

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) melebihi Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) pada Geriatri: Laporan kasus

Aliezza Esthi Kusuma¹, Dwi Indria Anggraini²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom Steven Johnson (SSJ) merupakan suatu penyakit akut yang dapat mengancam jiwa yang ditandai dengan nekrosis dan pelepasan epidermis pada kulit vesikobulosa, mukosa orifisium, dan mata, disertai gejala umum yang berat. Insidensi SSJ melebihi Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) yaitu 1-10 kasus per 1 juta kasus per tahun. Penyebab tersering adalah reaksi hipersensitivitas terhadap obat. Secara patogenesis SSJ dan NET masih belum banyak diketahui. Gejalanya diawali dengan gejala prodromal *flu like symptom* diikuti timbulnya bula dan epidermolisis. SSJ dan NET berdasarkan usia telah dilaporkan tidak hanya sebagai faktor risiko tetapi juga dikaitkan dengan peningkatan kematian. Seorang wanita berusia 66 tahun datang dengan keluhan ruam, lecet dan lepuh disertai pengelupasan di seluruh tubuhnya termasuk pada kulit, mata, bibir dan kelaminnya. Enam hari sebelum timbul keluhan pasien memiliki riwayat pengobatan di fasilitas kesehatan tingkat pertama berupa ondansentron, parasetamol, dexametason, chlorpheniramine, glyceryl guaiacolate, salbutamol, antasida dan ranitidine. Pada pemeriksaan fisik didapatkan epidermiolisis ditubuhnya sekitar 27% dengan *Nicolsky sign* positif. SCORTEN yang dihitung pada pasien 3. Tatalaksana farmakologi yang diberikan pada pasien berupa antibiotik dan steroid intravena dan topical. Kasus SSJ *overlapping* NET sering terjadi setelah adanya riwayat konsumsi obat, insidensinya meningkat pada pasien usia lanjut (geriatri). Diagnosis dan penatalaksanaan tepat merupakan kunci pada kasus ini.

Kata kunci: Geriatri, nekrolisis epidermal toksik, sindrom stevens-johnson

Stevens-Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN) overlap in elderly patient: Case report

Abstract

Steven Johnson Syndrome (SSJ) is an acute, life-threatening disease characterized by necrosis and epidermal release in vesicobulosa skin, mucous orifice, and eyes, with severe general symptoms. The incidence of SSJ overlapping Toxic Epidermal Necrolysis (NET) is 1-10 cases per 1 million cases per year. The most common cause is hypersensitivity reactions to drugs. Pathogenesis of SSJ and NET is still not widely known. Symptoms begin with symptoms of prodromal flu like symptoms followed by bullae and epidermolysis. SSJ and NET based on age have been reported not only as risk factors but also associated with increased mortality. A 66-year-old woman presents with rashes, blisters and blisters accompanied by peeling all over her body including the skin, eyes, lips and genitals. Six days before hospital admission the patient had a history of treatment at a first-level health facility in the form of ondansentron, paracetamol, dexamethasone, chlorpheniramine, glyceryl guaiacolate, salbutamol, antacids and ranitidine. On physical examination found about 27% epidermiolysis body with positive sign Nicolsky. SCORTEN calculated on patient 3. Pharmacological treatment given to patients in the form of intravenous and topical antibiotics and steroids.

Keywords: Geriatric, stevens-johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Korespondensi: Aliezza Esthi Kusuma, alamat: Jalan Cendana No. 6, Tanjung Bintang Lampung Selatan, HP: 081365652578, email: aliezzaesthi20@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) merupakan penyakit yang diperantarai oleh sistem antibodi yang ditandai oleh penyakit prodromal diikuti oleh gejala mukokutan yang berat.^{1,2} SSJ adalah suatu penyakit yang prosesnya akut dapat mengancam nyawa ditandai dengan nekrosis dan pelepasan epidermis, dikenal dengan trias kelainan pada kulit vesikobulosa, mukosa orifisium, dan mata,

disertai gejala umum berat.³ SSJ yang bentuknya lebih parah yaitu *toxic epidermal necrolysis* (TEN), menghasilkan respons peradangan yang menghasilkan nekrosis keratinosit dan infiltrasi limfosit perivaskular. *Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis* (SJS-TEN) *overlap* memiliki karakteristik SSJ dan NET dengan keterlibatan 10% - 30% dari area permukaan tubuh,

detasemen epidermis, demam, dan malaise.^{2,4} Luas permukaan yang terkena hanya 10% maka disebut SSJ, apabila luas permukaan lebih dari 30% maka disebut NET. SSJ secara umum terkait dengan reaksi hipersensitivitas akibat obat.⁵

Paparan berulang individu dengan obat yang sama, akan mengakibatkan rekurensi SJS/TEN lebih cepat. Metabolit obat dapat memiliki efek langsung sebagai toksin, atau bertindak sebagai haptan yang berinteraksi langsung dengan jaringan tubuh dan menjadikannya antigen. Presentasi antigen tersebut akan memproduksi TNF α oleh sel dendrosit, monosit/makrofag yang ada di epidermis, hasilnya adalah perekrutan dan proliferasi sel limfosit T. Selanjutnya sel limfosit T sitotoksik (CD8) yang telah teraktivasi akan menginduksi apoptosis sel epidermis melalui 3 jalur utama, yaitu, Interaksi Fas-FasL, Jalur Perforin/Garanzym B dan Granulysin.⁶

Penyebab paling umum yang terkait dengan SSJ/NET adalah allopurinol, antikonvulsan (*carbamazepine* dan *lamotrigine*), dan antibiotik sulfonamide.² Insiden SSJ dikatakan 1-6 per satu juta orang per tahun sedangkan pada NET hanya 0,4-1,2 per satu juta orang per tahun.^{7,8} Tingkat kematian rata-rata untuk NET adalah 25% -35% sedangkan untuk SSJ adalah 1% -5%.⁹

Manifestasi klinis SSJ/NET dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase akut dan fase akhir yang disertai gejala sisa. Fase Akut, SSJ/NET secara klinis dimulai 8 minggu setelah menggunakan/mengonsumsi obat. Gejala awal atau gejala prodormal tidak spesifik, seperti demam dan flu like symptoms (gatal dan rasa terbakar pada mata, nyeri menelan, batuk, dengan dahak produktif, pilek, nyeri kepala, malaise, dan artralgia). Gejala dapat berlangsung hingga 1 minggu. Pada fase terakhir sering disertai dengan gejala sisa. Gejala paling sering adalah hiperpigmentasi dan hipopigmentasi kulit (62,5%), komplikasi pada mata (50%), dan distrofi kuku (37,5%). Komplikasi akhir pada mata meliputi kekeringan mata (46%), trikiasis (16%), symblepharon (14%), distikiasis (14%), kehilangan penglihatan (5%), entropion (5%), ankyloblepharon (2%), laphgoltalmos (2%),

ulkus kornea (2%), dan 5 komplikasi jangka panjang mukosa terjadi pada 73% pasien yang memiliki keterlibatan mukosa di fase akut.⁶ SSJ juga merupakan suatu penyakit akut yang ditandai dengan nekrosis dan pelepasan epidermis, dikenal dengan trias kelainan pada yaitu kulit vesikobulosa, mukosa orifisium, dan mata, disertai gejala umum berat.³

SSJ dan NET yaitu dapat terjadi pada semua kelompok umur, tetapi peningkatan insidensi pada populasi lansia telah dijelaskan, dengan hasil 2,7 kali lebih sering terjadi daripada pada populasi dewasa muda. Pada usia yang sudah berumur dapat meningkatkan insidensi dan mortalitas NET.¹⁰ Pada laporan kasus ini, kami akan menyajikan kasus SSJ-NET *overlap* pada pasien lansia.

Kasus

Seorang wanita lanjut usia berusia 66 tahun dari Lampung datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung dengan ruam kulit yang perih, melepuh dan luas dengan keterlibatan mukosa. Pasien ini memiliki riwayat demam dan malaise sejak 6 hari sebelum masuk rumah sakit kami, pasien berobat dan dirawat di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) dan diberikan obat ondansentron, parasetamol, dexametason, *chlorpheniramine*, *glyceryl guaiacolate*, salbutamol, antasida dan ranitidin. Pasien tidak memiliki riwayat alergi, atopi, urtikaria dan komorbid yang memperberat. Riwayat keluhan yang sama pada keluarga disangkal.

Pada hari ke-3 pengobatan, pasien mengalami ruam yang bersifat nonpruritik dan tidak menyakitkan. Terdapat luka seperti lepuhan berisi cairan mulai dari tangan dan menyebar ke seluruh tubuh. Kelopak mata dan bibirnya bengkak, lepuh dan pengerasan pada kulit sekitar. Pasien dirawat di rumah sakit sebelumnya dan didiagnosis secara klinis sebagai *Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis (SJS-TEN) overlap*. Tatalaksana yang diberikan rumah sakit sebelumnya pada pasien berupa menghentikan pengobatan yang diberikan di FKTP dan pengobatan diganti menjadi seftriakson, deksametason, *cetirizine*, *nystatin* dan

acyclovir. Namun, gejala klinisnya tetap tidak membaik.

Setelah 3 hari perawatan di FKTP, pasien dirujuk ke RSUD Abdoel Moeloek dengan keadaan ruam seperti terbakar di seluruh tubuh disertai rasa nyeri dan bertambah berat, kulit melepuh berisi cairan di tubuh berwarna

kehitaman. Kedua mata pasien merah, bengkak dan mengeluarkan kotoran, pasien mengeluh mata tidak dapat dibuka. Mulut pasien bengkak, lecet dan terasa perih. Riwayat perjalanan penyakit berdasarkan waktu pada pasien terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Linimasa perjalanan penyakit pasien

Lini Masa	Keterangan
6 hari SMRS	<ul style="list-style-type: none"> Berobat dan dirawat di FKTP Keluhan demam dan malaise Diberikan obat ondansentron, parasetamol, dexametason, <i>chlorpheniramine</i>, <i>glyceryl guaiacolate</i>, salbutamol, antasida dan ranitidin
3 hari SMRS	<ul style="list-style-type: none"> Keluhan ruam dikulit muncul, luka seperti lepuhan berisi cairan mulai dari tangan dan menyebar ke seluruh tubuh. Kelopak mata dan bibirnya bengkak, lepuh dan pengerasan pada kulit sekitar. Hampir seluruh area permukaan tubuh terlibat. Pasien dirujuk ke RS Bob Hazar Pengobatan dihentikan, diganti ceftriakson, deksametason, <i>cetirizine</i>, <i>nystatin</i> dan <i>acyclovir</i>
Hari SMRS	<ul style="list-style-type: none"> Pengurangan lesi ditubuh belum optimal dan bertambah berat. Kedua mata pasien merah, bengkak dan mengeluarkan kotoran, pasien mengeluh mata tidak dapat dibuka. Mulut pasien bengkak, lecet dan terasa perih. Pasien juga kesulitan menelan Pasien dirujuk ke RSUD Abdoel Moeloek Pengobatan dihentikan, diganti deksametason injeksi dosis tinggi (<i>tapering-off</i>), gentamisin, ranitidin dan krim hidrokortison
3 hari setelah dirawat	<ul style="list-style-type: none"> Pasien terdapat perbaikan gejala klinis, ruam di kulit, bibir, kelopak mata sudah mulai membaik Pasien diperbolehkan pulang



Gambar 1. A. Terdapat bula multipel pada daerah dada pasien (panah hijau); B. Tampak lesi eritematosa violasea di daerah punggung (panah kuning); C. Gambaran epidermiolisis hampir diseluruh tubuh D. Tampak lesi hiperpigmentasi di bibir (panah merah). (dokumentasi pribadi)

Pada pemeriksaan fisik pada pasien diperoleh keadaan umum dan tanda-tanda vital pasien baik. Pada pemeriksaan dermatologis secara generalisata terdapat bula multipel ukuran lenticular-numular sirkumskripta, sebagian plak eritematosa violasea multipel ukuran numular hingga plak sirkumskripta konfluens, epidermiolisis $\pm 27\%$ (*Nicolsky sign* positif) dan plak hiperpigmentasi bagian tengah multipel ukuran numular irisformis sirkumskripta gambar 1.

Pemeriksaan laboratorium darah lengkap hemoglobin 10,8 gr/dL, leukosit 100/ μL kesan leukopenia, eritrosit 3,6 juta/ μL , hematokrit 34%, trombosit 95.000/ μL kesan trombositopenia, fungsi hati baik, kadar *blood urea nitrogen* (BUN) >28 . Pengobatan yang diberikan yaitu deksametason injeksi dosis tinggi (*tapering-off*), gentamisin, ranitidin dan krim hidrokortison diberikan selama perawatan 3 hari, gejala klinisnya membaik dan pasien diperbolehkan pulang. Pada pasien ini penilaian SCORTEN menghasilkan skor 3 dengan tingkat kematian sekitar 35% yang dijelaskan pada gambar 2.¹¹ Peningkatan itu terhambat oleh usia lebih dari 40 tahun, luas daerah yang terlibat lebih dari 10% dan hasil urea ureum lebih dari 28mg/dl.

Prognostic factors	Points
Age > 40 years	0
Tachycardia > 120 bpm	1
Neoplasia	1
Initial detachment > 10%	0
Serum urea > 10 mmol/L	0
Serum bicarbonate < 20mmol/L	1
Blood glucose > 14 mmol/L	1
SCORTEN	Mortality (%)
0-1	3
2	12
3	35
4	58
≥ 5	90

Gambar 2. Skor *severity-of-illness score that estimates the risk of death in TEN* (SCORTEN)¹¹

Pembahasan

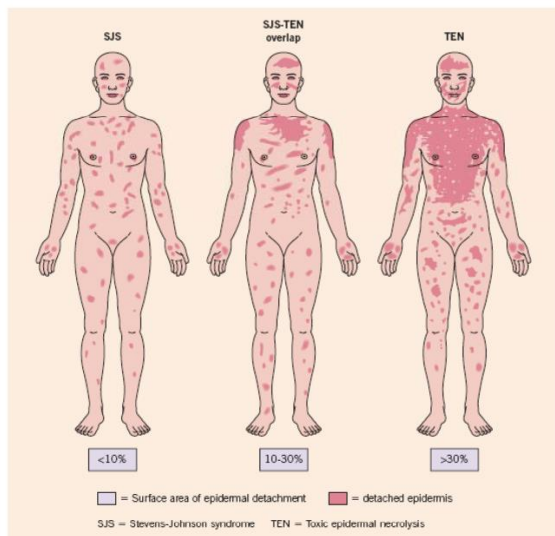
Sindrom Steven-Johnson (SSJ) merupakan suatu penyakit akut yang dapat mengancam jiwa yang ditandai dengan nekrosis dan pelepasan epidermis, meliputi vesikobulosa, mukosa orifisium dan mata disertai gejala umum yang berat. Sindrom Stevens-Johnson termasuk dalam epidermal

nekrolisis karena memiliki gambaran klinis, faktor risiko, penyebab, mekanisme dan gambaran histopatologi yang sama.^{12,13} SSJ ditandai dengan gambaran klinis pelepasan area epidermis atau yang dapat terlepas (*Nicolsky sign* positif) sebesar kurang dari 10% dari total luas permukaan tubuh. Apabila luas permukaan tubuh yang terkena lebih dari 30% disebut sebagai Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) dan bila luas permukaan tubuh yang terkena 10-30% disebut sebagai SSJ *overlapping* NET (Gambar 1).⁵ Diagnosis yang ditegakkan dalam kasus kami adalah SSJ *overlapping* NET karena epidermiolisis pada kasus ini sekitar 27%.

Etiologi dari SSJ sulit ditentukan dengan pasti karena penyebabnya meliputi berbagai faktor, walaupun pada umumnya sering berkaitan dengan respon imun terhadap obat. Beberapa faktor penyebab timbulnya SSJ diantaranya: infeksi (virus, jamur, bakteri, parasit), obat (salisilat, sulfa, penisilin, etambutol, tegretol, tetrasiklin, digitalis, kontraseptif), makanan (coklat), fisik (udara dingin, sinar matahari, sinar X), dan radioterapi.^{5,13}

Pada pasien ini, obat yang diduga menyebabkan keadaan pasien saat ini adalah obat yang dikonsumsi saat di FKTP, antara lain ondansentron, parasetamol, dexametason, *chlorpheniramine*, *glyceryl guaiacolate*, salbutamol, antasida dan ranitidin. Terdapat laporan kasus di India yang menunjukkan terjadinya NET akibat ondansentron pada pasien HIV.¹⁴ Beberapa kasus SSJ juga dapat disebabkan oleh parasetamol.^{3,15} Penelitian yang dilakukan Russom dkk yang melaporkan kejadian SSJ-NET berat dari tahun 1973-2017 hanya terdapat 15 kasus yang dicurigai terinduksi dari *chlorpheniramine*.¹⁶ Laporan kasus dan penelitian yang melaporkan bahwa SSJ-TEN dapat disebabkan oleh Salbutamol dan turunannya yang biasa digunakan dalam pengobatan asma.¹⁷⁻¹⁹ Namun, belum ditemukan literatur yang melaporkan *glyceryl guaiacolate* dan antasida dapat menyebabkan SSJ-NET sehingga pada kasus ini yang dapat menjadi obat terduga penyebab SSJ-NET antara lain ondansentron, parasetamol, *chlorpheniramine* dan salbutamol.

Patogenesis SSJ sampai saat ini belum jelas walaupun sering dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas tipe III dan reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Tatalaksana dari SSJ juga masih belum diketahui dan beberapa diantaranya masih kontroversial. Kasus SSJ merupakan suatu kasus kegawatdaruratan yang harus segera ditangani dengan tatalaksana *life-saving* sehingga penegakan diagnosis kasus SSJ harus dilakukan dengan cepat.^{9,20}



Gambar 3. Pembagian SSJ, SSJ overlapping NET, dan NET.²¹

Kondisi SSJ-NET cenderung lebih umum pada pasien usia lanjut. Ketika populasi lansia meningkat, jumlah pasien lansia dengan SSJ-NET juga dapat diperkirakan meningkat. Tidak mengherankan karena lansia biasanya diresepkan obat lebih banyak daripada kelompok populasi lain, dan SSJ-NET paling sering diinduksi oleh obat.²³ Insiden tertinggi adalah ditemukan pada orang dewasa yang lebih tua setelah 65 tahun.²⁴ NET juga lebih sering dikaitkan dengan mortalitas yang tinggi, terutama pada populasi lansia.²⁵ Laporan untuk orang berusia di atas 65 tahun menunjukkan bahwa reaksi obat akan lebih merugikan dan memiliki dampak serius hingga hasil yang fatal. Kehadiran penyakit dan komorbiditas yang mendasarinya dengan konsumsi banyak obat pada orang lanjut usia juga meningkatkan risiko pengembangan SSJ-NET. Penelitian lain,

pada 52 pasien lansia dengan NET, menunjukkan bahwa setiap pasien memiliki beberapa kondisi pra-penyerta seperti diabetes, alkoholisme, hepatitis sirosis, penyakit koroner, gagal jantung, dan gagal ginjal. Namun pada pasien kami tidak memiliki komorbid apapun.¹⁰

Gejala awal pasien dimulai dengan demam, mata terbakar, dan kesulitan menelan lalu diikuti oleh makula eritematosa atau purpura merah kehitaman bervariasi dalam bentuk dan ukuran yang berbeda. Telapak tangan dan telapak kaki juga biasanya terlibat. Semua selaput mukosa cenderung terlibat dan berat, antara lain mukosa bukal, okular, dan genital lebih sering terjadi sedangkan mukosa pernapasan dan gastrointestinal jarang terjadi. Komplikasi awal yang paling sering terjadi yaitu infeksi kulit superfisial, sepsis, dan pneumonia sementara sekuele jangka panjang dikelompokkan ke dalam kelainan kulit (pruritis, bekas luka hipertrofik), okular (mata berair kering, penurunan ketajaman penglihatan) dan organ khusus (perlekatan vagina / labium, bronkiolitis obliterans).^{4,26,27}

Tanda Nikolsky adalah parameter yang biasanya digunakan untuk diagnosis klinis SSJ-NET dan digambarkan sebagai pemisahan kulit superfisial pada area kulit yang tidak melepuh eritematosa saat diberi penekanan.⁴ Diagnosis pasti keadaan ini hanya dapat dilakukan pada biopsi kulit.^{4,33} Nekrotik keratinosit, perubahan pemisahan epidermal-dermal, infiltrat kulit, dan edema pada dermis dengan atau tanpa eosinofil adalah temuan paling umum pada biopsi kulit.³⁴ Namun, karena sifatnya yang invasif dan prosedur yang panjang, hal ini tidak umum dilakukan sebagai alat diagnostik. Parameter laboratorium yang dapat ditemukan dalam SSJ-NET termasuk limfopenia, anemia, peningkatan laju sedimentasi eritrosit (ESR), dan dalam kasus yang jarang terjadi trombotopenia.⁴

Belum ada kriteria yang ditetapkan untuk monoterapi atau kombinasi obat yang terbukti dapat mengobati pada penyakit ini. Strategi manajemen yang masih banyak digunakan adalah pendekatan multidisiplin mulai dari penghentian obat secara cepat hingga pengobatan suportif, misalnya.

perawatan luka yang agresif, pengendalian infeksi, perawatan fungsi okular dan saluran cerna, diet protein tinggi, dan transfusi komponen darah yang dibutuhkan.^{2,35} Kortikosteroid, merupakan obat yang dapat diberikan di beberapa negara, namun belum ditetapkan sebagai pengobatan definitif untuk SSJ di seluruh dunia.⁴ Dalam studi kohort retrospektif 10 tahun oleh Chan dan Cook³⁴ menunjukkan bahwa dari 42 pasien ini, 26 (62%) pasien terdiagnosis NET, enam (14%) pasien terdiagnosis SSJ-NET *overlap*, dan 10 (24%) pasien dengan diagnosis SSJ. Pasien dibagi menjadi empat kelompok dengan tiga belas pasien menerima terapi kombinasi dengan imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid sistemik; tujuh pasien menerima monoterapi kortikosteroid sistemik, 16 pasien mendapat monoterapi IVIG; dan enam pasien menerima terapi suportif saja. Hasil penelitian bermakna secara statistik pada terapi kombinasi ($p=0,05$) yang membuktikan jika terapi kombinasi IVIG dan kortikosteroid lebih efektif diberikan pada pasien SSJ-NET.

Ada berbagai metode penatalaksanaan SSJ-NET pada tahap akut. Respons imunologis yang diperantarai sel-T adalah penyebab SSJ-NET, sehingga pertimbangan pemberian steroid dosis tinggi, siklofosamid, atau siklosporin sebagai cara untuk menahan perkembangan lesi kulit. Pada *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* penggunaan dosis yang relatif tinggi (misalnya, metilprednisolon 100mg/hari), akan terbatas penggunaannya pada periode waktu yang singkat hanya pada tahap akut saja dengan asumsi bahwa terapi steroid dosis tinggi pada fase akut dapat menghambat perkembangan penyakit. Namun, masalah lain yaitu kekhawatiran akan pemberian steroid sistemik dosis tinggi dapat meningkatkan risiko (yang ada) terjadi infeksi.^{24,37-39} Tatalaksana pada kasus ini sesuai karena pasien diberikan kortikosteroid dosis tinggi dalam waktu yang singkat.

Penilaian sistem penilaian prognostik menggunakan SCORTEN berfungsi untuk mengevaluasi usia, denyut jantung, luas permukaan tubuh, komorbiditas termasuk kanker atau keganasan hematologi, dan juga

hasil laboratorium seperti urea serum, bikarbonat, dan glukosa. Pengetahuan prognosis dari beberapa reaksi obat telah meningkat pesat selama beberapa tahun terakhir karena pemahaman tambahan tentang patobiologi yang mencakup hubungan genetik dengan *human leucocytes antigens* (HLA) dan gen non-HLA, sitotoksitas yang dimediasi oleh sel T terhadap sel-sel metabolit obat, dan pembatasan reseptor sel T (TCR).^{35,40} Namun, prognosis masih tetap buruk karena kurangnya diagnosis yang cepat, perawatan suportif dan nutrisi yang dibutuhkan setelahnya. Prognosis yang buruk juga dapat dikaitkan dengan fakta bahwa keadaan penyakit ini disebabkan oleh serangkaian obat yang biasa digunakan.⁵

Simpulan

Diagnosis penyakit Sindrom Stevens-Johnson *toxic epidermal necrolysis* (SSJ-NET) *overlap* pada pasien geriatri merupakan salah satu kasus yang memerlukan tatalaksana khusus. Penghitungan SKORTEN pada kasus SSJ-NET merupakan hal yang penting dilakukan untuk menentukan penilaian prognostik.

Daftar Pustaka

1. Sah R, Neupane S, Khadka S, Poudyal S, Paneru HR, Sah R, et al. *A Case Study of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN) Overlap in Mycoplasma pneumoniae-Associated Tracheobronchitis*. Case Rep Infect Dis. 2019 May 30;2019:5471765.
2. Miliszewski MA, Kirchoff MG, Sikora S, Papp A, Dutz JP. *Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Analysis of Triggers and Implications for Improving Prevention*. Am J Med. 2016;129(11):1221-5.
3. Putri ND, Mutiara H, Hasudungan, Sibero HT, Sukohar A. *Steven-Johnson Syndrom et causa Paracetamol*. J Medula Unila. 2016;6(1):101-7.
4. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F, et al. *Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal*

- necrolysis*. *Acta Biomed*. 2019 Jan 29;90(3-S):52–60.
5. Oakley AM, Krishnamurthy K. *Stevens Johnson Syndrome (Toxic Epidermal Necrolysis)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 1.
 6. Dewi CC. *Tinjauan atas Stevens-Johnson Syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis*. *CDK Ed Suplemen-2*. 2019;46:55–9.
 7. Chester H, Jariwala S. *A case of Stevens-Johnson syndrome with thrombocytopenia*. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2016;117(5):S19.
 8. 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.
 9. Malik MN, Ullah AM, Ahmad ME, Riaz R, Syed TIS. *Pancytopenia in a Patient with Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report with Literature Review*. *Cureus*. 2019;11(5):5–11.
 10. Sudarsa PSS, Puspawati NMD, Purnami NKR, Sanjaya IGPH, Hamid ARRH. *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in an elderly with comorbidities: A case report*. *Bali Med J*. 2020;9(1):323–6.
 11. Cohen V. *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)* [Internet]. *Medscape*. 2018 [diakses tanggal 6 Juni 2020]. 1. Tersedia di: <https://emedicine.medscape.com/article/229698-overview#a7>
 12. Purnamawati S, Febriana SA, Danarti R, Saefudin T. *Topical treatment for Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review*. *Bali Med J*. 2016;5(1):82–90.
 13. Wong A, Malvestiti AA, Hafner M de FS. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review*. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(5):468–73.
 14. Saraogi PP, Nayak CS, Pereira RR, Dhurat RS. *Inadvertent Provocative Oral Ondansetron use Leading to Toxic Epidermal Necrolysis in an HIV-infected Patient*. *Indian J Dermatol*. 2012 Nov;57(6):503.
 15. Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar A. *Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: A rare case report*. *Contemp Clin Dent*. 2015 Sep;6(Suppl 1):S278-81.
 16. Russom M, Debesai M, Zeregabr M, Tesfai F, Abrham G. *Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens - Johnson syndrome and Erythema Multiform associated with Chlorpheniramine*. *J Pharmacovigil Pharmacother*. 2017;114:1–10.
 17. Maggini V, Lombardi N, Lenti MC, Masi S, Trapani S, Pugi A, et al. *A case of pediatric Steven-Johnson Syndrome associated with albuterol consumption*. *Int Immunopharmacol*. 2015 Jul;27(1):154–5.
 18. Shariff A, Hillerson D, Ross J, Ayala-pena E. *Stevens-Johnson Syndrome Secondary to Isolated Albuterol Use*. *CUTIS*. 2017;100(2):E6-8.
 19. Auyeung J, Lee M. *Successful Treatment of Stevens – Johnson Syndrome with Cyclosporine and Corticosteroid*. *CJHP*. 2018;71(4):272–5.
 20. Kumar R, Das A, Das S. *Management of Stevens-Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis: Looking Beyond Guidelines!* *Indian J Dermatol*. 2018;63(2):117–24.
 21. Harr T, French LE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):39.
 22. Lihite RJ, Lahkar M, Borah A, Hazarika D, Singh S. *A study on drug induced Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and SJS-TEN overlap in a tertiary care hospital of Northeast India*. *J Young Pharm*. 2016;8(2):149–53.
 23. Pease DR. *Increased mortality in elderly patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):AB226.
 24. Mockenhaupt M, Roujeau J. *Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis)*. In: *Fitzpatrick's Dermatology*. New York: McGraw-Hill; 2019. p. 733–48.
 25. Le H-G, Saeed H, Mantagos IS, Mitchell CM, Goverman J, Chodosh J. *Burn unit care of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A survey*. *Burns*. 2016 Jun;42(4):830–5.

26. Saka B, Akakpo AS, Teclessou JN, Mahamadou G, Mouhari-Toure A, Dzidzinyo K, et al. *Ocular and Mucocutaneous Sequelae among Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Togo*. *Dermatol Res Pract*. 2019;2019:4917024.
27. Seccombe EL, Ardern-Jones M, Walker W, Austin S, Taibjee S, Williams S, et al. *Bronchiolitis obliterans as a long-term sequela of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children*. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Dec;44(8):897–902.
28. Rahmawati YW, Indramaya DM. *Studi Retrospektif: Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik*. *Period Dermatology Venereol*. 2016;28(2):68–76.
29. Ba DYH, Brieva J, Silverberg NB, Ms ASP, Mph JIS. *Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States*. *J Am Dermatology*. 2017;76(5):811–7.
30. Jorge J, Kowal-vern A, Fung HCH, Poulakidas SJ. *Toxic Epidermal Necrolysis and Graft versus Host Disease after Hematopoietic and Liver Transplantation : A Review*. *Int J Clin Expl Dermatol*. 2018;3(1):1–9.
31. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. *U.K. guidelines for the management of Stevens – Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis in adults 2016*. *Br J Dermatol*. 2016;174:1194–227.
32. Orime M. *Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions*. *J Immunol Res*. 2017/10/31. 2017;2017:6928363.
33. Lerch M, Mainetti C, Beretta-piccoli BT, Harr T. *Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2017;54(1):147–76.
34. Chan L, Cook DK. *A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016*. *Int J Dermatol*. 2019 Oct;58(10):1141–7.
35. Tseng SCG. *Acute management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to minimize ocular sequelae*. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):949–51.
36. Michaels B. *The role of systemic corticosteroid therapy in erythema multiforme major and stevens-johnson syndrome: a review of past and current opinions*. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Mar;2(3):51–5.
37. Wolff K, Johnson RA. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2018. 1–2000.
38. Stern RS, Divito SJ. *Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology-Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done*. *J Invest Dermatol*. 2017 May;137(5):1004–8.
39. Ang C, Tay Y. *Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Int J Dermatol*. 2011;50:1570–8.
40. Fan Z-D, Qian X-Q, Yu H-G. *Pancytopenia as an early indicator for Stevens-Johnson syndrome complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report*. *BMC Pediatr*. 2014 Feb;14:38.