

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Tata Laksana Terintegrasi Sindrom Stevens-Johnson (SJS) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

Dennely Yulisa, Sri Linuwih Menaldi

Rumah Sakit Mitra Keluarga Kelapa Gading, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan reaksi mukokutan akut yang mengancam nyawa, dengan karakteristik nekrosis epidermis luas dan terlepasnya epidermis. Insiden SSJ di Jepang adalah 2,3 kasus/100.000 penduduk/tahun. Tingkat mortalitas SSJ-NET di Saudi Arabia adalah 1 dari 10 kasus (10%). Penyebab SSJ-NET dapat terkait obat-obatan, idiopatik, infeksi, setelah transplantasi sumsum tulang, imunisasi, radioterapi, ataupun terkait genetik. Patogenesis SSJ-NET diduga akibat reaksi sitotoksik terhadap sel keratinosit yang menyebabkan apoptosis masif. Manifestasi klinis diawali gejala prodromal diikuti dengan munculnya lesi makula eritema dan lesi target atipikal yang dapat berkonfluens, kemudian menjadi bula, erosi, dan oozing dengan keterlibatan mukosa. Pemantauan tanda-tanda vital harus dilakukan untuk menentukan prognosis. Pemeriksaan penunjang dilakukan apabila dipertimbangkan diagnosis banding lain. Tata laksana SSJ-NET adalah dengan menghentikan obat terduga, penanganan awal seperti resusitasi cairan, pemberian nutrisi dini, perawatan, serta evaluasi mata dan lesi kulit. Keterlibatan multiorgan dapat terjadi pada SSJ-NET, sehingga tata laksana multidisiplin diperlukan untuk terapi optimal. Pemberian *corticosteroid* dan *cyclosporine A* dapat menguntungkan. Prognosis SSJ-NET diperhitungkan dengan menggunakan SCORTEN.

Kata Kunci: Nekrolisis epidermal toksik, sindrom Stevens-Johnson, SSJ-NET.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are acute life-threatening mucocutaneous reactions characterized by extensive epidermal necrosis and epidermal detachment. The incidence of SJS in Japan is 2.3 cases/100,000 people/per year. The mortality rate of SJS-TEN in Saudi Arabia is 1 per 10 cases (10%). SJS-TEN can be caused by drugs, idiopathic, infection, post-bone marrow transplant, immunization, radiotherapy, and genetics. The pathogenesis of SJS-TEN is suspected as a result of a cytotoxic reaction to keratinocyte cells which causes massive apoptosis. Clinical manifestation begins with prodromal symptoms followed by erythematous macular lesions and atypical target lesions that may confluence, then develop into bullous, oozing erosions with mucosal involvement. Vital sign observation is important to predict prognosis. A diagnostic procedure is necessary if another diagnosis is being considered. Management of SJS-TEN includes cessation of suspected drugs, early treatment such as fluid resuscitation, early nutrition, treatment and evaluation of eyes and skin lesions. Multiorgan involvement can occur in SJS-TEN so multidisciplinary management is needed for optimal therapy. Corticosteroids and cyclosporin A provide beneficial effects on SJS-TEN. SCORTEN is used to evaluate prognosis. **Dennely Yulisa, Sri Linuwih Menaldi. Integrated Management of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)**

Keywords: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, SJS-TEN.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan reaksi mukokutan akut yang mengancam nyawa, dengan karakteristik nekrosis epidermis luas dan terlepasnya epidermis dari mukosa epitel.^{1,2} Nama lain penyakit ini antara lain

Lyell *syndrome*, nekrolisis epidermal, dan *non-staphylococcal scalded skin syndrome*.³

Dua kasus pertama dilaporkan pada tahun 1922 oleh Stevens dan Johnson, berupa reaksi kutaneus disertai stomatitis erosif dan keterlibatan mata. Penemuan berikutnya

oleh Lyell pada tahun 1956 berupa nekrosis epidermal yang kemudian disebut dengan nekrolisis epidermal toksik.²

Insiden SSJ-NET di Jepang adalah 2,3 kasus/100.000 penduduk/tahun.⁴ Tingkat mortalitas SSJ-NET di Arab Saudi adalah 1 dari

Alamat Korespondensi email: yulisadennely@gmail.com



10 kasus (10%).⁵ Risiko SJS-NET meningkat pada populasi penduduk Korea yang berusia di atas 40 tahun.⁶ Di Jepang, perbandingan jenis kelamin perempuan dan laki-laki dalam hal insiden SJS-NET adalah 1,25:1.⁷

Di Taiwan, sepertiga kasus SSJ-NET disebabkan oleh *carbamazepine*, sedangkan di Eropa hanya 5% kasus.³ Pada suku Han di Cina, mayoritas pasien SSJ-NET terkait *carbamazepine* memiliki haplotipe *human leukocyte antigen* (HLA) HLA-B*1502 yang terdapat pada 10% populasi suku Han serta 5%-10% penduduk Asia.³ Ditemukan juga haplotipe HLA-B*5801 memiliki kerentanan terhadap SSJ-NET akibat *allopurinol* di Jepang.^{2,3} Studi di Indonesia menunjukkan hubungan HLA-B*1502 dan SSJ-NET akibat *carbamazepine*.⁸

Pada orang dewasa, golongan obat yang sering menyebabkan SSJ-NET adalah *trimethoprim/sulfamethoxazole* (TMP) (1-3:100.000), *sulfadoxine+pyrimethamine* (10:100.000), *nevirapine* dan *lamotrigine* (1:1000 pada dewasa dan 3:1000 pada anak-anak), serta *carbamazepine* (14:100.000). Pada anak-anak, penyebab paling sering adalah obat golongan *sulfonamide* serta antibiotik lainnya, anti-epilepsi, dan *paracetamol*.³ Pada penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung tahun 2009-2013, semua kasus SSJ-NET disebabkan oleh obat-obatan, seperti *paracetamol* (16,56%), *carbamazepine* (7%), *amoxicillin* (5,73%), *ibuprofen* (4,46%), *rifampicin* (3,18%), dan *trihexyphenidyl* (3,18%).⁹ Pada studi di RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2016-2019 ditemukan dugaan kasus SSJ-NET disebabkan oleh *paracetamol* (22,2%), *carbamazepine* (20,4%), *cefadroxil* (8,8%) dan *ciprofloxacin* (8,8%).¹⁰

ETIOPATOGENESIS

Sampai saat ini, patofisiologi SSJ-NET masih belum diketahui pasti, dugaan kuat penyebabnya adalah obat-obatan. Diduga terdapat lebih dari 100 jenis obat berkontribusi sebagai penyebab SSJ-NET, namun hanya beberapa yang berisiko tinggi; di antaranya antibakteri seperti *sulfonamide*, obat anti-epilepsi aromatik, *allopurinol*, obat anti-inflamasi non-steroid (AINS) *oxicam*, *lamotrigine*, dan *nevirapine*.²

Golongan obat AINS jenis *oxicam* memiliki risiko tertinggi, *diclofenac* memiliki risiko sedang, sedangkan asam propionat dan *ibuprofen* tidak berisiko. Beberapa jenis antibiotik seperti *cefalosporin*, *quinolone*,

tetracycline, dan *aminopenicillin* memiliki risiko lebih rendah.² Terdapat beberapa laporan SSJ terkait *clindamycin*,^{11,12} obat herbal, dan obat yang dikonsumsi bersamaan.¹³⁻¹⁵

Selain obat-obatan, SSJ-NET dapat terjadi secara idiopatik atau tidak terkait obat-obatan. Beberapa kasus, terutama pada anak-anak, berhubungan dengan infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, infeksi virus, dan imunisasi.² Selain itu, ditemukan juga bahwa beberapa kasus SSJ-NET terjadi setelah transplantasi sumsum tulang.² Risiko SSJ-NET juga meningkat pada penderita lupus eritematosus. Pada pasien yang menerima radioterapi, obat antiepilepsi, seperti *phenytoin*, *phenobarbital*, dan *carbamazepine*, dapat mencetuskan SSJ-NET di area radiasi.²

Patogenesis SSJ-NET belum pasti. Diduga pada tahap awal penyakit terjadi reaksi sitotoksik terhadap sel keratinosit yang menyebabkan apoptosis masif. Pada studi imunopatologis ditemukan sel sitotoksik di antaranya sel *natural killer* (NK), CD8+, juga monosit, makrofag, dan granulosit.² Kompleks jaringan dan obat-obatan menyebabkan aktivasi sel T-sitotoksik dan NK, sehingga memproduksi *granulysin*, TNF α , *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) dan perforin, serta *granzyme B* yang menyebabkan nekrosis keratinosit.³ Dicurigai ada peran sitokin seperti anti-*tumor necrosis factor* (TNF alfa) dan Fas ligand (Fas-L) dalam mencetuskan apoptosis keratinosit saat berikatan dengan Fas atau reseptor CD95.³ Pada lesi bula, ditemukan konsentrasi protein sitolitik *granulysin* lebih tinggi dibandingkan perforin, *granzyme B*, ataupun Fas-L.²

Penemuan terbaru membuktikan hubungan derajat keparahan dan mortalitas SSJ-NET dengan interleukin 15 (IL-15).² Pada penelitian hewan mencit ditemukan kemungkinan adanya peran penting pengaturan kadar sel CD4+ CD25+ dalam mencegah derajat keparahan kerusakan epidermis,³ sehingga perlu dipertimbangkan kemungkinan perubahan sistem imun akibat kanker, HIV, penggunaan *corticosteroid*, atau kelainan genetik.²

DIAGNOSIS

Anamnesis dan Perjalanan Penyakit

Pada hari pertama hingga ketiga, SSJ-NET sering diawali gejala prodromal menyerupai

infeksi saluran pernapasan atas, seperti malaise, demam, nyeri kepala, batuk, pilek, nyeri tenggorokan, serta gatal-gatal. Kemudian muncul lesi makula eritema dan lesi target atipikal yang dapat berkonfluens. Seiring keterlibatan mukosa (orofaring, nasal, bronkial, trakea, mata, genital, saluran cerna), akan timbul gejala nyeri menelan, nyeri saat miksi, fotofobia, rasa terbakar pada mata, konjungtivitis, nyeri tenggorokan, dan diare yang muncul satu sampai tiga hari sebelum muncul lesi kulit.³

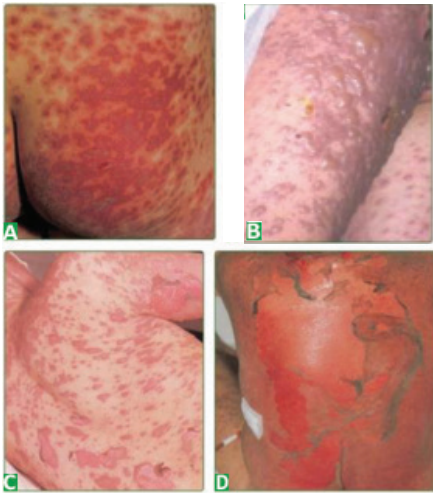
Keterlibatan saluran pernapasan menyebabkan gejala sesak dan batuk yang dapat berkembang menjadi gagal napas akut dengan prognosis buruk. Gejala saluran cerna dapat berupa diare dengan malabsorpsi, melena, dan perforasi kolon. Keterlibatan ginjal seperti proteinuria, hematuria, azotemia, dan mikroalbuminuria juga tidak jarang ditemukan.³

Kebanyakan kasus diawali dengan gejala nonspesifik diikuti keterlibatan membran mukosa atau kulit, beberapa kasus diawali dengan lesi spesifik pada kulit dan mukosa.^{2,3} Anamnesis terkait prognosis antara lain usia pasien serta riwayat kanker darah yang mungkin berperan dalam meningkatnya mortalitas.²

Gambaran Klinis

Diawali dengan rasa perih dan nyeri; muncul secara simetris mulai dari wajah, ekstremitas atas, hingga bagian sentral tubuh, dan proksimal tungkai. Bagian distal tangan dan kaki biasanya tidak terkena. Lesi kulit biasanya muncul pada hari kedua atau ketiga atau dapat dalam beberapa jam, berupa makula eritema (merah kehitaman) ireguler dengan bagian tengah lebih gelap yang secara progresif akan berkonfluens.²

Pada tahap selanjutnya, dapat terbentuk bula kendur dengan tanda Nikolsky positif. Bula yang pecah menyebabkan area dermis terekspos, kemerahan, dan *oozing*.² Hal ini dapat menyebabkan kehilangan cairan masif, gangguan keseimbangan elektrolit, gangguan termoregulasi, dan meningkatnya kebutuhan energi harian. Defek epidermis juga menyebabkan invasi bakteri diawali dengan *Staphylococcus aureus* kemudian bakteri Gram-negatif. Keadaan fungsi imun yang menurun dapat meningkatkan risiko sepsis.³



Gambar 1. Contoh lesi kulit SSJ- NET.²

Klasifikasi berdasarkan luas area permukaan tubuh dengan epidermis terlepas (tanda Nikolsky positif):

1. SSJ: kurang dari 10% luas area permukaan tubuh
2. SSJ-NET *overlap*: 10%-30% luas area permukaan tubuh
3. NET: lebih dari 30% luas area permukaan tubuh

*Penilaian luas area permukaan tubuh dengan perkiraan 1% sama dengan satu telapak tangan pasien.²

Pada lesi mukosa rongga mulut dan bibir dapat muncul erosi hemoragik dilapisi pseudomembran putih keabu-abuan dan krusta hemoragik disertai nyeri. Pada lesi mata, dapat ditemukan lakrimasi, kemerahan, dan cairan, disertai rasa nyeri dan fotofobia. Pada kondisi lebih parah dapat ditemukan ulserasi kornea, uveitis anterior, konjungtivitis purulen, dan sinekia antara kelopak mata dan konjungtiva. Dapat juga terjadi kerontokan bulu mata. Pada genital dapat terjadi erosi dan sinekia.²



Gambar 2. Contoh lesi mukosa.²

SSJ-NET yang melibatkan saluran pernapasan ditandai dengan meningkatnya laju napas dan saturasi oksigen menurun. Pasien dengan laju

nadi >120 kali per menit memiliki prognosis lebih buruk. Perlu dilakukan pemantauan tanda-tanda vital pada pasien SSJ-NET.^{1,2}

Pemeriksaan Penunjang

Sangat direkomendasikan untuk melakukan biopsi kulit dan imunofluoresens, terutama jika dipertimbangkan diagnosis banding pemfigus paraneoplastik.³ Biopsi yang dilakukan pada lesi masih awal, yaitu pada makula eritema, sebaiknya tidak langsung pada bula karena epidermis dan dermis sudah terpisah. Jika lesi timbul bersamaan pada tungkai dan area tubuh lainnya, sebaiknya biopsi tidak dilakukan di bawah lutut karena dapat dijumpai gambaran dermatitis stasis, sehingga mempersulit diagnosis histopatologis.²

Pada tahap awal, karakteristik keterlibatan epidermis ditandai dengan apoptosis keratinosit pada bagian atas lapisan basal. Pada tahap selanjutnya, epidermis terlepas dan tampak epidermolisis, dan apoptosis yang juga dapat melibatkan folikel rambut dan kelenjar keringat. Dapat juga ditemukan beberapa sel mononuklear, seperti limfosit, CD8+, serta makrofag pada papila dermis dan *dermoepidermal junction*.³

Pemeriksaan imunofluoresens pada SSJ-NET hasilnya negatif.² Pemeriksaan laboratorium digunakan untuk evaluasi prognosis, derajat keparahan, dan tata laksana pada kondisi mengancam nyawa, seperti pada perawatan intensif.² Analisis gas darah dan bikarbonat serum dengan hasil alkalosis respiratorik, biasanya disebabkan keterlibatan bronkus dan memperburuk prognosis. Elektrolit, kadar albumin rendah, dan protein rendah dapat disebabkan oleh hilangnya cairan secara masif dan gangguan ginjal. Pada pemeriksaan darah lengkap dapat ditemukan anemia, leukositosis, trombositopenia, neutropenia, dan limfopenia.² Sedikit peningkatan pada tes fungsi hepar dan amilase tidak memengaruhi prognosis. Hiperglikemia menunjukkan adanya keadaan katabolik dan menjadi petanda derajat keparahan. Kultur mikroorganisme dari sediaan kulit, darah, dan urin dapat dilakukan apabila dicurigai infeksi dan sepsis.²

Diagnosis Banding

SSJ-NET harus dibedakan dari eritema multiforme minor (tanpa keterlibatan mukosa)

dan major (dengan keterlibatan mukosa). Progresivitas penyakit cepat dan keterlibatan mukosa yang parah perlu dipertimbangkan sebagai SSJ-NET. Pada anak-anak, SSJ-NET sering didiagnosis sebagai varisela.²

Lesi kulit tanpa keterlibatan mukosa harus dicurigai *staphylococcal scalded skin syndrome* pada balita atau orang dewasa dengan sepsis, purpura fulminan pada anak-anak dan dewasa muda, *acute generalized exanthematous pustulosis*, fototoksik, dan bula akibat tekanan. Perlu juga dipertimbangkan kejadian luka bakar pada anak kecil dan lanjut usia dengan kehilangan kesadaran sementara.²

Pada *linear immunoglobulin (Ig) A bullous disease*, *generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE) progresi tidak lebih akut dan hasil pemeriksaan imunofluoresensi direk menunjukkan hasil positif. Pada GBFDE, keterlibatan mukosa ringan dan tidak terdapat keterlibatan organ dengan karakteristik lesi bula sangat besar dan berbatas tegas. Kerusakan epitel akibat kontak fumigan atau konsumsi zat (keracunan *colchicine* dan *overdosis methotrexate*) sering ditemukan pada lokasi lipatan kulit dengan karakteristik lesi erosi.²

Lesi kulit berupa bula (lenting dengan diameter >1 cm) perlu dibedakan apakah mengandung cairan serosa atau seropurulen. Jika lokasi bula ada di epidermis, karakteristik dinding lesi tipis dan kendur. Jika ruptur akan menjadi erosi, skuama, dan krusta. Bula intraepitel ditandai dengan tanda Nikolsky, yaitu terlepasnya epitel dengan penekanan pada lateral kulit yang intak. Bula di membran basalis menunjukkan tanda Asboe-Hansen positif, ditandai dengan perluasan bula jika atap bula ditekan.^{1,2} Tanda Asboe-Hansen juga positif pada pemfigus vulgaris dan pemfigus bulosa. Bula subepidermal berkarakteristik dinding tegang, dan jika ruptur akan menjadi ulkus dan skar. Contoh penyakit bula subepidermal adalah epidermolisis bulosa.^{1,2}

Anamnesis dapat menyingkirkan beberapa diagnosis banding di antaranya:^{1,2}

- Usia awitan (pada anak-anak varisela; orang dewasa muda epidermolisis bulosa)
- Riwayat penyakit (seperti penyakit autoimun bulosa dan herpes simpleks)
- Konsumsi obat-obatan baru dalam beberapa hari atau minggu sebelum



awitan erupsi, menunjukkan erupsi obat bulosa (misalnya *fixed drug eruption*, pemfigoid bulosa, eritema multiforme, SSJ dan NET)

Pemeriksaan penunjang seperti biakan virus dan bakteri dilakukan pada lesi vesikulo-bulosa akut dan kemerahan. Biopsi kulit diperlukan untuk mengetahui lokasi bula apakah di subkorneal, suprabasilar, atau subepidermal. Pemeriksaan histologis rutin, biopsi dilakukan pada bula atau vesikel baru (<24 jam) dengan teknik *punch* (biopsi plong) diletakkan dalam formalin untuk pewarnaan hematoxilin-eosin. Pada dugaan kasus infeksi virus herpes dapat dilakukan uji Tzanck, yaitu dengan mengeruk dasar bula dengan *scalpel* dan menaruhnya pada gelas objek. Pada pemeriksaan mikroskopis dapat ditemukan *multinucleated giant cells* dan akantolisis.¹⁶

Pemeriksaan imunofluoresens untuk deteksi autoantibodi sirkulasi yang berikatan dengan jaringan pada kulit dan mukosa. Deposisi imunoreaktan pada jaringan dideteksi dengan imunofluoresensi direk, dan pada sirkulasi dengan imunofluoresens indirek. Pemeriksaan ini dilakukan pada dugaan penyebab autoimun. Autoantibodi yang berikatan dengan rongga interseluler epidermis merupakan karakteristik *pemphigus vulgaris* dan *pemphigus foliaceus*, sedangkan autoantibodi pada *dermo-epidermal junction* ditemukan pada pemfigoid bulosa, *linear IgA disease*, dan lupus eritematosus. Pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) digunakan untuk mendeteksi autoantibodi di sirkulasi seperti pada pemfigus paraneoplastik dan pemfigoid bulosa.¹⁹

TATA LAKSANA

SSJ-NET merupakan penyakit mengancam nyawa, sehingga dibutuhkan penanganan segera yang baik, diawali dengan sesegera mungkin mengetahui obat penyebab dan menghentikannya. Obat-obat yang dicurigai adalah obat yang dikonsumsi dalam 4 hingga 28 hari sebelum timbul reaksi atau maksimal hingga 8 minggu terakhir.²

Penanganan awal SSJ-NET adalah resusitasi cairan. Cairan yang dibutuhkan kurang lebih 2/3 kebutuhan pasien luka bakar, dihitung dengan formula Parkland, yaitu 4 mL x berat badan (kg) x luas permukaan tubuh (%). Hasil perhitungan adalah jumlah cairan yang

diberikan dalam 24 jam pertama, setengah jumlah tersebut diberikan dalam 8 jam, dan sisanya dalam 16 jam. Pemasangan akses infus sebaiknya tidak pada lokasi lesi dan lebih baik pada vena perifer.^{2,3,17}

Suhu kamar sebaiknya dipertahankan pada 28°C hingga 30°C untuk mencegah keadaan hiperkatabolik akibat menggigil dan stres.^{2,18,19} Penggunaan kasur dekubitus meningkatkan kenyamanan pasien.² Pemberian nutrisi dini sebaiknya menggunakan selang nasogastrik untuk mempercepat penyembuhan, mengurangi risiko translokasi bakteri usus, dan mencegah *stress ulcer*. Pemberian antibiotik diberikan apabila dicurigai infeksi. Profilaksis antikoagulan selama rawat inap untuk mencegah tromboemboli dan DIC.² Keterlibatan multiorgan dapat terjadi pada SSJ-NET, sehingga tata laksana multidisiplin diperlukan untuk terapi yang optimal.²⁰

Sejumlah 90% pasien dalam 1 tahun dapat mengalami gejala sisa kulit (kering, pigmentasi, rambut, kuku, dan abnormalitas berkerengat), mata (*dry-eye syndrome*, konjungtivitis sikatriks, memendeknya forniks konjungtiva, simblefaron, abnormalitas kornea, gangguan fungsi visual), mulut (kering, perubahan gigi, pertumbuhan abnormal pada anak), genital, dan dapat juga mengenai saluran cerna dan bronkus. Sering terjadi *post-traumatic stress disorder* (PTSD).²¹

Pemeriksaan mata harus dilakukan setiap hari oleh dokter spesialis mata. Emolien, antibiotik, atau obat tetes mata antiseptik dan vitamin A diberikan tiap 2 jam pada fase akut. Kebersihan rongga mulut dengan pemberian cairan antiseptik atau antifungal beberapa kali sehari.² *Silver sulfadiazine* harus dihindari karena merupakan golongan *sulfonamide* yang sering menyebabkan NET dan hemolisis pada pasien G6PD.²

Tabel 1. Sistem penilaian SCORTEN pada pasien SSJ-NET.^{1,2}

Faktor Prognostik	Poin
Usia >40 tahun	1
Laju nadi >120 kali per menit	1
Kanker atau keganasan hematologi	1
Luas permukaan tubuh terlibat >10%	1
Kadar urea serum (>10 mM atau >28 mg/dL)	1
Kadar bikarbonat serum (<20 meq/L)	1
Kadar glukosa (>14 mM/L atau >252 mg/dL)	1

SCORTEN	Tingkat Mortalitas (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
5	90

Tabel 2. Tindak lanjut multidisiplin berdasarkan konsensus DELPHI.²²

1-2 bulan setelah rawat jalan	Dermatolog Mata Psikiatri THT Paru jika perlu (± pemeriksaan fungsi paru) Ginekolog/urolog (pada kasus skar) Ahli gizi (jika terjadi penurunan berat badan) Pekerja sosial
6 bulan setelah fase akut	Spesialisasi yang sama tergantung kebutuhan pasien Dokter gigi Pemeriksaan alergi
1 tahun setelah fase akut	Spesialisasi yang sama tergantung kebutuhan pasien Tindak lanjut oleh dermatolog untuk melakukan koordinasi penindakalanjutan multidisiplin



Penanganan spesifik terkait mekanisme sitotoksik dan sistem imun masih kontroversial. Berdasarkan tinjauan sistematis terbaru, *corticosteroid* memberikan efek menguntungkan pada SSJ-NET.² Pemberian imunoglobulin intravena (IVIG) dosis tinggi berdasarkan hipotesis efek anti-Fas yang mencegah Fas-L berikatan dengan reseptor Fas, sehingga mencegah apoptosis. Namun, beberapa penelitian tidak merekomendasikan pemberian IVIG karena komplikasi dan penemuan terbaru yang menyatakan bahwa mekanisme SSJ-NET tidak hanya disebabkan oleh Fas.^{2,3}

Cyclosporine sebagai obat immunosupresif kuat akan menghambat aktivasi CD8+ dan memberikan efek anti-apoptosis melalui inhibisi Fas-L. Penggunaan *cyclosporine* A berdasarkan beberapa laporan kasus tidak memberikan efek samping yang mengkhawatirkan apabila diberikan secara dini.² Protokol dosis *cyclosporine* adalah 3 mg/kgBB selama 10 hari. Beberapa pertimbangan tata laksana seperti plasmaferesis, hemodialisis, dan anti-TNF masih dalam penelitian.²

PROGNOSIS

Proses penyembuhan dimulai setelah beberapa hari, perkiraan re-epitelisasi dalam 3 minggu. Area tubuh yang mengalami

penekanan membutuhkan waktu lebih lama dan seringkali tetap menjadi krusta dan erosi setelah 2 minggu atau dapat menjadi skar. Juga dapat terjadi gangguan pigmentasi dan pertumbuhan kuku.³

Kasus rekurensi SSJ atau NET seringkali adalah eritema multiforme mayor yang selalu disebabkan oleh konsumsi obat jenis sama atau mirip. Sebagai contoh, pasien yang bereaksi terhadap *sulfonamide* tidak memiliki risiko tinggi pada obat, seperti diuretik dan antidiabetik, tetapi *sulfasalazine* harus dihindari. Sejumlah obat yang dicurigai dan diduga memiliki struktur molekul biokimia yang sama harus dinyatakan pada kartu alergi pasien.²

SSJ-NET memiliki tingkat mortalitas 22%-27%, sekitar 10% pada SSJ dan hampir 50% pada NET.² Tingkat mortalitas pada anak lebih rendah dibandingkan orang dewasa. Dalam perjalanannya, SSJ-NET dapat berkembang menjadi sepsis dan kegagalan multiorgan. Tindak lanjut secara rutin (**Tabel 2**) selama 1 tahun pertama, kemudian 2 bulan setelah fase akut dilanjutkan 6 bulan dan 1 tahun.²² Prognosis SSJ-NET diperhitungkan dengan menggunakan SCORTEN.^{1,2}

Pasien SCORTEN 0 atau 1 dapat dirawat di

ruang biasa; selain itu, dirawat di ruang intensif atau unit luka bakar.²

SIMPULAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan reaksi mukokutan akut yang mengancam nyawa. Seringkali SSJ-NET disebabkan oleh obat-obatan, namun dapat oleh penyebab lain, seperti infeksi, idiopatik, setelah transplantasi sumsum tulang, imunisasi, radioterapi, ataupun terkait genetik.

Manifestasi klinis diawali gejala prodromal diikuti dengan munculnya lesi makula eritema dan lesi target atipikal yang dapat berkonfluens, kemudian menjadi bula, erosi, dan *oozing*, dengan keterlibatan mukosa.

Pemantauan tanda-tanda vital harus dilakukan untuk menentukan prognosis. Pemeriksaan penunjang dilakukan apabila dipertimbangkan diagnosis banding lain.

Penatalaksanaan adalah dengan menghentikan obat tersangka, penanganan awal seperti resusitasi cairan, pemberian nutrisi dini, perawatan, dan evaluasi mata dan lesi kulit. Penanganan khusus seperti pemberian *corticosteroid* dan *cyclosporine* A. Prognosis SSJ-NET diperhitungkan menggunakan SCORTEN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djuanda A, Suriadiredja ASD, Sudharmono A, Wiryadi BE, Kurniati DD. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Ketujuh. Menaldi SLS, Bramono K, Indriatmi W, eds. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
2. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
3. James WD, Elston D, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus I. Andrews' Diseases of the skin clinical dermatology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
4. Ubukata N, Nakatani E, Hashizume H, Sasaki H, Miyachi Y. Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database. *J Am Acad Dermatol*. 2022;11:24–31.
5. Alajaji A, Shekaran JC, Aldhabbah OM, Alhindi HA, Almazyad NS, Aljutayli ZA, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN)/Stevens-Johnson syndrome (SJS) epidemiology and mortality rate at King Fahad Specialist Hospital (KFSH) in Qassim region of Saudi Arabia: A retrospective study. *Dermatol Res Pr*. 2020;2020:1–3.
6. Yang MS, Lee JY, Kim J, Kim GW, Kim BK, Kim JY, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. *PLoS One*. 2016;11(11):1–12.
7. Sunagaa Y, Michiko K, Hirotaka O, Hideaki W, Hirohiko S, Hiroaki A, et al. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016–2018. *J Dermatol Sci*. 2020;100(3):175–82.
8. Khosama H, Budikayanti A, Khor AHP, Lim KS, Ng CC, Mansyur IG, et al. HLA-B*1502 and carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Indonesia. *Neurol Asia* 2017;22(2):113–6.
9. Oki S, Yuwita W, Dharmadji, Hartati Purbo Sutedja E. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia from 2009–2013. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(1):43–7.
10. Isaac WA, Damayanti, Fatimah N, Hidayati AN. The profiles of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) patients in tertiary hospital. *Berk Ilmu Kes Kulit Kelamin (Period Dermatol Venerol)*. 2021;33(2):116–22.



11. Chan F, Benson MD, Plemel DJA, Mahmood MN, Chan SM. A diagnosis of Stevens-Johnson syndrome (SJS) in a patient presenting with superficial keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2018;19(11):167–9.
12. Łabno ES, Gabzdyl N, Misiak-Galazka M, Pawłowska-Kisiel M, Łazowski T, Rudnicka L. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an academic hospital setting: a 5-year retrospective study. *Our Dermatol Online.* 2016;7(4):381–4.
13. Lim JH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. A case of Stevens-Johnson syndrome probably induced by herbal medicine. *Ann Dermatol.* 2018;30(4):481–3.
14. Oluwo AO, Folakemi Olutoyin FO, Mabogunje CA. Oral manifestations of herbal medicine induced Steven Johnson Syndrome in 3 Nigerian paediatric patients: case report. *Pan Afr Med J.* 2020;4:1–8.
15. Ye Z, Li C, Zhang H, Zhang C, Lu X. Mapping of susceptible variants for cold medicine-related Stevens–Johnson syndrome by whole-genome resequencing. *Clin.* 2022;15:1979–90.
16. Meyerle JH. Evaluation of vesicular-bullous rash [Internet]. 2019. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/775>
17. Wolf R, Davidovici BB, Parish JL, Parish LC, eds. *Emergency dermatology.* 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2010.
18. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol.* 2002;8:1.
19. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, Souza PD, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *IJDVL.* 2016;82:603–25.
20. Surowiecka A, Barańska-Rybak W, Struzyna J. Multidisciplinary treatment in toxic epidermal necrolysis. *Int J Environ Res Public Heal.* 2023;20:2217.
21. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:1–17.
22. Ingen-Housz-Oro S, Schmidt V, Ameri MM, Abe R, Brassard A, Mostaghimi A, et al. Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: An international, multidisciplinary DELPHI-based consensus. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:1–10.