkan oleh reaksi alergi tipe III dan IV. Reaksi tipe III terjadi akibat terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang membentuk mikropresipitasi sehingga terjadi aktivasi sistem komplemen. Akibatnya terjadi akumulasi neutrofil yang kemudian melepaskan lisozim dan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ sasaran (target organ). Reaksi tipe IV terjadi akibat Limfosit T yang tersensitisasi berkontak kembali dengan antigen yang sama, kemudian Limfokin dilepas sehingga terjadi reaksi radang.

#### **4.4. Manifestasi Klinis**

Sindrom ini jarang dijumpai pada usia 3 tahun kebawah, umumnya terdapat pada anak-anak dan dewasa. Keadaan umum penderita bervariasi dari ringan sampai berat, pada yang berat kesadaran menurun, penderita dapat soporous sampai koma. Berawal sebagai penyakit akut, dapat disertai gejala prodromal berupa demam tinggi 1-14 hari dengan suhu 102 – 104°F, malaise, nyeri kepala, batuk, pilek dan nyeri tenggorokan.

a. Kelainan kulit

Kelainan kulit terdiri atas eritema, vesikel dan bula yang kemudian memecah sehingga terjadi erosi yang luas. Purpura dapat terjadi dan prognosisnya menjadi lebih buruk. Pada keadaan berat kelainannya generalisata.

b. Kelainan selaput lendir di orifisium

Kelainan selaput lendir yang tersering ialah pada mukosa mulut (100%) kemudian di orifisium genitalia eksterna (50%). Sedangkan di lubang hidung dan anus jarang (masing-masing 8% dan 4%).

Kelainannya berupa vesikel dan bula yang cepat memecah hingga menjadi erosi dan ekskoriasi dan krusta kehitaman. Juga dapat terbentuk pseudomembran. Di bibir kelainan yang sering tampak ialah krusta berwarna hitam yang tebal.

Kelainan di mukosa dapat juga terdapat di faring, traktus respiratorius bagian atas, dan esofagus, stomatitis ini dapat menyebabkan penderita sukar/tidak dapat menelan. Adanya pseudomembran di faring dapat menyebabkan keluhan sukar bernapas.

c. Kelainan di mata

Kelainan di mata, merupakan 80% diantara semua kasus, yang tersering ialah konjungtivitis kataralis. Selain itu juga dapat berupa konjungtivitis purulen, pendarahan, simblefaron, ulkus kornea, iritis, dan iridosiklitis. Disamping trias kelainan tersebut, juga terdapat kelainan lainnya, misalnya

#### **4.5. Komplikasi**

Komplikasi yang tersering ialah bronkopneumonia, yang didapati sebesar 16% diantara seluruh kasus yang datang berobat. Komplikasi yang lain ialah kehilangan cairan/darah, gangguan keseimbangan elektrolit dan syok. Pada mata dapat terjadi kebutaan karena gangguan lakrimasi.

#### **4.6. Pemeriksaan Laboratorium**

Hasil pemeriksaan laboratorium tidak khas. Jika terdapat leukositosis, kemungkinan penyebabnya karena infeksi. Jika terdapat eosinofilia, kemungkinan karena alergi. Jika disangka penyebabnya karena infeksi dapat dilakukan kultur darah.

#### **4.7 Histopatologi**

Gambaran histologisnya sesuai dengan eritema multiforme, bervariasi dari perubahan dermal yang ringan sampai nekrosis epidermal yang menyeluruh kelainan berupa :

1. Infiltrat sel mononuklear di sekitar pembuluh-pembuluh darah dermis superfisial.
2. Edema dan ekstrasvasasi sel darah merah di dermis papilar.
3. Degenerasi hidropik lapisan basalis sampai terbentuk vesikel subepidermal.
4. Nekrosis sel epidermal dan kadang-kadang di adneksa.

#### **4.8. Imunologi**

Beberapa kasus menunjukkan deposit IgM dan C<sub>3</sub> di pembuluh darah dermal superfisial dan pada pembuluh darah yang mengalami kerusakan. Pada sebagian besar kasus terdapat kompleks imun yang mengandung IgB, IgM, IgA, secara tersendiri atau dalam kombinasi.

#### **4.9. Diagnosis Banding**

Sebagai diagnosis banding ialah Nekrolisis Epidermal Toksik (N.E.T) dan Eksantema Fikstum multipel generalisata (E.F.M.G). pada N.E.T terdapat epidermolisis yang menyeluruh dan keadaan umum lebih buruk. Sedangkan pada E.F.M.G lesi timbul pada tempat yang sama dan biasanya tidak menyeluruh. Jika sembuh meninggal bercak hiperpigmentasi menetap.

Bila gambaran klinis meragukan dapat dilakukan biopsi dan pemeriksaan histopatologi untuk membedakan antara SSJ dengan N.E.T. dan E.F.M.G.

#### **4.10. Pengobatan**

Pada prinsipnya, penatalaksanaan SSJ yang diduga disebabkan oleh obat-obatan adalah menghentikan obat-obatan, dan menghambat respon imun yang sedang berlangsung dengan pemberian kortikosteroid.

Jika keadaan umum penderita baik dan lesi tidak menyeluruh cukup diobati dengan prednison 30 – 40 mg sehari. Jika keadaan umumnya buruk dan lesi menyeluruh harus diobati secara tepat dan cepat. Penggunaan obat kortikosteroid



dengan dosis permulaan 4-6 x 5 mg sehari. Kemudian dosis diturunkan secara bertahap. Setelah dosis mencapai 5 mg sehari lalu diganti dengan tablet kortikosteroid (misalnya prednison) yang diberikan keesokan harinya dengan dosis 20 mg sehari. Dan dosis diturunkan secara bertahap.

Pada waktu penurunan dosis kortikosteroid sistemik dapat timbul miliaria kristallina, yang sering disangka sebagai lesi baru dan dosis kortikosteroid dinaikkan lagi, yang seharusnya tetap diturunkan.

Dengan dosis kortikosteroid setinggi itu maka imunitas penderita akan berkurang, karena itu harus diberikan antibiotik untuk mencegah terjadinya infeksi, misalnya bronkopneumonia yang dapat menyebabkan kematian, antibiotik yang dipilih hendaknya yang jarang menyebabkan alergi, berspektrum luas, bersifat bakterisidal, dan tidak atau sedikit nefrotoksik. Obat yang memenuhi syarat tersebut, misalnya siprofloksasin 2 x 400 mg i.v dan klindamisin 2 x 600 mg i.v sehari. Biasanya digunakan gentamisin dengan dosis 2 x 800 mg. Untuk mengurangi efek samping kortikosteroid diberikan diet yang rendah garam dan tinggi protein. Kecuali itu juga dapat diberikan obat anabolik seperti nandroloks dekanat dan nandrolon fenilpropionat dengan dosis 25-50 mg untuk dewasa, serta KCl 3 x 500 mg sehari, jika terjadi penurunan K (hipokalemia).

Hal yang perlu diperhatikan ialah mengatur keseimbangan cairan/elektrolit dan nutrisi. Terlebih lagi pada penderita yang sukar atau tidak dapat menelan dan kesadaran menurun. Untuk itu dapat diberikan infus, misalnya berupa glukosa 5% dan larutan Darrow. Jika dengan terapi di atas belum tampak perbaikan dalam 2 – 3

turut. Pada kasus dengan purpura yang luas dapat pula ditambahkan vitamin C 500 mg atau 100 mg sehari i.v dan hemostatik.

Terapi topikal untuk lesi dan di mulut dapat berupa *kenalog in orabase*. Untuk lesi di kulit yang erosif dapat diberikan *sofratulle* atau krim sulfadiazin perak.

#### **4.11. Prognosis**

Jika kita bertindak cepat dan tepat, maka prognosis cukup memuaskan. Prognosis lebih buruk bila terdapat pupura. Pada keadaan umum buruk dan terdapat