

Reaksi Hipersensitivitas pada Kulit Akibat Obat Anti Inflamasi Non Steroid

Dedianto Hidajat, Ni Luh Putu Novi Lindriati, Ni Wy Desi Purwaningsih

Abstrak

Seiring dengan hasil pengobatan yang semakin maju, kelangsungan hidup pasien yang lebih lama dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama, frekuensi dan durasi paparan terhadap obat-obatan telah meningkat. Konsekuensi yang dapat terjadi akibat meningkatnya paparan terhadap obat-obatan yakni meningkatnya kejadian reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Kulit merupakan organ yang paling sering terlibat dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Dari semua organ yang terkena, kulit paling sering terlibat dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Sebagian besar reaksi hipersensitivitas obat pada kulit bersifat ringan, berupa erupsi makulopapular atau urtikaria. Adapun reaksi hipersensitivitas obat yang bersifat berat, yaitu pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA), *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), sindrom Stevens Johnson (SSJ), dan nekrolisis epidermal toksik (NET). Obat yang paling sering digunakan pada semua usia karena sifat antipiretik, analgesik, dan antiinflamasinya adalah OAINS. Obat AINS telah dilaporkan sebagai penyebab kedua dari reaksi hipersensitivitas obat setelah antibiotik beta-laktam. Di Indonesia, golongan OAINS yang diduga sebagai penyebab terbesar reaksi hipersensitivitas adalah parasetamol. Klasifikasi reaksi terhadap OAINS terdiri dari reaksi yang dimediasi secara imunologis (non reaksi silang) dan non imunologis (reaksi silang). Golongan OAINS bekerja pada metabolisme asam arakidonat, sehingga mempengaruhi keseimbangan antara leukotrien dan prostaglandin dengan menghambat produksi prostanoide. Mekanisme definitif hipersensitivitas OAINS belum jelas, tetapi kemungkinan bahwa blokade COX yang diinduksi OAINS menghasilkan produksi prostaglandin E2 yang berlebihan pada individu yang terpengaruh.

Katakunci

Reaksi hipersensitivitas, OAINS, Reaksi silang

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: bonavaldyjeremiah@gmail.com

1. Pendahuluan

Seiring dengan hasil pengobatan yang semakin maju, kelangsungan hidup pasien yang lebih lama dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama, frekuensi dan durasi paparan terhadap obat-obatan telah meningkat. Sebagai konsekuensinya, kemungkinan sensitisasi obat meningkat dengan peningkatan reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Dari semua organ yang terkena, kulit paling sering terlibat dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Reaksi hipersensitivitas obat pada kulit diamati pada 0,1–1% pasien selama uji klinis pra-pemasaran, dan analisis pasca pemasaran menunjukkan bahwa kejadiannya mencapai 1–8% untuk jenis obat tertentu seperti obat anti inflamasi non steroid (OAINS), antibiotik dan anti-epilepsi. Kejadian reaksi-reaksi ini di antara pasien yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 1 hingga 3%. Sebagian besar reaksi hipersensitivitas obat pada kulit bersifat ringan, berupa erupsi makulopapular atau urtikaria. Meskipun demikian, penelitian menunjukkan bahwa sekitar sepertiga dari erupsi obat memerlukan perawatan di rumah sakit dan bersifat berat, meskipun hanya 2% dari erupsi kulit yang benar-benar mengancam jiwa.

Erupsi obat yang termasuk berat antara lain pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA), *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), sindrom Stevens Johnson (SSJ), dan nekrolisis epidermal toksik (NET)¹.

Obat AINS adalah golongan obat yang sering digunakan pada semua usia karena sifat antipiretik, analgesik, dan antiinflamasinya. Sebelumnya, OAINS telah dilaporkan sebagai penyebab kedua dari reaksi hipersensitivitas obat setelah antibiotik beta-laktam seperti penisilin, amoksisilin, seftriakson, sefiksime dan sefotaksim. Namun demikian pada beberapa penelitian terbaru, OAINS telah meningkat menjadi penyebab paling sering dari reaksi hipersensitivitas. Obat AINS juga dilaporkan sebagai penyebab ketiga untuk konsultasi alergi setelah rinitis dan asma. Prevalensi reaksi hipersensitivitas akibat OAINS berkisar antara 0,6 hingga 2,5% pada populasi umum, lebih tinggi pada wanita, pasien dengan riwayat urtikaria kronik, dan penderita asma. Atopi juga telah dilaporkan sebagai faktor risiko untuk reaksi hipersensitivitas akibat OAINS. Penelitian populasi di Portugis tentang prevalensi reaksi hipersensitivitas obat menemukan bahwa 8% orang dewasa dan 6% anak alergi terhadap setidaknya satu obat, dengan OAINS menja-

di obat kedua yang paling dicurigai. Selain itu, dalam sebuah penelitian Portugis baru-baru ini pada anafilaksis yang diinduksi obat, OAINS adalah penyebab paling sering. Sebuah penelitian di India Utara menunjukkan hasil bahwa OAINS merupakan penyebab tersering terjadinya reaksi hipersensitivitas terhadap kulit selain antibiotik kuinolon, amoksisilin dan kortikosteroid²⁻⁴.

Di Indonesia, reaksi hipersensitivitas kulit akibat obat yang paling banyak terjadi adalah erupsi makulopapular. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Bandung tahun 2009 sampai 2011, jumlah kasus erupsi makulopapular mencapai 69,2% dari seluruh kasus. Penelitian tersebut melaporkan bahwa golongan OAINS yang paling sering menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit adalah parasetamol. Parasetamol menjadi obat terbanyak dari golongan OAINS yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas yaitu sebesar 67,42%. Hal tersebut dapat terjadi karena pada mayoritas kasus, penggunaannya dikombinasi dengan antibiotik yang lebih berpotensi menyebabkan erupsi obat pada kulit. Namun, ditemukan pula 16 kasus dengan parasetamol pada penggunaan tunggal. Erupsi kulit yang terjadi diantaranya erupsi makulopapular sebanyak 11 kasus, PEGA sebanyak 3 kasus, SSJ sebanyak 1 kasus, dan 1 kasus *fixed drug eruption*⁵.

Pada penelitian lain yang dilakukan di Surabaya, jumlah pasien erupsi obat yang dirawat di IRNA Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo selama kurun waktu tiga tahun (2009-2011) sebanyak 184 pasien, yang merupakan 6,5% dari seluruh pasien yang dirawat (2.828 pasien). Golongan OAINS yang diduga sebagai penyebab erupsi terbesar pada pasien erupsi obat yang dirawat inap periode 2009-2011 adalah parasetamol (59 orang). Diagnosis erupsi obat yang paling banyak ditemui adalah SSJ yaitu sebanyak 43 pasien (23,4%) diikuti erupsi makulopapular sebanyak 37 pasien (20,1%), dan yang paling jarang ditemukan adalah DRESS yaitu sebanyak 2 pasien (1,1%)⁶.

Oleh karena itu, penting untuk mengetahui hubungan antara reaksi hipersensitivitas pada kulit akibat OAINS karena golongan obat ini sering digunakan dalam pengobatan sebagai antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi. Hal yang penting untuk diketahui adalah mekanisme OAINS menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit, manifestasi klinis reaksi hipersensitivitas yang paling sering timbul pada kulit akibat OAINS serta golongan OAINS yang paling sering menyebabkan reaksi hipersensitivitas pada kulit serta penatalaksanaannya.

2. Obat Anti Imflamasi non Steroid (OAINS)

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu golongan obat yang sering digunakan pada beberapa terapeutik. Obat AINS adalah golongan obat yang digunakan sebagai analgesik untuk meringankan nyeri, antipiretik untuk mengurangi demam, dan sebagai antiinflamasi untuk kondisi seperti radang sendi. Obat

AINS adalah obat yang paling sering terlibat dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Obat AINS dikenal sebagai penyebab reaksi hipersensitivitas yang tersering setelah antibiotik beta laktam^{2,3}.

Berdasarkan struktur kimia, obat AINS dibagi menjadi beberapa golongan dan sub golongan antara lain sebagai berikut⁷:

- a. Turunan Asam salisilat: Asam asetilsalisilat, Sulfasalazin
- b. Turunan Asam Propionat: Dexibuprofen, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen
- c. Turunan Asam Asetat: Diklofenak, Indometasin, Asetmetasin
- d. Turunan Asam Enolik
 - Oksikam : Meloksikam, Lornoksikam, Piroksikam
 - Pirazolone : Fenilbutazon, Profinazon, Metamizol
- e. Fenamat : Asam mefenamat
- f. Selektif inhibitor COX-2 : *Celecoxib*
- g. Paraaminofenol : Parasetamol

3. Reaksi Hipersensitivitas Obat pada Kulit

Reaksi obat yang merugikan telah didefinisikan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai setiap respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan, terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis. Reaksi hipersensitivitas obat pada kulit adalah setiap perubahan yang tidak diinginkan dalam struktur atau fungsi kulit, pelengkap atau membran mukosa dan mencakup semua efek samping yang terkait dengan erupsi obat, terlepas dari etiologinya. Reaksi hipersensitivitas obat pada kulit diakui sebagai masalah kesehatan utama di seluruh dunia yang memiliki insiden 1-3% di negara maju dan 2-5% di negara berkembang. Reaksi hipersensitivitas obat pada kulit mencakup spektrum yang luas, mulai dari erupsi makulopapular transien hingga reaksi yang fatal yaitu nekrolisis epidermal toksik⁸.

Berdasarkan mekanisme dari reaksi hipersensitivitas, terdapat beberapa tipe reaksi, yaitu⁹:

- a. Reaksi Tipe I (dimediasi IgE)
- b. Reaksi Tipe II (dimediasi antibodi)
- c. Reaksi Tipe III (dimediasi kompleks imun)
- d. Reaksi Tipe IV (dimediasi sel, reaksi tipe lambat)
- e. Reaksi sitotoksik (diperantarai sel)
- f. Hipersensitivitas non alergi
- g. Reaksi farmakologis

h. Reaksi psikofisiologis

Penelitian yang dilakukan di Negara Amerika Latin mengenai mekanisme reaksi hipersensitivitas dapat dilihat pada Tabel 1 Pada tabel tersebut didapatkan bahwa jenis reaksi yang paling sering dilaporkan pada penggunaan OAINS adalah reaksi hipersensitivitas non alergi yaitu sebanyak 69,3%⁶. Reaksi hipersensitivitas obat non alergi juga disebut reaksi pseudoalergik atau idi-osinkratik. Serupa dengan reaksi alergi obat, reaksi hipersensitivitas obat non alergi dapat timbul dengan urtikaria, angioedema, atau bronkospasme. Mekanisme patogen dari reaksi non alergi masih kurang dipahami. Beberapa hipotesis patogen telah dikemukakan yaitu pelepasan mediator inflamasi langsung dari sel mast dan basofil, aktivasi jalur komplemen klasik dan atau alternatif dengan pembentukan anafilotoksin (C3a, C4a, C5a) serta ketidakseimbangan sistem siklooksigenase dan lipooksigenase yang merupakan mekanisme hipersensitivitas akibat OAINS¹⁰.

Klasifikasi berdasarkan tingkat keparahan reaksi hipersensitivitas terhadap obat dapat dinilai menurut kriteria dari pelaporan reaksi obat dari program sistem kesehatan dari Universitas Virginia, sebagai berikut⁴:

1. Ringan
Reaksi yang tidak memerlukan perawatan atau rawat inap di rumah sakit
2. Sedang
Reaksi yang membutuhkan perawatan dan/atau rawat inap setidaknya satu hari
3. Berat
Suatu reaksi yang berpotensi mengancam jiwa atau yang berkontribusi, dapat melumpuhkan secara permanen yang membutuhkan perawatan medis secara intensif (termasuk rawat inap yang lama), atau yang mengakibatkan anomali kongenital, kanker, atau overdosis.

Reaksi hipersensitivitas obat pada kulit bervariasi dalam pola morfologi dan distribusinya sesuai dengan pola asupan obat di daerah tersebut. Penelitian yang dilakukan sebelumnya di India Utara menunjukkan pola morfologi yang umum seperti erupsi makulopapular (34,6%), *fixed drug eruption* (30%), dan urtikaria (14%). Sebuah penelitian dari India Selatan menunjukkan *fixed drug eruption* (31,1%) dan erupsi makulopapular (12,2%). Tetapi penelitian yang dilakukan Ibaraj dkk di India tahun 2012 pada fasilitas kesehatan tersier menunjukkan reaksi hipersensitivitas obat pada kulit dapat dilihat pada Tabel 2 Manifestasi yang paling umum adalah urtikaria (32,2%), diikuti oleh *fixed drug eruption* (25,4%), erupsi akneiformis (13,6%), erupsi morbilliformis (6,8%), erupsi makulopapular (5,1%) dan angioedema (3,4%). Oleh karena itu, perbedaan dalam terjadinya reaksi hipersensitivitas obat pada kulit bervariasi, tergantung pada frekuensi asupan obat, genetik, penyakit yang terkait, dan dasar imunologi pasien⁴. Reaksi obat eksantematosa kulit paling sering timbul secara klinis sebagai erupsi makulopapular. Gambaran

klinisnya berupa makula eritematosa dan atau papula, yang didistribusikan secara simetris pada badan dan ekstremitas. Berbeda dengan reaksi obat merugikan yang berat seperti SSJ dan NET, erupsi makulopapular tidak dikaitkan dengan pengelupasan kulit. Namun, beberapa lesi kulit mungkin berkembang menjadi lesi bulosa. Pada erupsi makulopapular, mukosa tidak terlibat. Lesi eksantematosa menunjukkan distribusi simetris yang cukup khas, paling sering muncul pada ventral dan dorsal badan sebelum berkembang ke ekstremitas proksimal. Saat terpapar obat untuk pertama kalinya, erupsi kulit akan tertunda sampai setelah fase sensitisasi setidaknya lima hingga tujuh hari. Biasanya, lesi kulit timbul sekitar hari ke delapan sampai ke sepuluh setelah kontak pertama dengan agen sensitisasi. Pada pasien yang sebelumnya terpapar dan peka, paparan baru terhadap obat yang sama menghasilkan penampilan lesi kulit pertama dalam enam sampai dua belas jam. Jika lesi timbul dalam beberapa jam setelah asupan obat, lesi urtikaria seperti itu mungkin menjadi tanda pertama dari reaksi anafilaksis yang lebih berat dan harus hati-hati sebelum dosis berikutnya¹.

Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) atau *Baboon Syndrome*, termasuk dalam spektrum dermatitis kontak alergi sistemik. SDRIFE dideskripsikan sebagai eritema kulit ringan dan menyeluruh yang muncul di daerah intertriginosa, bokong dan paha bagian dalam menyerupai pantat babun setelah paparan oral terhadap alergen kontak seperti nikel, merkuri, dan obat-obatan tertentu. Lesi ini melibatkan reaksi alergi tipe IV yang terjadi dua sampai tiga hari setelah paparan awal terhadap obat atau alergen pada pasien yang peka, sementara pada pasien yang tidak peka reaksi terjadi setelah sembilan hingga sepuluh hari atau kadang-kadang hingga dua minggu setelah paparan awal. Meskipun berbagai manifestasi erupsi obat mirip, namun reaksi lain jarang mirip dengan intertrigo dan terbatas pada area spesifik, terlokalisir, terbatas tegas, seperti daerah intertriginosa dan SDRIFE dapat dengan mudah didiagnosis¹¹.

Makula dan plak eritematosa soliter atau terbatas, bulat dan atau oval dengan pusat kehitaman pada kulit dan atau membran mukosa adalah lesi yang paling umum ditemukan pada *Fixed Drug Eruption* (FDE). Walaupun jarang, lesi dapat berevolusi menjadi bulosa. Satu karakteristik patognomonik dari FDE adalah kembuhan lesi pada lokasi yang spesifik dengan setiap paparan baru terhadap agen penyebab. Biasanya, lesi timbul dalam 30 menit hingga 8 jam setelah terpapar. Timbulnya lesi FDE sering didahului dan atau disertai dengan rasa gatal atau terbakar. FDE biasanya sembuh setelah penghentian obat penyebab, meninggalkan daerah hiperpigmentasi terbatas di lokasi lesi yang teratasi. Meskipun manifestasi sistemik biasanya tidak ada pada kasus dengan lesi FDE soliter, lesi multipel sering dikaitkan dengan gejala sistemik termasuk malaise, demam tinggi, mual, dan artralgia¹.

Sindrom Stevens Johnson (SSJ) pertama kali dijelaskan oleh dua dokter di Amerika Serikat, Stevens dan

Tabel 1. Mekanisme Reaksi Hipersensitivitas⁹

Tipe Reaksi	Seluruh Obat, n(%)	OAINS, n(%)	β Laktam, n(%)	Non β Laktam, n(%)	Antikonvulsan, n(%)
Reaksi Tipe I (dimediasi IgE)	404(31,8)	92(17,8)	107(55,7)	49(43,4)	3(7,3)
Reaksi Tipe II (dimediasi antibodi)	5(0,4)	3(0,6)	0	0	0
Reaksi Tipe III (dimediasi kompleks imun)	12(0,9)	0	1(0,5)	2(1,8)	3(7,3)
Reaksi Tipe IV(dimediasi sel, reaksi tipe lambat)	233(18,3)	32(6,2)	57(29,7)	37(32,7)	25(61)
Reaksi sitotoksik (dimediasi sel)	7(0,6)	0	1(0,5)	3(2,7)	1(2,4)
Hipersensitivitas non alergi	492(38,7)	359(69,3)	13(6,8)	12(10,6)	8(19,5)
Reaksi farmakologis	81(6,4)	27(5,2)	8(4,2)	8(7,1)	1(2,4)
Reaksi psikofisiologi	16(1,3)	3(0,6)	2(1)	2(1,8)	0
Lain – lain	20(1,6)	2(0,4)	3(1,6)	0	0

Tabel 2. Manifestasi Klinis Reaksi Hipersensitivitas Obat pada Kulit⁴

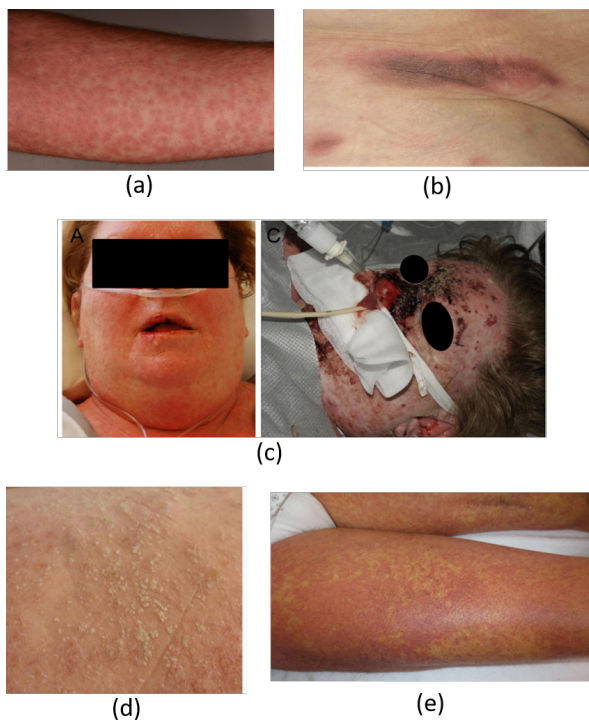
Lesi	Frekuensi	Persentase (%)
Erupsi Akneiformis	8	13,6
Angioedema	2	3,4
Diskoid Lupus Eritematosus	1	1,7
Iktiosis yang diinduksi Obat	1	1,7
Fixed Drug Eruption	15	25,4
Dermatitis Kontak Iritan	1	1,7
Dermatitis Likenoid	1	1,7
Erupsi Makulopapular	3	5,1
Erupsi Morbiliformis	4	6,8
Reaksi Fotosensitivitas	1	1,7
Pitiriasis Rosea	1	1,7
Striae diinduksi Steroid	1	1,7
Urtikaria	19	32,2
Total	59	100

Johnson. Pada tahun 1922, mereka mengamati sindrom mukokutan akut pada dua anak laki-laki, yang ditandai dengan konjungtivitis purulen, stomatitis berat dengan nekrosis mukosa yang luas, dan makula purpura. Kondisi ini dikenal sebagai SSJ dan diakui sebagai penyakit mukokutan yang parah dengan perjalanan yang lama dan berpotensi mematikan. Sebuah erupsi yang sebelumnya tidak dideskripsikan, menyerupai kulit yang melepuh disebut nekrolisis epidermal toksik (NET), pada tahun 1956 oleh dokter kulit Skotlandia Alan Lyell. Subklasifikasi SSJ atau NET diklasifikasikan berdasarkan *Body Surface Area (BSA)* atau luas area tubuh yang mengalami pengelupasan. Pada SSJ <10% BSA yang mengalami terkena, pada SSJ/NET *overlap* 10%-30% BSA yang terkena dan pada NET >30% BSA yang terkena. SSJ atau NET dapat bermanifestasi sebagai bercak eritematosus atau hiperpigmentasi lesi target atipikal, bula, erosi, dan ulkus. Bula biasanya menunjukkan tanda Nikolsky positif. Ciri khas dari SSJ atau NET adalah keterlibatan mukosa (terjadi dalam 80% kasus), dengan regio oral lebih sering terlibat dari pada mukosa okular, genital atau anal. Gejala sistemik, walaupun tidak selalu

terjadi, dapat mendahului temuan kulit dan membran mukosa satu sampai tiga hari. Gejalanya dapat berupa nyeri pada kulit, mata atau selaput lendir lainnya, sakit kepala, rinitis, malaise, sakit tenggorokan, batuk, dan mialgia¹².

Pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA) merupakan reaksi kulit yang berat dan biasanya terkait dengan obat, ditandai dengan pembentukan akut pustul dengan dasar eritema, demam, dan neutrofilia. Secara khas, manifestasi klinis pasien dengan PEGA adalah ruam akut dengan pustul berukuran miliar dengan dasar eritematosus dan edema, umumnya terjadi pada area lipatan (area aksila, inguinal, dan submamaria) dan menyebar dengan cepat (dalam beberapa jam pada badan dan kaki). Timbulnya reaksi setelah konsumsi obat biasanya terjadi dalam waktu 48 jam, dengan antibiotik memiliki median 24 jam. Keluhan dapat disertai rasa gatal atau kadang-kadang sensasi terbakar. Keterlibatan mukosa, terutama secara oral dilaporkan pada sekitar 20-25% kasus. Tanda-tanda peradangan sistemik pada fase akut penyakit ini termasuk demam (>38°C), leukositosis (>10.000/mL), peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP), dan sebagian besar peningkatan kadar neutrofil (>7000/mL). Selain manifestasi PEGA yang normal, beberapa varian atipikal dan sindrom yang tumpang tindih telah dilaporkan misalnya tumpang tindih PEGA dan DRESS atau NET, serta kasus PEGA dengan lesi targetoid¹³.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) adalah reaksi khas dan berat terhadap obat yang ditandai dengan periode latensi yang lama. Terdapat berbagai manifestasi klinis, biasanya demam, ruam, limfadenopati, eosinofilia, dan berbagai gejala sistemik ringan hingga berat. Manifestasi klinis tidak langsung timbul, biasanya terjadi dalam dua hingga delapan minggu setelah pemberian obat pemicu. Gambaran umum terdiri dari demam, ruam, temuan hematologi (eosinofilia, leukositosis) dan tes fungsi hati abnormal, yang dapat meniru virus hepatitis. Manifestasi kulit biasanya terdiri dari urtikaria, erupsi makulopapular, dan dalam beberapa kasus, vesikel, bula, pustula, purpura, lesi target, edema wajah dan eritroderma. Keterlibatan



Gambar 1. (a) Erupsi Makulopapular, (b) *Fixed Drug Eruption* (FDE) (c) Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) (d) Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut (PEGA), (e) *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) (dikutip dari aslinya sesuai kepustakaan nomor 1)

organ visera (hepatitis, pneumonitis, miokarditis, perikarditis, nefritis, dan kolitis) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada sindrom ini. Banyak kasus dikaitkan dengan leukositosis dengan eosinofilia (90%) dan atau mononukleosis (40%)¹⁴. Meskipun patomekanisme bentuk ringan dan berat dari erupsi obat masih belum sepenuhnya dipahami, kemajuan besar dalam bidang kedokteran dibuat dalam beberapa tahun terakhir. Perbaikan berkisar dari klasifikasi klinis yang sangat penting untuk pemahaman yang lebih baik tentang reaksi hipersensitivitas obat pada kulit hingga identifikasi kerentanan genetik terhadap obat-obatan tertentu dan akibatnya penerapan langkah-langkah penyaringan genetik pencegahan pertama untuk kelompok pasien dan kelas obat tertentu. Berikut beberapa patofisiologi terjadinya reaksi hipersensitivitas obat pada kulit¹

1. Erupsi makulopapular yang diinduksi obat

Eksantema yang diinduksi obat sering disebut sebagai reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh reaksi imunologis, walaupun mekanisme yang terjadi hanya ditemukan pada beberapa kasus. Mekanisme patofisiologis yang mendasarinya bermacam-macam. Menurut Coombs dan Gell, pada banyak kasus pada reaksi imunologi hipersensitivitas tipe IV merupakan patomekanisme yang mendasari. Baru-baru ini, subklasifikasi dari reaksi hipersensitivitas tipe IV menjadi reaksi hipersensitivitas tipe IVa ke IVd telah diusulkan.

2. Sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epider-

mal toksik: suatu penyakit kulit yang parah akibat reaksi obat

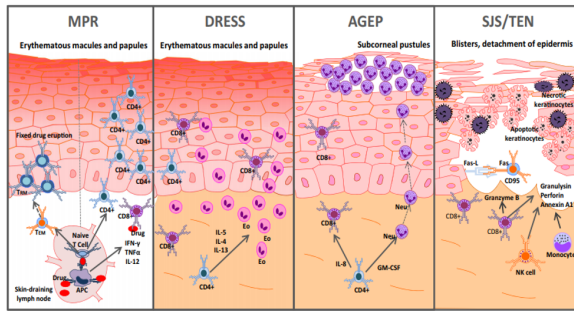
Sampai saat ini, patomekanisme molekuler dan seluler yang tepat mengarah pada SSJ dan NET hanya sebagian dimengerti. Patofisiologi diperantarai oleh respon imun terhadap kompleks jaringan obat antigenik. Saat ini, ada tiga konsep berbeda yang berkaitan dengan pembentukan kompleks antigenik: i) pengikatan kovalen obat dengan peptida seluler (konsep hapten/pro-hapten; ii) interaksi obat yang non-kovalen, langsung dengan allotipe MHC I tertentu (konsep p-i); dan iii) presentasi dari repertoar yang diubah oleh interaksi langsung obat-interaksi MHC I (konsep peptida yang diubah). Menurut konsep-konsep ini, agen farmakologis alergi akan langsung mengikat molekul HLA tertentu dan/atau sel T reseptor tanpa diproses terlebih dahulu oleh *antigen-presenting cell* (APC). Menurut konsep-konsep ini, agen farmakologis alergi akan langsung berikatan dengan molekul HLA spesifik dan/atau reseptor sel T tanpa diproses terlebih dahulu oleh APC.

3. Pustulosis eksantematosa generalisata akut

Sejauh ini, sebagian besar patofisiologi tidak jelas. Proses neutrofilik dapat diatur oleh sel T yang melepaskan CXCL8 (IL-8) atau IL-17. Temuan terbaru menjelaskan adanya keterlibatan IL-36. Kerusakan pada IL36Ra dikaitkan dengan bentuk psoriasis pustular. Selanjutnya, pada penelitian kohort yang dilakukan oleh Navarini et al. menunjukkan bahwa pada 96 pasien yang mengalami AGEF, 4 mengalami mutasi pada gen yang mengkode IL-36. Mutasi pada IL36RN dapat menyebabkan pensinyalan IL-36 yang tidak terkendali dan peningkatan produksi IL-6, IL-8, dan IL-1 yang mendorong infiltrasi neutrofilik dari karakteristik kulit akibat erupsi pustular. Dalam kasus yang jarang terjadi, bentuk AGEF yang terlokalisasi dapat terjadi.

4. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

Sejauh ini, patogenesisnya belum sepenuhnya diklarifikasi. Sudah lama diketahui bahwa sel T teraktivasi memainkan peran penting. Mekanisme patofisiologis kedua melibatkan reaktivasi virus. Penelitian yang dilakukan dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa manifestasi sistemik terkait dengan reaktivasi human herpes virus (HHV) dan untuk menjaga respon imun terhadap virus. Di Jepang, sindrom ini dikenal sebagai sindrom hipersensitivitas akibat obat atau DIHS. Penelitian lebih lanjut telah menunjukkan bahwa reaktivasi virus herpes lain, yaitu EBV, CMV, dan HHV-7 dikaitkan dengan manifestasi sistemik dan kekambuhan.



Gambar 2. Patofisiologi Reaksi Hipersensitivitas Obat pada Kulit (dikutip dari aslinya sesuai kepastakaan nomor 1)

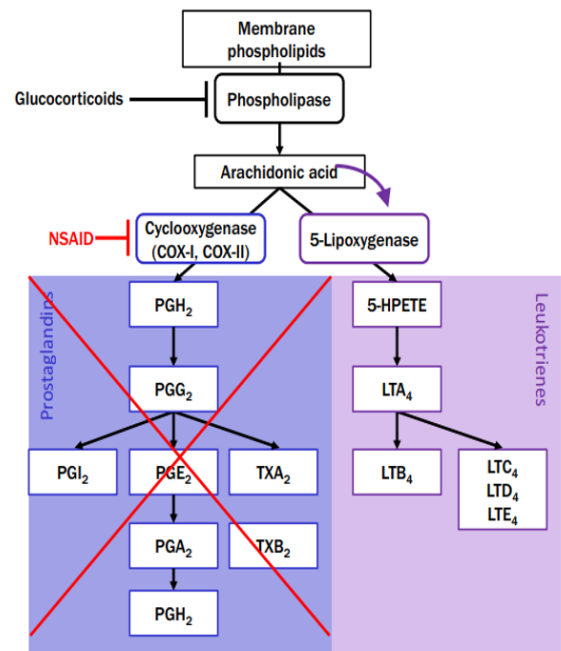
4. Hubungan OAINS dengan Reaksi Hipersensitivitas Obat pada Kulit

Pada reaksi hipersensitivitas terhadap OAINS terdapat beberapa gejala klinis. Klasifikasi reaksi hipersensitivitas terhadap OAINS²

1. Reaksi hipersensitivitas terhadap OAINS yang dimediasi secara non imunologis (reaksi silang)
 - a. *Non Steroid Inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease (NERD)* atau penyakit pernafasan yang dieksaserbasi oleh OAINS
 - b. *Non Steroid Inflammatory Drug Exacerbated Cutaneous Disease (NECD)* atau penyakit kulit yang dieksaserbasi OAINS
 - c. *Non Steroid Inflammatory Drug Induced Urticaria/Angioedema (NIUA)* atau urtikaria/angioedema diinduksi OAINS
2. Reaksi hipersensitivitas terhadap OAINS yang dimediasi secara imunologis (non reaksi silang)
 - a. *Single Non Steroid Inflammatory Drug Induced Urticaria/Angioedema or Anaphylaxis (SNIUAA)* atau urtikaria/angioedema atau anafilaksis yang diinduksi OAINS Tunggal
 - b. *Single Non Steroid Inflammatory Drug Induced Delayed HS Reaction* atau Reaksi hipersensitivitas yang diinduksi OAINS tunggal

Tipe reaksi silang yang dimediasi secara non imunologis (disebabkan penghambatan enzim COX-1) merupakan reaksi yang disebabkan oleh lebih dari satu inhibitor COX-1 yang tidak berhubungan secara kimia. Tipe non reaksi silang yang dimediasi secara imunologis (disebabkan oleh jalur IgE atau sel T) adalah reaksi yang disebabkan oleh obat hanya dari kelompok yang berhubungan secara kimiawi dan bermanifestasi sebagai urtikaria, angioedema, dan atau anafilaksis. Klasifikasi sebagai reaksi silang atau non reaksi silang dapat dilakukan dengan tes provokasi dengan obat atau *Drug Provocation Test (DPT)*¹⁵.

Salah satu mekanisme OAINS adalah menghambat siklooksigenase (COX) dengan menghalangi pemben-



Gambar 3. Mekanisme Kerja OAINS (dikutip dari aslinya sesuai kepastakaan nomor 7)

tukan prostaglandin E2 dan berpindah ke jalur lipooksigenase 5. Ada dua isoform COX yaitu COX-1 yang diekspresikan secara konstitutif dan terlibat dalam mekanisme homeostasis dan COX-2 yang menginduksi dan memediasi peradangan. Efek terapeutik dari OAINS terutama terkait dengan kemampuan obat ini untuk menghambat COX-2 sedangkan beberapa efek samping yang paling sering dapat disebabkan oleh penghambatan COX-1².

Golongan OAINS bekerja pada metabolisme asam arakidonat sehingga mempengaruhi keseimbangan antara leukotrien dan prostaglandin dengan menghambat produksi prostanoide. Mekanisme definitif hipersensitivitas OAINS belum jelas, tetapi kemungkinan bahwa blokade COX yang diinduksi OAINS menghasilkan produksi prostaglandin E2 yang berlebihan pada individu yang terpengaruh. Asam asetilsalisilat adalah yang paling dikenal, terkuat, dan satu-satunya inhibitor COX-1 yang ireversibel⁷.

Telah diperdebatkan apakah pola konsumsi OAINS tercermin dalam prevalensi reaksi hipersensitivitas. Sebuah studi retrospektif oleh Dona dkk yang melibatkan 659 pasien dengan hipersensitivitas OAINS menunjukkan bahwa reaksi hipersensitivitas yang disebabkan oleh OAINS mengalami perubahan selama tiga dekade. Antara 1980-1990 pirazolon dan aspirin adalah obat yang paling sering terlibat dalam reaksi. Pada periode 1991-2000, aspirin adalah yang paling sering menyebabkan reaksi hipersensitivitas dan reaksi akibat pirazolon menurun. Antara tahun 2001-2010 konsumsi turunan asam propionat seperti ibuprofen meningkat secara dramatis dan menjadi penyebab hipersensitivitas OAINS yang paling sering diikuti oleh aspirin. Caimmi dkk menyelidiki 980 pasien antara tahun 1998 dan 2008 yang dirujuk dengan hipersensitivitas OAINS. OAINS yang paling

umum terlibat dalam rujukan adalah aspirin (39%) dan ibuprofen (15%). Para pasien dalam kohort di penelitian ini diperiksa dari tahun 2002 hingga 2011. Tabel 3 menunjukkan bahwa aspirin (40%), ibuprofen (32%) dan diklofenak (13%) adalah tiga penyebab paling sering diduga sebagai penyebab reaksi hipersensitivitas. Tidak ada pasien yang memiliki riwayat reaksi terhadap pirazolon. Sebuah penelitian nasional Denmark yang menyelidiki pola penggunaan OAINS pada 4,6 juta orang antara tahun 1997 dan 2005, mendukung bahwa ada hubungan antara pola konsumsi golongan OAINS dan jumlah reaksi hipersensitivitas. Studi ini menyelidiki jumlah resep yang diklaim untuk OAINS (selain aspirin). Ibuprofen dan diklofenak sejauh ini adalah dua OAINS yang paling sering digunakan di Denmark. Hampir tidak ada pirazolon yang digunakan untuk menjelaskan kurangnya rujukan yang memberatkan obat-obatan ini¹⁶.

Tabel 3. OAINS yang Menyebabkan Reaksi Hipersensitivitas¹⁶

		Pasien n=149(%)
Golongan OAINS	Asam Asetilsalisilat	59(40)
	Ibuprofen	48(32)
	Diklofenak	20(13)
	OAINS Multipel	18(12)
	Naproxen	2(1,5)
	Beberapa Macam OAINS	2(1,5)

5. Penatalaksanaan

Identifikasi dan penghentian obat penyebabnya dengan cepat adalah tindakan terapi yang paling penting. Tergantungan pada sifat dan intensitas tanda dan gejala, kortikosteroid topikal dan antihistamin sistemik untuk menghilangkan gejala, terutama kontrol gatal, dapat membantu. Dalam kasus yang parah, pengobatan dengan kortikosteroid sistemik dapat digunakan dalam waktu singkat. Penelitian yang dilakukan di Negara Amerika Latin mengenai terapi reaksi hipersensitivitas terhadap obat dapat dilihat pada Tabel 4. Enam puluh dua persen dari reaksi dirawat di gawat darurat, 21% oleh ahli alergi, 5,8% oleh dokter umum, 5,4% diobati sendiri, dan 5,5% tidak mendapat obat. Kortikosteroid dan antihistamin adalah obat yang paling sering diberikan (47,1%). Hanya 22,8% dari 237 reaksi anafilaksis yang dimasukkan diobati secara akut dengan epinefrin. Menariknya, ketika ada keterlibatan kardiovaskular, angka ini meningkat menjadi 40,9%⁴.

6. Kesimpulan

Obat AINS adalah golongan obat kedua yang menjadi penyebab reaksi hipersensitivitas pada kulit, namun

Tabel 4. Terapi Reaksi Hipersensitivitas Obat pada Kulit⁴

Derajat	AH, n(%)	Steroid, n(%)	AH dan steroid, n(%)	Epinefrin, n(%)
Ringan	217(25)	113(13)	94(10,8)	2(0,2)
Sedang	285(32,8)	231(26,6)	189(21,8)	11(1,3)
Berat	142(16,4)	138(15,9)	126(14,5)	61(7)
Total	644(74,2)	482(55,5)	409(47,1)	74(8,5)

menurut penelitian terbaru OAINS telah meningkat menjadi penyebab paling umum terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit. OAINS dapat menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit karena OAINS bekerja pada metabolisme asam arakidonat, sehingga mempengaruhi keseimbangan antara leukotrien dan prostaglandin dengan menghambat produksi prostano-id. Mekanisme definitif hipersensitivitas OAINS belum jelas, tetapi kemungkinan bahwa blokade COX yang diinduksi OAINS menghasilkan produksi prostaglandin E2 yang berlebihan pada individu yang terpengaruh. Menurut beberapa penelitian, aspirin adalah golongan OAINS yang paling sering menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas pada kulit, namun di Indonesia parasetamol diduga sebagai obat yang paling sering menyebabkan terjadinya erupsi obat. Manifestasi klinis reaksi hipersensitivitas yang paling sering timbul akibat OAINS adalah erupsi makulopapular yang merupakan reaksi yang bersifat ringan, namun tidak jarang OAINS dapat menyebabkan terjadinya reaksi yang bersifat berat seperti SSJ dan NET.

Daftar Pustaka

1. Hoetzenecker W, Nægeli M, Mehra E, Jensen A, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. In: Seminars in immunopathology. vol. 38. Springer; 2016. p. 75–86.
2. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy*. 2015;70(11):1461–1467.
3. Gomes ER, Geraldes L, Gaspar n, Malheiro D, Cadinha S, Abreu C, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2016;171(3-4):269–275.
4. Inbaraj S, Muniappan M, Muthiah N, Arul Amutha GJI, et al. Pharmacovigilance of the cutaneous drug reactions in outpatients of dermatology department at a tertiary care hospital. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2012;6(10):1688.
5. Sukandar EY, Hartini S, Rizkita P. Penyakit Kulit Terinduksi Obat pada Pasien di Bagian Penyakit

- Kulit di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 2013;38(1):11–18.
6. Anggarini DR, Prakoeswa CRS. Penatalaksanaan Pasien Erupsi Obat di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya: Studi Retrospektif. *Periodical of Dermatology and Venereology*. 2015;27(1):1–1. Available from: <https://www.e-jurnal.com/2018/03/penatalaksanaan-pasien-erupsi-obat-di.html>.
 7. Wohrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo Journal International*. 2018 Jun;27(4):114–121. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0064-0>.
 8. R J, Bedwal A, Rajarathna K. Cutaneous adverse drug reactions from a teaching hospital in Bengaluru: An observational study to determine the spectrum and outcome. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2017;p. 1.
 9. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensinas LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(3):282–289.
 10. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic Drug Hypersensitivity Reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012;159(4):327–345.
 11. B R, K SK, Rohini PM, V P. Case report-baboon syndrome with paracetamol. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2018;7(10):2061.
 12. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Advances in Therapy*. 2017;34(6):1235–1244.
 13. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(8):1214.
 14. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013 Jun;6(6). Available from: <https://jcadonline.com/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress-syndrome/>.
 15. Guvenir H, Misirlioglu ED, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2015 Jan;36(5):386–393.
 16. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clinical and Translational Allergy*. 2015;5(1):10.