
Gambaran Klinis *Fixed Drug Eruption* pada Anak di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Afaf Susilawati, Arwin AP. Akib, Hindra Irawan Satari

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Erupsi obat pada kulit merupakan manifestasi terbanyak dari reaksi simpang obat. *Fixed drug eruption* (FDE) merupakan salah satu erupsi obat pada kulit yang sering ditemukan, tetapi angka prevalensinya sangat bervariasi. Walaupun gejala yang timbul bukan merupakan gejala yang fatal, FDE bisa menimbulkan masalah kosmetik yang berlangsung kronik. Gejala yang ringan dan ketidaktahuan dokter menyebabkan kasus FDE tidak banyak dilaporkan.

Tujuan. Mengetahui proporsi FDE dibandingkan alergi obat yang bermanifestasi di kulit lainnya, serta profil pasien FDE yang meliputi profil usia, jenis kelamin, atopi, manifestasi klinis, predileksi lesi, dan obat yang terkait.

Metode. Penelitian deskriptif dengan mengambil data rekam medik di RS. Cipto Mangunkusumo selama sepuluh tahun (Januari 2000–Desember 2009). Subjek diambil berdasarkan keterangan kode diagnosis alergi obat. Subjek dengan diagnosis FDE diambil data-data demografis, klinis, dan riwayat penggunaan obat sebelum munculnya gejala klinis FDE.

Hasil. Dari 142 subjek dengan alergi obat, 96 didapatkan rekam medis yang lengkap. Diagnosis FDE terdapat pada 56 subjek. Proporsi yang sama didapatkan antara laki-laki dan perempuan dengan kelompok usia terbanyak pada usia di atas 5 tahun. Riwayat atopi didapatkan pada 32% subjek. Semua subjek menunjukkan awitan kurang dari 24 jam. Manifestasi klinis yang muncul berupa lesi hiperpigmentasi, lesi lebih dari satu di daerah wajah, bibir, ekstremitas atas, ekstremitas bawah, genitalia, dan badan. Terdapat 5 subjek dengan lesi berbentuk bula, dan 8 subjek dengan erosi kulit. Satu subjek harus dilakukan sistostomi karena nekrosis di mukosa penis. Kotrimoksazol merupakan obat tersering terkait dengan FDE selain parasetamol, amoksisilin, tetrasiklin, dimenhidrinat.

Kesimpulan. Proporsi FDE ditemukan 58% dengan umur terbanyak di atas 5 tahun, dan perbandingan yang sama antara lelaki dan perempuan. Lesi hiperpigmentasi merupakan bentuk kelainan kulit yang paling sering ditemukan dan muncul paling sering di bibir. Kotrimoksazol merupakan obat tersering yang dikaitkan dengan FDE. **Sari Pediatri** 2014;15(5):269-73.

Kata kunci: *fixed drug eruption*, demografis, anak

Alamat korespondensi:

Dr. Afaf Susilawati, Sp.A. RSUD Koja, Jl. Deli No. 4, Jakarta Utara. Telp. (021) 4732273, (021) 4352401. E-mail: afaf_susilawati@idai.or.id

World Health Organization (WHO) mendefinisikan reaksi simpang obat sebagai reaksi yang membahayakan, dan tidak diinginkan yang terjadi pada

penggunaan obat dalam dosis profilaksis, diagnosis, dan terapi.¹ Bentuk reaksi simpang obat yang paling sering ditemukan adalah yang bermanifestasi pada kulit. Manifestasi alergi obat pada anak bervariasi mulai dari ringan seperti eksantematosa (erupsi makulopapular atau morbiliformis) sampai pada yang jarang dan mengancam nyawa seperti Sindrom Steven Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET). Lima bentuk manifestasi klinis obat pada kulit yang paling sering muncul pada anak, yaitu erupsi eksantematosa, *fixed drug eruption* (FDE), urtikaria, *serum sickness-like reaction* (SSLR), dan reaksi fotosensitivitas. Dua puluh dua persen dari bentuk manifestasi reaksi simpang obat pada kulit adalah jenis FDE. Sekitar 10% FDE terjadi pada anak dengan usia termuda pada bayi usia 3 bulan.²⁻⁴

Fixed drug eruption merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan lesi pada kulit dengan batas yang jelas, bentuk oval, soliter, atau multipel, warna merah sampai coklat. Lesi umumnya muncul 30 menit sampai 8 jam setelah penggunaan obat. Ciri khas FDE adalah lesi akan muncul di tempat yang sama jika pasien kembali terpapar dengan obat yang diduga sebagai penyebab FDE. Munculnya lesi pada kulit juga sering disertai dengan sensasi rasa seperti terbakar.

Data Divisi Alergi dan Imunologi Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI- RSCM menunjukkan selama tahun 1999-2001 alergi obat yang terbanyak pada anak usia di bawah 14 tahun adalah FDE 46%, eksantema 5%, dan urtikaria 21%. *Fixed drug eruption* sering tidak dapat didiagnosis oleh sebagian besar dokter karena manifestasi klinis yang sangat bervariasi. *Fixed drug eruption* dapat muncul dengan gejala yang ringan seperti lesi hiperpigmentosa yang segera hilang jika obat penyebab dihentikan sampai gejala yang menyerupai SSJ dan NET. Reaksi inflamasi pada kulit akibat FDE dapat berlangsung kronik hingga beberapa tahun. Sebagian besar gejala klinis pada FDE bersifat ringan tetapi dapat berlangsung dalam waktu lama. Gejala yang fatal dapat muncul menyerupai SSJ dan NET.¹⁻⁴

Metode

Penelitian deskriptif retrospektif untuk memperoleh profil pasien FDE di RSCM. Penelitian dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran

Universitas Indonesia (FKUI)-RSCM selama bulan Juli 2011.

Populasi terjangkau adalah semua anak dengan diagnosis FDE baik rawat jalan maupun rawat inap di Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Departemen Kulit dan Kelamin FKUI-RSCM sejak 2000-2009. Sampel penelitian adalah semua pasien FDE. Kriteria inklusi adalah semua pasien anak dengan diagnosis FDE di RSCM, dengan kriteria eksklusi yaitu catatan medik tidak lengkap. Diagnosis *fixed drug eruption* pada penelitian ini diambil dari kasus yang sudah terdiagnosis sebagai FDE dari rekam medik. Diagnosis FDE dibuat secara klinis berdasarkan reaksi yang muncul sebagai lesi kulit yang muncul dengan atau tanpa gejala sistemik, muncul dengan pola gejala yang sama setelah terpapar suatu obat.

Hasil

Berdasarkan data rekam medik selama Januari 2000-Desember 2009 terdapat 142 pasien yang didiagnosis alergi obat yang datang berobat ke Poliklinik Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Poliklinik Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Pada saat pencarian data digunakan kode berdasarkan *International Classification of Disease* (ICD) antara lain *dermatitis due to substance taken* (L.27), *drug allergy* (995.27), *urticaria* (708), *rash and other specific skin eruption* (782.1). Diagnosis *fixed drug eruption* tidak tercantum jelas dalam ICD. Data rekam medik yang berhasil ditemukan berjumlah 96 dari 142 data dengan diagnosis FDE 56 kasus (Tabel 1).

Tabel 2 menunjukkan sebaran data karakteristik subjek penelitian. Rasio anak lelaki sebanding dengan

Tabel 1 Proporsi *fixed drug eruption* di antara erupsi obat pada kulit lainnya

Diagnosis	Jumlah	Persentase (%)
FDE	56	58
Selain FDE		
Urtikaria	12	
Eksantema	15	42
Eritema multiforme	10	
<i>Serum sickness-like reaction</i> (SSLR)	1	
Fotodermatitis	2	
Jumlah	96	100

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian (n=56)

Karakteristik	Jumlah	(%)
Jenis kelamin		
Lelaki	28	50
Perempuan	28	50
Kelompok usia (bulan)		
<12	0	0
12-60	14	25,4
>60	42	74,6
Asal pasien		
Rawat jalan	54	96,4
Ruang rawat	2	3,6
Riwayat atopi		
Ya	18	32
Tidak	38	68

anak perempuan. Subyek termuda berusia 1 tahun dan tertua 17 tahun. Sebaran terbesar berada pada usia lebih dari lima tahun. Hampir sebagian besar subyek berasal dari rawat jalan, hanya ada dua pasien yang berasal dari ruang rawat.

Semua pasien dengan diagnosis FDE mengeluhkan timbul gejala klinis FDE kurang dari 24 jam setelah

Tabel 3 Manifestasi klinis *fixed drug eruption*

Kelainan kulit	Jumlah subjek
Hiperpigmentasi	56
Bula	5
Erosi dan fisura	8
Nekrosis	1
Lesi multipel	35
Lesi tunggal	
Wajah	5
Bibir	13
Genitalia	2
Badan	1
Lamanya kelainan kulit (tahun)	
<1	26
1-2	7
2-3	5
3-4	1
4-5	1
>5	1

terpapar dengan obat.

Semua pasien dengan diagnosis FDE menunjukkan lesi hiperpigmentasi dengan ukuran makula, papul tunggal, atau multipel. Lima subjek dengan lesi kulit

Tabel 4. Sebaran obat penyebab dan area distribusi lesi

Obat penyebab	Distribusi lesi kulit						
	Genitalia	Bibir	Wajah	Badan	Ekstremitas	Tangan	Kaki
Dimenhidrinat		2		2	2	1	
Kataflam, obat cina	1						
Kotrimoksazol dan parasetamol	3	8	3	8	6		
Kotrimoksazol		7		2	2		
Kotrimoksazol, metoklopramid, parasetamol		1		2	1		
Kotrimoksazol, metampiron, parasetamol		1		1			
Kotrimoksazol, parasetamol, dekstrometorfan, Luminal		1			1		
Amoksisilin		1	1				
Amoksisilin, parasetamol			1	1	1		
Amoksisilin, parasetamol, CTM, loperamid		1					1
Amoksisilin, parasetamol, efedrin, CTM			2	1	1		
Amoksisilin, parasetamol, CTM		1					
Amoksisilin, CTM				1	1		
Parasetamol		1	2	3			
Parasetamol, efedrin, CTM		1	2	2			
Parasetamol, CTM, glyseril guaikolat			1				
Tetrasiklin		1	1	1			
Vitamin C		1		1	1		
Metampiron, siprofloksasin			1	1			
Antasida,		2		2	2		
Nimesulid		1					
Multivitamin mengandung minyak ikan			1	1			

tambahan berbentuk bula, dan 8 subjek dengan lesi kulit tambahan berupa fisura dan erosi. Empat dari 5 subjek dengan lesi kulit bentuk bula mengeluhkan gejala FDE lebih dari tiga kali dalam kurun waktu 4 bulan sampai 3 tahun. Satu pasien dengan FDE disertai nekrosis di glans penis sehingga harus dilakukan sistostomi.

Gejala lokal yang dikeluhkan antara lain gatal, perih, dan rasa seperti terbakar. Semua pasien tidak menunjukkan gejala sistemik seperti demam, muntah, dan lain lain. Semua kasus FDE terkait dengan penggunaan obat oral. Gejala FDE pada subjek bervariasi antara keluhan pertama atau berulang dalam 6 tahun

Rentang waktu subjek menderita FDE antara satu minggu sampai sembilan tahun. Duapuluh enam subjek dengan keluhan FDE sejak 1 tahun. Mayoritas subjek menderita FDE berulang antara 2-5 kali dengan satu orang subjek dengan lesi kulit hiperpigmentasi di sudut bibir yang tidak pernah hilang selama sembilan tahun.

Kotrimoksasol merupakan obat tersering yang dikaitkan dengan FDE, dengan predileksi tersering pada badan dan genitalia. Amoksisilin, tetrasiklin, dan siprofloksasin merupakan antibiotik selain kotrimoksasol yang terkait dengan FDE. Hampir semua pasien memiliki lesi pada lebih dari satu tempat. Enampuluh satu persen subyek mengkonsumsi obat lebih dari satu macam dan tidak dilakukan uji provokasi sehingga tidak dapat diketahui secara pasti obat penyebab timbulnya FDE pada subyek penelitian.

Pembahasan

Alergi obat pada anak lebih jarang terjadi dibandingkan orang dewasa, tetapi sering menimbulkan masalah karena mirip dengan gejala alergi oleh penyebab lain yang sering terjadi misalnya alergi makanan. Angka kejadian pada anak dan bayi jauh lebih rendah dibandingkan dewasa dan akan meningkat dengan bertambahnya usia. Pada penelitian kami, *fixed drug eruption* merupakan erupsi obat yang paling sering ditemukan pada anak, yaitu 56 dari 96 kasus alergi obat. Pada penelitian sebelumnya di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, didapatkan FDE pada 11 dari 65 pasien dengan diagnosis alergi obat. David dkk⁶ mendapatkan FDE sebagai erupsi obat yang paling

sering ditemukan dibandingkan dengan jenis lain, diikuti dengan erupsi makulopapular.

Erupsi obat lebih jarang terjadi pada anak. Pada penelitian kami, frekuensi kejadian pada anak antara umur 1 sampai 5 tahun (25,7%). Angka tersebut lebih kecil dibandingkan dengan angka kejadian pada golongan umur lebih dari lima tahun. Sharma dkk⁷ dalam penelitiannya dari 300 pasien dengan erupsi obat, 16,6% berumur antara 0-18 tahun dengan 11 pasien (dari 50) pasien didiagnosis FDE. Hampir semua penelitian yang dipublikasi mengenai alergi obat pada anak menunjukkan angka kejadian yang terkecil pada usia di bawah satu tahun, dan semakin besar dengan bertambahnya umur. Keadaan ini mungkin disebabkan kemungkinan terpapar obat lebih kecil pada anak yang lebih kecil. Angka kejadian FDE yang bervariasi tergantung dari beberapa faktor, antara lain *underdiagnosis*, keinginan pasien untuk mengetahui obat penyebab, gejala yang timbul dalam kategori ringan sehingga pasien tidak datang ke dokter.⁵⁻⁹

Pada penelitian Mahboob dkk⁸ perempuan lebih banyak daripada lelaki. Pada penelitian ini perbandingan pasien FDE hampir sama antara laki-laki dan perempuan. Hal tersebut sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan jenis kelamin tidak memegang peran terhadap timbulnya alergi obat. Hal yang berbeda ditemukan oleh Sharma dkk dalam penelitiannya mengenai erupsi obat secara keseluruhan pada anak laki-laki lebih banyak dibanding perempuan dengan angka 2:1.⁵⁻⁹

Semua pasien dengan diagnosis FDE menunjukkan lesi hiperpigmentasi dengan ukuran makula atau papul tunggal atau multipel. Ada beberapa dalam bentuk bullae. Pada penelitian ini lesi kulit sebagian besar ditemukan lebih dari satu tempat. Pada kasus FDE ketika lesi kulit hanya timbul di satu tempat, paling sering timbul di bibir, wajah, dan genitalia. Satu pasien dengan FDE disertai nekrosis di glans penis sehingga harus dilakukan sistostomi. Tidak ada pasien yang menunjukkan gejala sistemik seperti demam, muntah, dan lain lain. Sebagian besar subyek mengeluh gejala gatal. Hampir semua penelitian yang ada mengemukakan gejala klinis yang serupa. Penelitian Mahboob dkk⁸ menemukan 51% pasien FDE memiliki 1-5 lesi dan sisanya 5-100 buah lesi, dengan ukuran setiap lesi bervariasi antara 0,5-5 cm. Penelitian yang dilakukan oleh Segal dkk² dan Nussinovitch dkk¹⁰ menemukan bibir sebagai

lokasi FDE tersering. Beberapa penelitian lain juga mengungkapkan hasil serupa.⁵⁻⁹

Lesi FDE dapat timbul 30 menit sampai delapan jam setelah menggunakan obat, dengan rerata *onset* dua jam. Pada penelitian kami lesi muncul kurang dari 24 jam setelah penggunaan obat tersangka penyebabnya. Kami tidak membuat *onset* munculnya FDE lebih spesifik lagi karena kesulitan dalam menggali data.

Mahboob dkk⁸ dalam penelitiannya menyebutkan kotrimoksasol sebagai penyebab tersering FDE, diikuti tetrasiklin, metamizol, fenilbutazon, parasetamol, asam salisilat, asam mefenamat, dan metronidazol. Sharma dkk⁷ juga mendapatkan kotrimoksasol sebagai penyebab tersering, diikuti oleh antalgin, tetrasiklin, metronidazol, dan karbamazepin. Dari beberapa penelitian tersebut, antibiotik masih merupakan penyebab tersering FDE pada anak. Hal tersebut mencerminkan masih tingginya penggunaan obat golongan antibiotik pada anak. Thankappan dkk¹¹ melakukan uji provokasi pada 113 pasien FDE mendapatkan kotrimoksasol (36,3%) sebagai obat penyebab tersering diikuti oleh tetrasiklin, sedangkan asetaminofen 12,5% kasus. Kotrimoksasol menyebabkan lesi di bibir dan area genital, tetrasiklin berhubungan dengan lesi kulit di glans penis, sedangkan pada perempuan di daerah telapak tangan dan jari. Asetaminofen menimbulkan sebagian besar lesi di badan dan sedikit di bibir.⁵

Kesimpulan

Proporsi pasien FDE didapatkan 58% dari seluruh pasien anak dengan diagnosis alergi obat, paling banyak ditemukan pada anak golongan umur lebih dari lima tahun dengan proporsi yang sama antara lelaki dan perempuan. Lesi hiperpigmentasi merupakan manifestasi klinis tersering yang ditemukan pada seluruh pasien FDE. Kotrimoksasol merupakan obat

penyebab tersering kasus FDE pada anak dengan predileksi tersering di bibir.

Daftar pustaka

1. Akib AAP, Takumansang DS, Sumadiono, Satria CD. Alergi obat. Dalam: Akib AAP, Munasir Z, Kurniati N, penyunting. Buku ajar alergi-imunologi anak. Jakarta: Balai penerbit IDAI; 2007. h. 1505-17.
2. Segal AR, Doherty KM, Legott J, Ziolf B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:1082-96.
3. Roujeou DC, Fuhlbrigge RC. Drug eruptions in children. *Curr Probl Dermatol* 2002;14:147-82.
4. Morelli JG, Tay YK, Rpgers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children clinical and laboratory observations. *J Pediatr* 1999;134:365-9.
5. Pardede SO. Gambaran klinis alergi obat pada anak di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM: Tesis. Jakarta: Universitas Indonesia, 1993.
6. David L, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over 10-year period. *Pediatrics* 2006;118:555-62.
7. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India. *Pediatric Dermatol* 1995;12:178-83.
8. Mahboob A, Haroon TS. Drug causing fixed drug eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:833-8.
9. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
10. Nussinovitch M, Prais D, Ben AD, Volovitz B. Fixed drug eruption in the genital area in 15 boys. *Pediatr Dermatol* 2002;19:16-9.
11. Thankappan TP, Zachariah J. Drug specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1991;30:867-71.