



Akreditasi PB IDI-3 SKP

Komplikasi Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

I Kadek Aribowo,¹ Angel Benny Wisan,²¹Magang Departemen Kulit dan Kelamin, ²Departemen Kulit dan Kelamin RSUD Bali Mandara, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah reaksi mukokutan yang mengancam jiwa dengan keterlibatan kulit yang parah; banyak sistem organ internal ikut terpengaruh dengan komplikasi psikososial yang bermakna. Beberapa penelitian telah melaporkan komplikasi fisik dan psikososial yang signifikan. Penderita SSJ/NET memerlukan perawatan multidisiplin untuk menangani komplikasi psikologis dan penurunan kualitas hidup.

Kata Kunci: Komplikasi, nekrolisis epidermal toksik, sindrom Stevens-Johnson.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are life-threatening mucocutaneous reactions with severe skin involvement; may affect many internal organ systems with significant psychosocial complications. Several studies have documented physical complications associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (TEN). SJS/TEN patients require multidisciplinary care to deal with psychological complications and reduced quality of life. I Kadek Aribowo, Angel Benny Wisan. **Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Complications.**

Keywords: Complications, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome.



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) adalah reaksi mukokutan akut mengancam jiwa yang ditandai dengan nekrosis luas, pelepasan epidermis dan epitel mukosa.¹ Penyebab paling umum SSJ/NET adalah obat-obatan; pemicu lain adalah infeksi, seperti *Mycoplasma pneumoniae*, virus Herpes simpleks, imunisasi, dan media kontras.² Patofisiologi SSJ/NET masih belum sepenuhnya jelas, diyakini sebagai reaksi hipersensitivitas tipe IV yang diperantarai sel T.³

SSJ/NET memengaruhi banyak sistem organ internal, selain kulit dan mukosa, serta dapat memengaruhi kondisi psikososial secara signifikan.⁴ Komplikasi akut SJS/NET sebesar 30% berupa kegagalan organ multisistem; yang paling umum adalah sepsis hingga

38%.^{1,5} Komplikasi kronis SSJ/NET telah dilaporkan pada organ kulit, mata, selaput lendir mulut, pada organ internal termasuk paru (pneumonia), jantung (miokarditis), ginjal (nefritis), hepar (hepatitis), dan esofagus (striktur esofagus).^{6,7} Kematian dikaitkan dengan tingkat keparahan pengelupasan kulit; tingkat kematian 1%-5% pada SSJ meningkat menjadi 25%-35% pada NET.⁸ SSJ/NET merupakan kondisi yang mengancam jiwa, yang mortalitasnya dikaitkan dengan usia yang lebih tua, total luas permukaan tubuh yang lebih terdampak, dan SCORTEN (*severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis*) yang lebih tinggi.⁹

KLINIS

Sindrom Stevens-Johnson didefinisikan sebagai kondisi kehilangan kulit yang mencakup <10% total luas permukaan

tubuh, SSJ/NET *overlap* melibatkan 10%-30% permukaan tubuh, sedangkan NET melibatkan >30% permukaan tubuh.⁸

Patofisiologi SSJ/NET masih belum jelas; obat merupakan faktor etiologi yang paling penting.¹ Obat-obatan akan memicu SSJ/NET dalam 8 minggu, baik pada dewasa maupun anak-anak; di mana periode paparan tipikal adalah 4 hari hingga 4 minggu. Obat-obat pemicu yang umum termasuk antibiotik *sulfonamide*, antiretroviral *nevirapine*, OAINS *oxicam*, *allopurinol*, dan antikonvulsan.^{2,9} Selain obat, SSJ/NET juga bisa dipicu oleh infeksi virus seperti *human immunodeficiency virus* (HIV), *herpes simplex virus* (HSV), *Epstein-Barr virus* (EBV), virus influenza, *cytomegalovirus* (CMV), dan *coxsackievirus*, infeksi bakteri seperti *Mycoplasma pneumoniae*;² di mana SSJ/NET akibat *Mycoplasma pneumoniae* sering

Alamat Korespondensi email: aribowokdk@gmail.com



dilaporkan pada anak-anak dan remaja.^{2,10}

SSJ/NET didahului oleh manifestasi prodromal sistemik meliputi demam, batuk, pilek, konjungtivitis, kehilangan nafsu makan, dan malaise. Durasi fase ini biasanya 48–72 jam, tetapi dapat berlangsung berminggu-minggu. Lesi kulit biasanya muncul 1–3 minggu setelah konsumsi obat yang dicurigai.¹¹ Lokasi awal termasuk daerah trunkal presternal, wajah, serta telapak tangan dan telapak kaki. Pada sekitar 90% pasien, terdapat keterlibatan mukosa mulut, genital, dan/atau saluran gastrointestinal yang terlihat sebagai eritema dan erosi.¹²

Pada daerah eritematosa, epidermis terlepas dengan gesekan minimum atau tekanan jari (tanda Nikolsky). Prosesnya lebih parah di tempat-tempat yang mengalami tekanan atau trauma, seperti punggung atau bokong. Pelepasan epidermis dapat berlangsung selama 5–7 hari, setelah itu terjadi periode re-epitelisasi yang bervariasi (biasanya 1–3 minggu).¹¹ Tanda Nikolsky positif jika tekanan mekanis menyebabkan dan pelepasan epidermis; namun, tanda Nikolsky dapat juga positif pada patologi kulit bulosa autoimun seperti pemfigus vulgaris.¹²

Periode re-epitelisasi berlangsung antara 1 dan 3 minggu, tergantung luas dan keparahan. Hiper- dan hipopigmentasi terjadi pada hampir semua pasien. Pada periode ini, kuku dapat terlepas (onikomadesis) serta dapat mengalami deformitas yang dapat tumbuh kembali.¹¹

KOMPLIKASI PADA ORGAN LAIN

Komplikasi pada Mata

Mata kering adalah komplikasi umum pada lebih dari 50% pasien SSJ/NET. Hal ini terjadi akibat defisiensi ketiga komponen film air mata: *aqueous*, *mucin*, dan lipid. Komplikasi kornea dapat berupa keratinisasi margin kelopak mata posterior akibat gesekan bulu mata yang dapat menyebabkan cacat epitel kornea, infeksi, perforasi, dan stroma kornea melepuh.¹³

Selama episode akut SSJ/NET, terjadi inflamasi hebat di permukaan konjungtiva, disertai pembentukan pseudomembran dan defek epitel kornea. Sel goblet konjungtiva yang rusak dan produksi musin yang berkurang merusak lapisan air mata. Sel punca kornea

limbus yang berkurang merusak proses perbaikan kornea. Jaringan parut pada forniks menghalangi bukaan duktus kelenjar lakrimal, sehingga memperparah kekeringan kornea. Jaringan parut bulbus dan forniks konjungtiva juga menyebabkan pembentukan simblefaron atau ankiloblefaron, sehingga kelopak mata tidak dapat sepenuhnya tertutup, dan membatasi pergerakan mata. Jaringan parut pada tepi kelopak mata menyebabkan ektropion, entropion, dan bulu mata yang salah arah, yaitu trikiasis atau distikiasis.¹⁴

Pasien SSJ/NET dengan keterlibatan okular akut, terlepas dari tingkat keparahannya, harus diperiksa oleh dokter mata seumur hidup, karena komplikasi parah dan *irreversible* dapat terjadi kapan saja, bahkan beberapa dekade setelah fase akut. Pada sebuah penelitian, hampir 66% anak-anak dengan SSJ/NET yang tidak menerima perawatan tepat pada fase akut mengalami kebutaan 1 tahun setelah episode akut SSJ/NET.¹⁵

Komplikasi Oral

Keterlibatan mukosa oral terjadi pada hingga 100% pasien SSJ/NET pada stadium akut, bermanifestasi sebagai mukositis dan ulserasi. Seseorang yang sembuh dari SSJ/NET memiliki air liur asam, jumlahnya berkurang dan kental, sehingga dapat menyebabkan karies gigi, inflamasi pada gusi, dan periodontitis.⁴ Kerusakan gigi mungkin merupakan akibat sekunder dari kerusakan selubung akar epitel Hertwig, yang merupakan zona proliferasi epitel organ pada gigi yang sedang berkembang. Perkembangan akar yang tidak teratur dapat menyebabkan keterbatasan saat mengunyah dan mobilitas gigi, sehingga menjadi predisposisi karies.¹⁴

Komplikasi THT

Bequignon, *et al*, melakukan sebuah studi retrospektif terhadap 49 dari 97 pasien SSJ/NET yang menjalani pemeriksaan THT lengkap. Odinofagia menjadi gejala yang paling sering, lesi THT sebagian besar 94% terletak di rongga mulut.¹⁵

Komplikasi THT dari SSJ/NET merupakan perluasan dari keterlibatan mukosa oral. Pada fase akut, komplikasi bermanifestasi sebagai disfagia, disfonia, dispnea, odinofagia, otalgia, obstruksi hidung, dan otitis eksterna. Jika pasien dalam fase akut mengeluh disfonia atau dispnea, perlu evaluasi dengan endoskopi

serat optik hidung untuk menyingkirkan lesi dan obstruksi laring. Obstruksi jalan napas seperti stenosis hipofaring dapat menyebabkan gangguan menelan, stenosis saluran pendengaran eksternal, dan sinekia antara daun telinga dan kulit kepala.⁴

Komplikasi Sistem Respirasi

Komplikasi sistem respirasi dapat berupa penyakit paru kronis. Xu, *et al*, mengamati pasien yang mengalami dispnea dan hipoksia segera setelah timbulnya NET; beberapa pasien mengalami gejala pernapasan kronis setelah 1 bulan, pasien lain mengalami penyakit paru setelah 1 minggu. Namun, mayoritas menunjukkan gejala awal paru, termasuk *wheezing*, dispnea, hipoksia, atau batuk berdarah.¹⁶

Kaneko, *et al*, meneliti 3 pasien bronkiolitis obstruktif terkait SSJ. Bronkiolitis obstruktif dihasilkan dari cedera epitel saluran napas dengan regenerasi epitel dan jaringan parut. Karena oklusi lumen bronkus, dinding bronkus proksimal sumbatan menebal dan menunjukkan bronkiektasis sentral. Ketiga pasien menunjukkan perkembangan klinis yang bervariasi selama >10 tahun, perburukan subakut sekitar dua tahun. Pasien dengan perubahan cepat bronkiektasis kistik tidak mungkin pulih dari gagal napas; transplantasi paru dapat dilakukan pada tahap awal SSJ.¹⁷

Pasien dengan risiko gagal napas akut harus segera diintubasi dan diberi ventilasi mekanis.¹⁸ Kebutuhan ventilasi mekanik pada pasien NET dewasa dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi.⁴ Pada pasien dengan gangguan pernapasan pada fase akut, bronkoskopi serat optik harus dilakukan untuk identifikasi keterlibatan bronkus, dan semua pasien dengan gejala pernapasan harus dipantau untuk identifikasi komplikasi yang tertunda.⁴ Studi retrospektif William, *et al*, pada 40 pasien SSJ dan NET telah menyarankan kriteria intubasi bahwa harus ada keterlibatan mulut pada kondisi SSJ/NET ditambah salah satu dari hal berikut: (1) Luas permukaan tubuh total awal (*total body surface area/TBSA*) >70%, (2) Pengelupasan TBSA saat di rumah sakit >15% dari hari pertama sampai hari ketiga, (3) Gangguan neurologis yang dapat menghambat jalan napas, dan (4) Gambaran laringoskopi menunjukkan adanya keterlibatan jalan napas.⁹



Komplikasi Kardiovaskular

Pada studi kasus SSJ setelah konsumsi obat *moxifloxacin*, pasien mengalami nyeri dada sentral khas dan EKG menunjukkan elevasi ST di sadapan dada anterolateral dibarengi peningkatan troponin dan enzim jantung yang signifikan. Pasien didiagnosis infark miokard ST elevasi (STEMI), kemudian menjalani angiografi koroner. Angiografi menunjukkan lesi kritis pada arteri anterior desenden kiri (LAD) dengan beban trombus berat dan dilakukan angioplasti. Temuan laboratorium menunjukkan trombositosis yang mungkin reaktif dan menjelaskan patofisiologi yang mendasari pembentukan trombus di arteri koroner. Kasus ini mengilustrasikan hubungan antara SSJ dan infark miokard yang mungkin jarang terjadi.¹⁹

Komplikasi pada sistem vaskular dapat berupa koagulasi intravaskular diseminata (*disseminated intravascular coagulation/ DIC*), meskipun jarang. Penelitian kohort retrospektif oleh El-Azhary, *et al*, bertujuan menilai karakteristik klinis dan angka kematian pasien SSJ/NET yang berkembang menjadi DIC; didapatkan dua dari lima pasien meninggal akibat kombinasi sepsis bakterial dan koagulopati. Reaksi SSJ/NET menyebabkan kolonisasi bakteri sekunder akibat pengelupasan kulit. DIC adalah hasil dari atau terkait dengan kondisi peradangan hebat yang mungkin dipicu oleh infeksi dan sitokin SSJ/NET.²⁰

Komplikasi Gastrointestinal

Keterlibatan gastrointestinal pada SSJ/NET dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan sering muncul 2-3 minggu setelah munculnya lesi kulit awal.²¹

Inflamasi gaster, jejunum, ileum, dan kolon pada fase akut SSJ/NET menyebabkan infark usus dan iskemia mesenterika, bermanifestasi sebagai nyeri abdomen yang parah, hematemesis, dan diare.⁴ Pada fase kronis, dapat terjadi striktur esofagus serta keterlibatan hepar dalam bentuk hepatitis yang dikaitkan dengan peluruhan lapisan epitel saluran empedu hingga menyebabkan obstruksi. Dengan demikian, pada fase akut, diperlukan pemantauan fungsi hati dan parameter koagulasi untuk diagnosis dan menilai keterlibatan hepar.⁴

SSJ/NET juga dapat menyebabkan cedera

pankreas akut karena peradangan sistemik. Peningkatan serum IL-12p70 dan TNF- α menunjukkan bahwa disregulasi sitokin sitotoksik mungkin menyebabkan cedera pankreas akut pada keadaan SSJ/NET.⁷

Komplikasi Ginjal

Komplikasi ginjal lebih sering pada pasien lebih tua dengan penyakit penyerta. Proteinuria, hematuria mikroskopis, uremia, azotemia, kadar serum urea >10 mmol/L merupakan faktor risiko independen untuk mortalitas pada fase akut SSJ/NET.⁴ Insiden cedera ginjal akut lebih tinggi pada pasien SSJ/NET akibat *allopurinol*.⁴

Acute kidney injury (AKI) telah dilaporkan pada sekitar 20% kasus SSJ/NET, proteinuria pada 60% pasien, dan insufisiensi ginjal kronis pada 23% pasien.¹⁴ Prevalensi AKI lebih tinggi pada pasien SSJ/NET dibandingkan tanpa SSJ/NET.²² Sepsis dan hipoalbuminemia merupakan faktor risiko independen untuk AKI; sepsis menyebabkan nekrosis tubular akut pada 27%-35% pasien rawat inap.²² Hipoalbuminemia, yang mungkin terkait dengan malnutrisi dan penurunan volume intravaskular efektif, merupakan prediktor kuat AKI pada pasien ICU. Pasien SSJ/NET dengan AKI stadium 2 dan 3 memiliki tingkat mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien SSJ/NET tanpa AKI atau dengan AKI stadium 1.²²

Studi kohort retrospektif selama 14 tahun Rattanakaemakorn, *et al*, meneliti faktor prognostik tambahan untuk mortalitas pasien SSJ/NET, menunjukkan bahwa *chronic kidney disease* (CKD) adalah faktor prognostik independen untuk mortalitas pasien SSJ/NET selain SCORTEN. CKD stadium awal berhubungan moderat dengan risiko kematian, namun hubungan ini tidak dapat dijelaskan dari peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN); dengan demikian, CKD stadium awal dapat dianggap sebagai prediksi kematian, terlepas dari faktor kadar BUN.²³

Komplikasi Genitourinaria

Komplikasi genital khususnya pada pria dapat berupa adhesi penis dan stenosis meatus, striktur uretra, dan fimosis. Erosi penis diikuti keterlibatan meatus, menyebabkan disuria dan hematuria pada fase akut. Kateterisasi uretra aman pada fase akut, tanpa komplikasi jangka pendek atau jangka panjang.²⁴ Pada

wanita, dapat terjadi sinekia vagina, stenosis, dan obstruksi.²⁴

Batavia, *et al*, meneliti keterlibatan genitourinaria pada 31 pasien SSJ/NET (15 wanita, 16 pria; rentang usia 2-18 tahun); didapatkan 74% pasien memiliki lesi kulit genital. Dua puluh pasien (61%) mengeluh disuria dan satu anak mengalami *gross hematuria* pada lesi meatus.²⁵

Komplikasi Ginekologi

Komplikasi vulva dan vagina dilaporkan oleh sekitar 25% pasien SSJ/NET. Sering ditemukan dispareunia berkaitan dengan kekeringan vagina, gatal, nyeri, dan perdarahan.¹ Crowder, *et al*, mendapatkan keterlibatan vulvovaginal pada 12,7% dari 149 kasus SSJ/NET wanita. Usia rata-rata 38 tahun, dan 21% anak-anak.²⁶

Wanita hamil dengan SSJ/NET lebih cenderung mengalami persalinan prematur dan menjalani *sectio caesarea*. Penyebaran SSJ/NET dari ibu ke anak selama kehamilan jarang terjadi. Lesi akut vulva dapat mengenai epitel berkeratin dan nonkeratin serta biasanya berupa erosi dan ulserasi, bula jarang terlihat. Pasien mungkin mengalami nyeri, bengkak, dan disuria. Jika vagina terlibat, akan muncul erosi vagina dengan keputihan bernoda darah dan bernanah.²⁷

Erosi vagina dapat menyebabkan sinekia vagina, aglutinasi vulva, stenosis, atau oklusi vagina. Gejala sisa akibat oklusi vagina termasuk hematokolpos, hematometra, dan endometriosis.²⁸ Intervensi bedah untuk mengatasi komplikasi, termasuk oklusi vagina dan sinekia labial, kurang efektif. Tanpa pengobatan, waktu penyembuhan lesi vulvovaginal berkisar antara 7 hingga 56 hari.^{26,27}

Penyintas SSJ/NET dengan gejala atau lesi ginekologi persisten harus menjalani biopsi *punch* pada vulva dan vagina serta observasi ketat dengan kolposkopi jika biopsi positif untuk adenosis vulvovaginal, adenosis vulvovaginal memiliki potensi berubah menjadi sel skuamosa dan karsinoma sel bening pada vagina.²⁸

Komplikasi Psikiatri

Penyintas SSJ/NET melaporkan rasa takut minum obat, masalah kepercayaan diri dan kualitas hidup. Beberapa pasien SSJ/NET

memperlihatkan perasaan tertekan serta menunjukkan gejala *post-traumatic stress disorder* (PTSD), kecemasan, dan depresi; namun hanya sedikit yang diperiksakan ke psikiater terkait komplikasi kejiwaan SSJ/NET.²⁹

Beberapa pasien menggambarkan perilaku penghindaran jangka panjang, seperti takut minum obat, bahkan seorang pasien juga merasa takut dokter. Seorang pasien dapat menggambarkan dirinya merasa 'ditelanjangi', seorang pasien menggambarkan ekspresi jijik di wajah orang-orang yang mengunjunginya dan menggambarkan dirinya sebagai 'monster'.³⁰

Dampak psikologis SSJ/NET jarang dipelajari; selama fase akut, manajemen psikologi sangat penting untuk mencegah perkembangan PTSD. Para peneliti merekomendasikan untuk mengidentifikasi individu berisiko sindrom nyeri kronis; pasien SSJ/NET harus mendapat terapi psikologis dini yang berfokus pada penghilangan rasa nyeri dan pencegahan stres akut untuk menghindari gejala PTSD di

kemudian hari.³¹

PEMBAHASAN

Komplikasi dan gejala sisa SSJ/NET merusak secara diam-diam. Semua penyintas SSJ/NET sangat disarankan untuk *follow-up* beberapa minggu setelah keluar rumah sakit hingga 1 tahun kemudian.¹ Sebagian besar penyintas SSJ/NET menderita komplikasi fisik parah, sehingga semua penyintas direkomendasikan untuk dilakukan *follow-up* oleh dokter kulit, dokter mata, atau ginekolog, meskipun gejalanya minimal saat pulang dari rumah sakit.⁶

SSJ/NET memerlukan perawatan yang lama dan biaya yang cukup besar. SSJ/NET memerlukan durasi rawat inap hingga 4 kali lipat lebih lama dan biaya rata-rata rawat inap 5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan penyakit rawat inap lainnya. Salah satu faktor risiko utama SSJ/NET adalah meningkatnya penyakit kronis yang memerlukan polifarmasi dan status kesehatan yang buruk.³²

Skor keparahan SCORTEN telah terbukti menjadi parameter yang dapat diandalkan untuk prediksi kematian pasien SSJ/NET.³³ SCORTEN didasarkan pada tujuh faktor risiko independen, harus dinilai dalam 24 jam pertama setelah masuk dan pada hari ke-3 perawatan.³³ Makin banyak faktor risiko, makin tinggi angka kematian.³³

Tata laksana SSJ/NET beragam sesuai gejala dan komplikasi organ lain selain kulit; dimulai dengan identifikasi dan penghentian agen penyebab.³ Penyintas jangka panjang perlu dipantau secara sistematis, dengan akses cepat ke dermatologi, oftalmologi, pulmonologi, urologi/ginekologi, gastroenterologi, dan psikiatri.⁵

SIMPULAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan kondisi langka, namun mengancam jiwa. Penyintas SSJ/NET dapat mengalami gejala sisa yang tertunda dan komplikasi akut ataupun kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mockenhaupt M, Roujeau JCl. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). Fitzpatrick's dermatology. 9th. ed. McGraw Hill; 2019. p.767.
2. Carrasquillo OY, Santiago-V Marel, Cardona R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective descriptive study. Int J Dermatol. 2019;58(11):1293-9. DOI: 10.1111/ijd.14493.
3. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management. Medicina 2021;57(9):895. DOI: 10.3390/medicina57090895.
4. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11:2040622319894469. DOI: 10.1177/2040622319894469.
5. Lerch M, Mainnetti C, Picolli BTB, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Clin Rev Allerg Immunol. 2018;54(1):147-76. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z.
6. Olteanu C, Shear NH, Chew HF, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, et al. Severe physical complications among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Drug Saf. 2018;41(3):277-84. DOI: 10.1007/s40264-017-0608-0.
7. Gao X, Tang X, Ai L, Gao Q, Liao Q, Chen M, et al. Acute pancreatic injuries: A complication of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):644-53. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.043
8. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Retrospective review of 10-year experience. Int J Dermatol. 2019;58(9):1069-77. DOI: 10.1111/ijd.14409.
9. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome: A comprehensive review. Adv Wound Care. 2020 Jul;9(7):426-39. DOI: 10.1089/wound.2019.0977
10. Cheng L. Current pharmacogenetic perspective on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Front Pharmacol. 2021 Apr;12:588063. DOI: 10.3389/fphar.2021.588063
11. Alonso AE, Aramburu JA, Ruiz MRG, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente José A. Review article: Toxic epidermal necrolysis: A paradigm of critical illness. Rev Bras Ter Intensiva. 2017 Oct-Dec;29(4):499-508. DOI: 10.5935/0103-507X.20170075.
12. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoyi DA, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; Extensive review of reports of drug-induced etiologies, and possible therapeutic modalities. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(4):730-8. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148.
13. Metcalfe D, Iqbal O, Chodosh J, Bouchard CS, Saeed HN. Acute and chronic management of ocular disease in Stevens Johnson syndrome/toxic



- epidermal necrolysis in the USA. *Front Med.* 2021;8:662897. DOI: 10.3389/fmed.2021.662897.
14. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens–Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): The spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):924-35. DOI: 10.1111/bjd.15360.
 15. Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chatelin V, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol.* 2015;151(3):302-7. DOI:10.1001/jamadermatol.2014.4844.
 16. Xu N, Chen X, Wu S, Ye M, Zhang M, Tong L, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2018;3:2027-31. DOI: 10.3892/etm.2018.6357.
 17. Kaneko Y, Kaneko Y, Seko Y, Sotozono C, Ueta M, Sato S, Shimamoto T, et al. Respiratory complications of Stevens-Johnson syndrome (SJS): 3 cases of SJS-induced obstructive bronchiolitis. *Allergol Internat.* 2020;69:465e467.
 18. Canhão G, Pinheiro S, Cabral L. Toxic epidermal necrolysis: A clinical and therapeutic review. *Eur Burn J.* 2022;3:407–24.
 19. Siddika A, Alassaf O, Rajani AR, Elberry MA. Could there be a relation between Steven-Johnson syndrome and ST-segment elevation myocardial infarction? *BMJ Case Rep.* 2019;12(11):e230331. DOI: 10.1136/bcr-2019-230331.
 20. El-Azhary RA, Nowsheen S, Gibson LE, DiCaudo DJ. Disseminated intravascular coagulopathy: A complication of Stevens–Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. *Internat J Dermatol.* 2021;2:185-9. DOI: 10.1111/ijd.15370.
 21. Claytor JD, Herfarth HH, Weaver KN. Colonic involvement of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A rare cause of gastrointestinal bleeding. *ACG Case Rep J.* 2019;6:e00242. DOI:10.14309/crj.0000000000000242.
 22. Lee TH, Lee CC, Ng CY, Chang MY, Chang SW, Fan PC, et al. The influence of acute kidney injury on the outcome of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The prognostic value of KDIGO staging. *PLoS ONE* 2018;13(9):e0203642.
 23. Rattanakaemakorn P, Palakornkitti P, Pinyowiwat P, Jedee P, Thadanipon K. Chronic kidney disease is potentially an independent prognostic factor for death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients. *Front Med.* 2022;9:939210. DOI: 10.3389/fmed.2022.939210.
 24. Theva DP, Li L, Ng L. Urologic presentation of Stevens-Johnson syndrome: A case report. *J Urol Ren Dis.* 2017;JURD-130. DOI: 10.29011/2575-7903.000030.
 25. Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Canning DA, Weiss DA, Jen M. Genitourinary involvement and management in children with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol.* 2017(5):490.e1–490.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.01.018.
 26. Crowder CA, Jeney SES, Kraus CN, Bernal N, Lane F. Vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management and techniques used to reduce gynecologic sequelae. *Internat J Dermatol.* 2022;61(2):158-63. DOI: 10.1111/ijd.15676.
 27. Sharma AN, Hedayati B, Mesinkovska NA, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pregnant patients: A systematic review. *Internat J Dermatol.* 2022;6:239-47.
 28. Magone MT, Maiberger M, Clayton J, Pasiaka H. Vulvovaginal and ocular involvement and treatment in female patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(5Part A):520-8. DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.08.012.
 29. O'Reilly P, Meskell P, Whelan B, Kennedy C, Ramsay B, Coffey A, et al. Psychotherapeutic interventions for burns patients and the potential use with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients: A systematic integrative review. *PLoS ONE* 2022;17(6):e0270424.
 30. O'Reilly P, Kennedy C, Meskell P, Coffey A, Delaunois I, Dore L, et al. The psychological impact of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis on patients' lives: A critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2020;183:452–61. DOI: 10.1111/bjd.18746.
 31. Lefaucheur JP, Valeyrie-Allanore L, Tin SNW, Abgrall G, Colin A, Hajj C, et al. Chronic pain: A long-term sequela of epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) – Prevalence, clinical characteristics and risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(1):188-94. DOI: 10.1111/jdv.16891.
 32. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Investig Dermatol.* 2016;136:387e1397. DOI:10.1016/J.Jid.2016.03.023.
 33. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;9(F1000 Faculty Rev):61.