

# Steven-Johnsons Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

*by Afif Nurul Hidayati*

---

**Submission date:** 17-Jan-2019 06:31PM (UTC+0800)

**Submission ID:** 1065177774

**File name:** Steven-Johnsons\_Syndrome\_SJS\_dan\_Toxic\_Epidermal\_Necrolysis.pdf (4.93M)

**Word count:** 1986

**Character count:** 12530

## **STEVEN-JOHNSONS SYNDROME (SJS) DAN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)**

*Afif Nurul Hidayati*

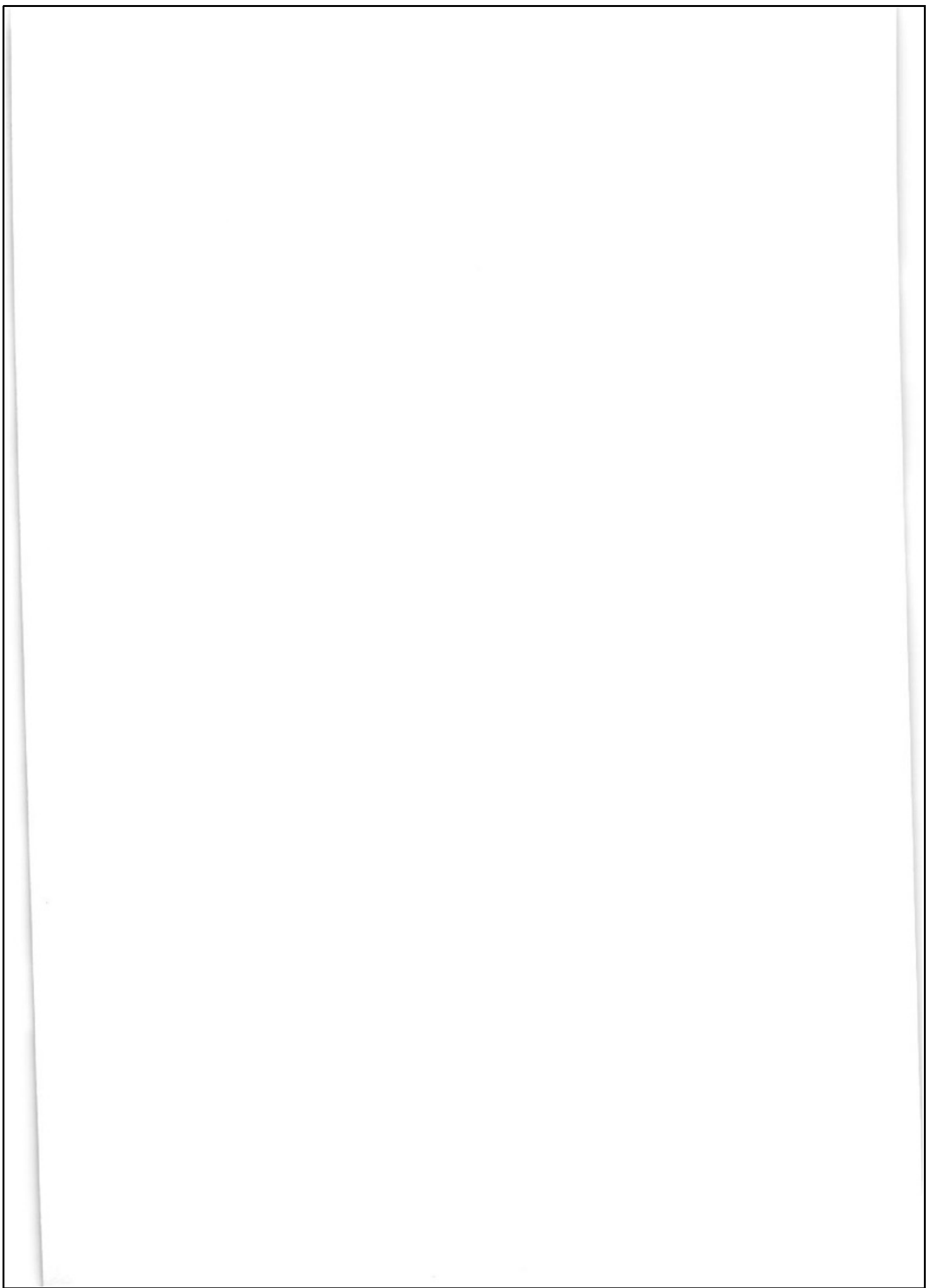
Departemen/KSM/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin  
Rumah Sakit Universitas Airlangga  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

### **PENDAHULUAN**

*Rash* dan keluhan kulit sering ditemui dalam kehidupan sehari-hari dan beberapa diantaranya termasuk dalam kegawatdaruratan dermatologi, sehingga tenaga kesehatan perlu mengetahui tipe-tipe kelainan yang termasuk dalam kegawatdaruratan dalam bidang dermatologi yang dapat mengancam keselamatan pasien. Selain itu juga perlu memahami penatalaksanaan yang tepat dalam menangani kasus-kasus tersebut. Tidak kalah penting adalah memahami waktu dan cara yang tepat dalam merujuk pasien yang mengalami kegawatdaruratan dalam bidang kulit. Dalam makalah ini disajikan tentang beberapa kondisi yang termasuk dalam kegawatdaruratan khususnya yang memberikan gambaran nekrolisis epidermal yaitu *Steven-Johnsons Syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN).

### **Definisi**

*Steven-Johnson Syndrome* (SJS) dan *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) merupakan reaksi akut berupa nekrosis dan epidermolisis yang berat pada kulit dan mukosa yang mengancam jiwa yang terutama diinduksi oleh obat (Edwards dan Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie and Roujeau, 2012). SJS dan TEN merupakan erupsi alergi obat yang paling berat (James *et al.*, 2011).



## Epidemiologi

Insidensi SJS sekitar 1–6 kasus perjuta orang-tahun dan TEN sekitar 0,4–1,2 kasus perjuta orang-tahun. Dapat terjadi pada semua umur, meningkat pada dekade keempat, lebih sering pada wanita. Mortalitas SJS sekitar 5–12% sedangkan TEN sekitar 30% (Valeyrie and Roujeau, 2012). Beberapa faktor seperti usia lanjut, kondisi komorbiditas yang menyertai, dan luasnya lesi menentukan prognosis pasien seperti dijelaskan pada Tabel 9.1.

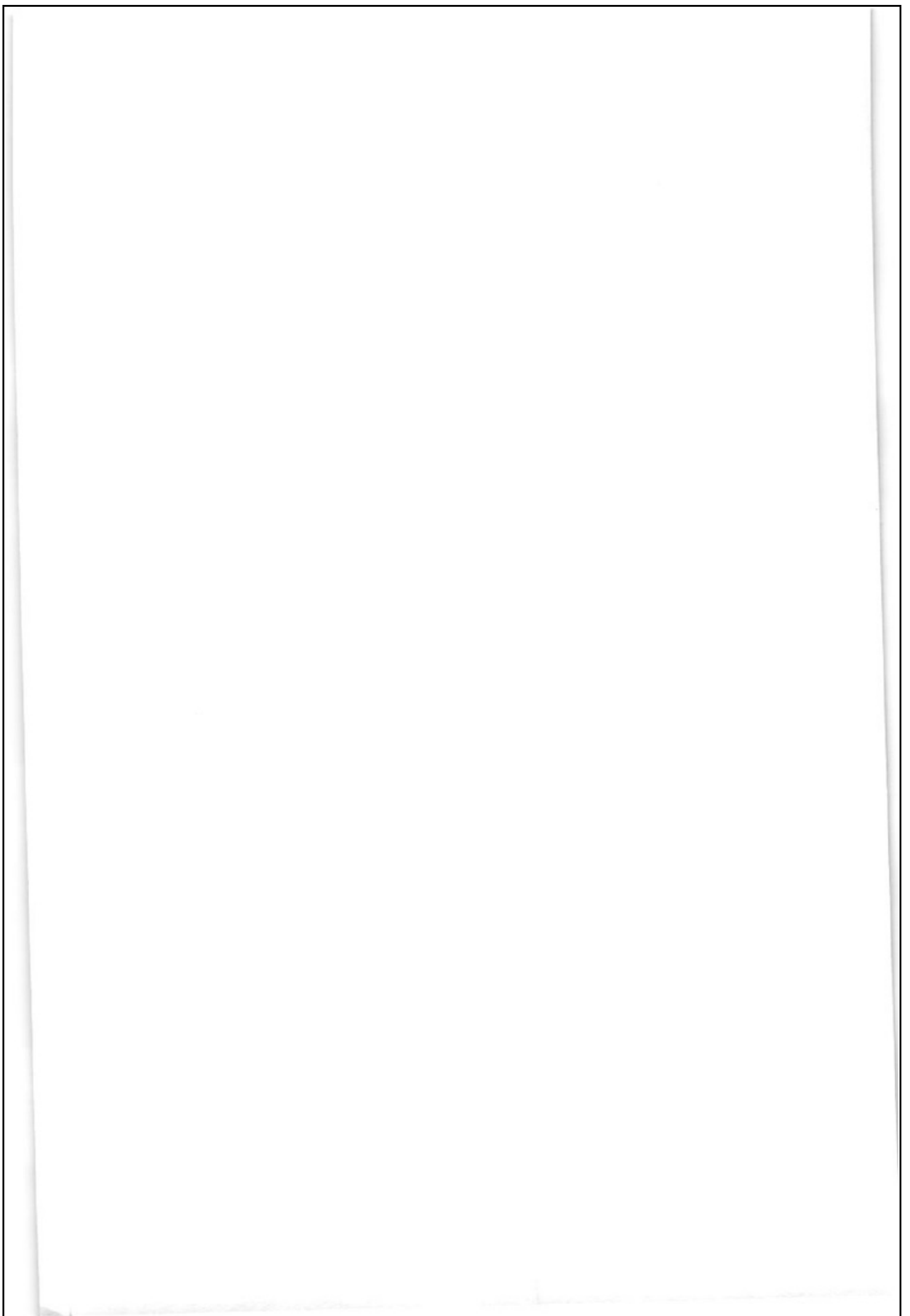
**Tabel 9.1** SCORTEN: A Prognostic Scoring System for Patients with Epidermal Necrolysis

SCORTEN	
Faktor prognosis	Poin
• Usia > 40 tahun	1
• Denyut jantung > 120 kali/menit	1
• Kanker atau keganasan hematologis	1
• Area permukaan tubuh yang terkena > 10%	1
• Kadar urea serum > 10 mM	1
• Kadar bikarbonat serum > 20 mM	1
• Kadar glukosa serum > 14 mM	1
SCORTEN	Mortality rate (%)
0–1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
5	90

(Sumber: Valeyrie dan Roujeau, 2012)

## Etiologi dan Patogenesis

Patofisiologi SJS dan TEN secara pasti belum diketahui, tetapi diduga faktor paling penting dan paling sering adalah obat-obatan. Lebih dari 100 obat dapat menyebabkan SJS dan TEN. Terjadi reaksi sitotoksik yang mengakibatkan nekrosis epidermis yang disertai dengan infiltrat mononuklear akibat reaksi sel imun terutama Sel T sitotoksik terhadap bentuk *native* obat. Sekitar 20% SJS dan TEN penyebabnya idiopatik. Agen penyebab infeksi lebih sering menyebabkan *eritema multiforme*, walaupun dapat berkaitan dengan SJS dan TEN tetapi jarang (Edwards dan Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie



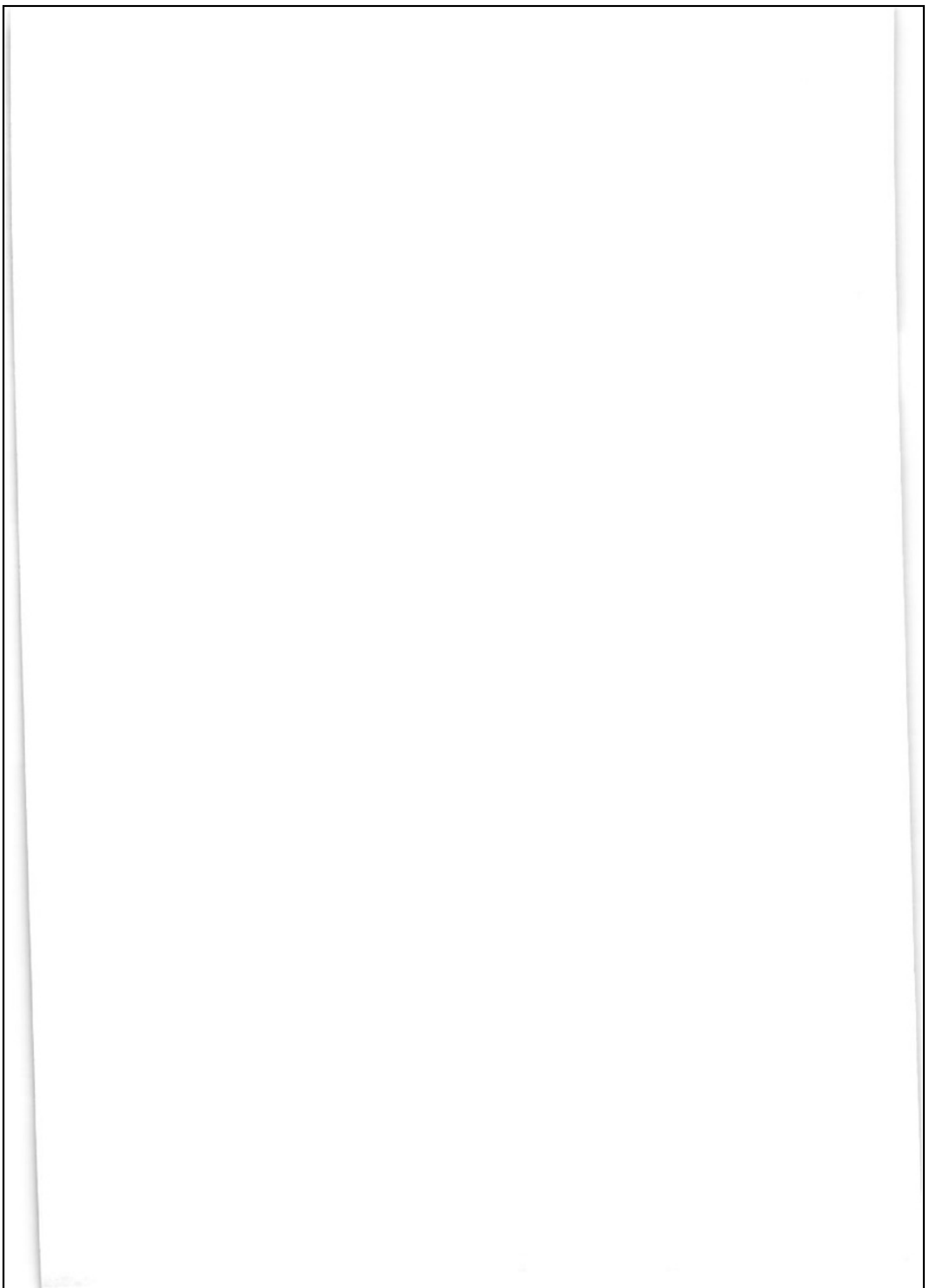
dan Roujeau, 2012). Kerentanan genetik yaitu HLA-B\*1502 dan HLA-B\*5801 berperan penting terhadap beberapa obat (Valeyrie and Roujeau, 2012).

**Tabel 9.2** Obat-obatan yang berisiko menyebabkan SJS dan TEN

High Risk	Lower Risk	Doubtful Risk	No Evidence of Risk
Allopurinol	Acetic acid NSAIDs (e.g., diclofenat)	Paracetamol (acetaminophen)	Aspirin
Sulfamethoxazole	Aminopenicillins	Pyrazolone analgesics	Sulfonylurea
Sulfadiazine	Cephalosporins	Corticosteroids	Thiazide diuretics
Sulfapyridine	Quinolones	Other NSAIDs (except aspirin)	Furosemide
Sulfadoxine	Cyclins	Sertraline	Aldactone
sulfasalazine	Macrolides		Calcium channel blockers
Carbamazepine			$\beta$ Blockers
Lamotrigine			Angiotensin- converting enzyme inhibitors
Phenobarbital			Angiotensin II receptor antagonists
Phenytoin			Statins
Phenylbutazone			Harmones
Nevirapine			Vitamins
Oxicam NSAIDs			
Thiacetazone			

(Sumber: Valeyrie dan Roujeau, 2012)

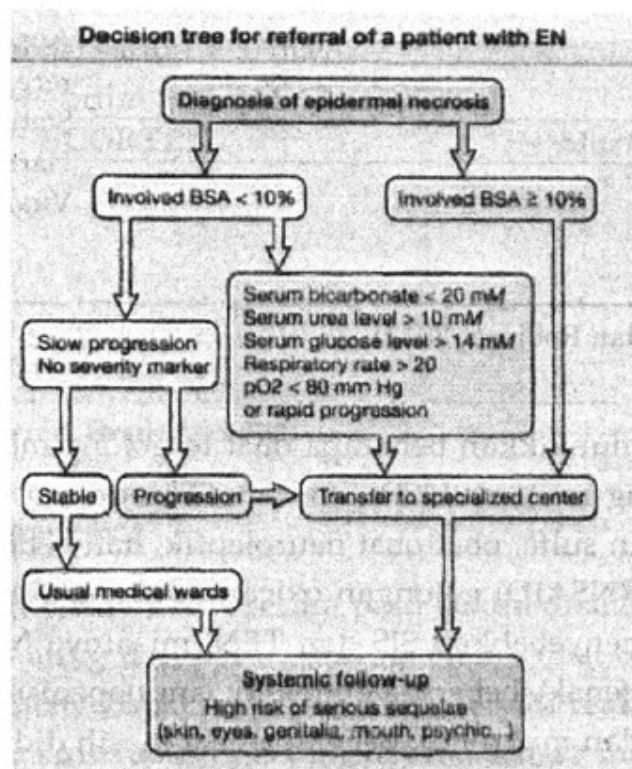
Tabel 9.2 menunjukkan beberapa obat tergolong mempunyai risiko tinggi yang sering menyebabkan SJS dan TEN, antara lain alopurinol, obat-obat golongan sulfa, obat-obat neuroleptik, dan beberapa *non-steroid anti-inflammation* (NSAID) golongan oxicam. Beberapa obat mempunyai potensi rendah menyebabkan SJS dan TEN, misalnya NSAID golongan asam asetat (diklofenak), beberapa antibiotik (aminopenisilin, sefalosporin, kuinolon, siklin, dan makrolid). Beberapa obat masih diduga mempunyai risiko menyebabkan SJS dan TEN (parasetamol, pirasolon, kortikosteroid, beberapa NSAID kecuali aspirin, sertraline). Beberapa obat tidak terbukti memiliki risiko menyebabkan SJS dan TEN, misal aspirin, sulfonilurea, beberapa diuretik, beberapa hormon, beberapa antihipertensi, dan vitamin



(Valeyrie and Roujeau, 2012). Sebuah penelitian multisenter menunjukkan bahwa penyebab terbanyak SJS dan TEN terbanyak adalah obat antimikrobia sebesar 50%, NSAID sebesar 22,41%, dan anti kejang sebesar 18,96% (Barvaliya *et al.*, 2011).

### Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dimulai dalam 8 minggu (biasanya 4–30 hari) setelah terpajan obat pertama kali, tetapi ada yang terjadi dalam beberapa jam. Gejala nonspesifik misalnya demam, nyeri kepala, *rhinitis*, batuk, malaise dapat mendahului lesi mukokutan 1–3 hari sebelumnya. Kemudian disusul nyeri telan atau rasa terbakar atau menyengat pada mata (Edwards and Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie and Roujeau, 2012). Manifestasi klinis SJS dan TEN yang mengalami nekrosis epidermal bervariasi. Pedoman dalam merujuk pasien ke tempat layanan kesehatan yang sesuai adalah dengan mempertimbangkan kondisi klinis masing-masing pasien (Gambar 9.1).



Gambar 9.1 Alur rujukan pasien SJS dan TEN. (Valeyrie dan Roujeau, 2012)



Setelah didiagnosis TEN, dievaluasi BSA yang terkena. Jika BSA < 10% dan progresivitas penyakit lambat serta tidak didapatkan pertanda yang berat, kemudian kondisi pasien stabil, maka pasien dirawat inap standar. Jika pasien mengalami progresivitas penyakit, maka pasien sebaiknya dirujuk ke pusat pelayanan yang terdapat tenaga ahli. Jika BSA yang terkena  $\geq 10\%$  disertai beberapa kelainan laboratorium misalnya bikarbonat serum, kadar urea, kadar glukosa, *respiratory rate* meningkat, dan tekanan O<sub>2</sub> < 80 mmHg, maka sebaiknya pasien langsung dirujuk ke pelayanan kesehatan yang terdapat tenaga ahli (Gambar 9.1).

### Lesi Kulit

Erupsi kulit diawali pada wajah, badan bagian atas, dan ekstremitas bagian proksimal, serta distribusi simetris. Ekstremitas bagian distal jarang terkena walaupun dapat terjadi. Lesi menyebar dengan cepat dalam beberapa hari bahkan dalam beberapa jam. Lesi awal berupa bercak eritematosa berwarna merah keunguan atau purpura, berbentuk tidak beraturan dengan kecenderungan bergabung. Sering muncul lesi atipik dengan bagian tengah lebih gelap. Lesi nekrotik cenderung meluas, dapat terbentuk bula dengan *Nikolsky sign* positif dan mudah pecah meninggalkan lesi yang *oozing*. Purpura dan makula eritematosa berkembang menjadi bula yang rapuh dan epidermolisis, terutama di badan dan tungkai atas (Edwards dan Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie dan Roujeau, 2012).

Berdasarkan luasnya lesi kulit berdasarkan *Body Surface Area* (BSA) dibedakan menjadi (Valeyrie dan Roujeau, 2012):

1. SJS: kurang dari 10% (BSA)
2. SJS/TEN *overlap*: 10%–30% BSA
3. TEN: lebih dari 30% BSA

### Keterlibatan Mukosa

Keterlibatan membran mukosa terjadi sekitar 90% kasus. Diawali dengan erupsi eritematosa kemudian menjadi erosi di mukosa mulut, mata, dan genitalia yang sangat nyeri. Hal tersebut menyebabkan fotofobia, konjungtivitis, dan nyeri saat miksi (James *et al.*, 2011; Edwards dan Aronson, 2000; Valeyrie dan Roujeau, 2012).

## Gejala Ekstrakutan

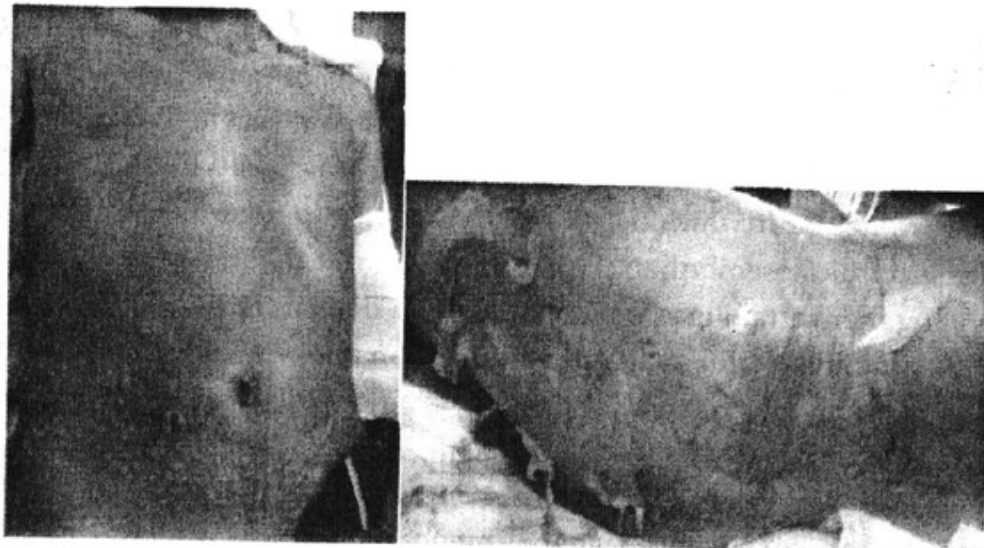
Dapat terjadi komplikasi di saluran pernapasan misalnya batuk, bronkiolitis, bahkan dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Komplikasi di saluran pencernaan akibat nekrosis epitel pada esophagus, usus, atau kolon yang bermanifestasi diare, malabsorpsi, melena, bahkan perforasi. Dapat terjadi gangguan ginjal berupa proteinuria, mikroalbuminemia, hematuria, azotemia (Edwards dan Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie dan Roujeau, 2012).



**Gambar 9.2** *Steven-Johnson Syndrome* (SJS). Lesi awal berupa bercak eritematosa berwarna merah keunguan atau purpura; bentuknya tidak beraturan dengan kecenderungan bergabung. Sering didapatkan lesi di mukosa. (Sumber: Afif Nurul Hidayati, 2017)

## Laboratorium

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang memastikan diagnosis. Pemeriksaan laboratorium penting untuk mengevaluasi keparahan dan untuk kepentingan penatalaksanaan. Pemeriksaan yang diperlukan adalah darah lengkap, urin lengkap, gas darah, elektrolit, albumin, fungsi ginjal, fungsi liver, gula darah. Pemeriksaan histopatologi diperlukan jika diagnosis meragukan. Pada pemeriksaan histopatologis didapatkan apoptosis keratinosit, nekrosis,



**Gambar 9.3** *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)*. Tampak lesi berupa epidermolisis. (Sumber: Afif Nurul Hidayati, 2017)

bula, infiltrat mononuklear, dan eosinofil (Edwards and Aronson, 2000; Valeyrie and Roujeau, 2012).

### Penatalaksanaan

SJS dan TEN merupakan kondisi yang mengancam jiwa sehingga perlu manajemen yang optimal (James *et al*, 2011; Valeyrie dan Roujeau, 2012). Beberapa terapi diperlukan untuk penatalaksanaan SJS dan TEN, yaitu:

1. Segera hentikan obat yang dicurigai
2. Terapi suportif dan simptomatis
3. Dijaga keseimbangan elektrolit dan hemodinamik
4. Menjamin nutrisi yang cukup
5. Terapi antibiotik jika dicurigai ada infeksi sekunder, pilih antibiotik yang jarang menyebabkan SJS dan TEN
6. Perawatan mata jika ada lesi di mukosa mata.
7. Perawatan mukosa rongga mulut
8. Perawatan genitalia
9. Kortikosteroid
10. *Intravenous immunoglobulin (IVIG)*
11. Siklosporin
12. *Plasmapheresis* atau hemodilisis
13. Anti TNF- $\alpha$

SJS dan TEN merupakan penyakit yang mengancam jiwa. Diagnosis segera dan penghentian obat-obatan yang diduga menjadi penyebab, serta terapi suportif yang dilakukan di rumah sakit diperlukan segera. Perlu diberikan terapi simptomatis untuk meningkatkan kualitas pasien. Keseimbangan elektrolit, hemodinamik, dan nutrisi yang cukup juga memegang peran penting untuk kesembuhan. Perawatan lesi kulit dan mukosa serta gejala lain yang menyertai juga penting dilakukan dengan tepat. Jika diduga ada infeksi yang menyertai, maka perlu diberikan antibiotik dengan pemilihan antibiotik yang tepat atau antibiotik yang bukan merupakan penyebab SJS dan TEN (Valeyrie and Roujeau, 2012).

Terapi kortikosteroid masih kontroversial. Beberapa penelitian membuktikan kortikosteroid dapat mencegah perluasan penyakit ketika diberikan selama fase awal, terutama pemberian intravena dalam beberapa hari. Penelitian lain menyimpulkan kortikosteroid tidak dapat menghentikan proses penyakit dan dapat menyebabkan efek samping terutama sepsis. Beberapa studi kohor lain dengan desain studi yang besar menganjurkan terapi steroid pada SJS dan TEN dengan hasil yang bagus (Lee *et al.*, 2012; Valeyrie dan Roujeau, 2012).

Usulan penggunaan IVIG berdasarkan hipotesis bahwa kematian sel melalui perantaraan Fas dapat dicegah atau diputus rintangannya dengan anti-Fas yang ada pada immunoglobulin (Ig). Hasil penelitian masih belum konsisten, sebagian menunjukkan hasil baik, sebagian menolak pemakaian IVIG untuk TEN dan SJS. Mekanisme Fas-L/Fas juga bukan merupakan mekanisme utama terjadinya SJS dan TEN (Valeyrie and Roujeau, 2012).

9 Siklosporin merupakan agen immunosupresif kuat yang secara teori dapat mengaktifkan sitokin Th2, menghambat sel T CD8<sup>+</sup> sitotoksik, dan antiapoptosis melalui hambatan Fas-L, *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B), dan TNF- $\alpha$ . Beberapa laporan kasus melaporkan efektivitas siklosporin A dalam menghambat progresi SJS dan TEN jika diberikan di fase awal, tetapi masih perlu pembuktian yang lebih lanjut (Reese *et al.*, 2011; Valeyrie and Roujeau, 2012).

Laporan kasus yang terbatas menggunakan *plasmapheresis* atau hemodialisis untuk SJS dan TEN. Tetapi keterbatasan studi dan penggunaan kateter intravaskular yang diperlukan untuk terapi menyebabkan terapi ini tidak direkomendasikan. Anti TNF- $\alpha$  antibodi monoklonal pernah digunakan untuk terapi SJS dan TEN, tetapi karena keterbatasan bukti ilmiah belum direkomendasikan lebih lanjut (Valeyrie and Roujeau, 2012).

## Diagnosis Banding

Diagnosis banding SJS antara lain *eritema multiforme*, *varicela*, *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)*, *generalized bullous drug eruption*, *pemfigus paraneoplastik*, *reaksi fototoksik*, *graft-versus-host disease*, *toksisitas kimia*, dan *luka bakar* (Edwards and Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie dan Roujeau, 2012).

## Komplikasi

Beberapa komplikasi yang dapat terjadi antara lain infeksi bahkan sampai sepsis, gagal organ, komplikasi pada paru, kekeringan konjungtiva, dan gangguan lakrimasi. Lesi pada kulit dapat meninggalkan hipopigmentasi atau hiperpigmentasi (Edwards and Aronson, 2000; James *et al.*, 2011; Valeyrie and Roujeau, 2012).

## DAFTAR PUSTAKA

- 8 Barvaliya, M., Sanmukhani, J., Patel, T., *et al.* 2011. *Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study.* *Journal of Postgraduate Medicine*, vol. 57, no. 2, pp. 115–119.
- 5 Edwards, I.R. and Aronson, J.K. 2000. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.* *LANCET* 2000, vol. 356, pp. 1255–2259.
- James, W.D., Elston, D.M., Berger, T.G., and Andrews, G.C. 2011. *Andrews' Diseases of the skin: clinical dermatology.* London: Saunders–Elsivier.
- Lee, H.Y., Dunant, A., Sekula, P., *et al.* 2012. *The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case–control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies.* *Clinical and Laboratory Investigations*, vol 167, no. 3, pp. 555–562.
- 4 Reese, D., Henning, J.S., Rockers, K., *et al.*, 2011. *Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of literature.* *Europe PMC*, vol. 87, no. 1, pp. 24–29.
- Valeyrie-Allanore, L. and Roujeau, J.C. 2012. *Epidermal necrolysis (Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis).* In: Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J., Wolff, K., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, pp. 439–448.

# Steven-Johnsons Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

## ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.nursingcenter.com">www.nursingcenter.com</a> Internet Source	1%
2	<a href="http://archive.org">archive.org</a> Internet Source	1%
3	Raymond Pieters. "Systemic Hypersensitivity", Immunotoxicology Strategies for Pharmaceutical Safety Assessment, 08/08/2008 Publication	1%
4	<a href="http://citeseerx.ist.psu.edu">citeseerx.ist.psu.edu</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://livrepository.liverpool.ac.uk">livrepository.liverpool.ac.uk</a> Internet Source	1%
6	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet Source	1%
7	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	<1%
8	Lalosevic, Jovan, Milos Nikolic, Mirjana Gajic-Veljic, Dusan Skiljevic, and Ljiljana Medenica. "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience", International Journal of Dermatology, 2014. Publication	<1%
9	<a href="http://eprints.undip.ac.id">eprints.undip.ac.id</a> Internet Source	<1%

---

Exclude quotes      On

Exclude matches      Off

Exclude bibliography      On

# Steven-Johnsons Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)

---

## GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

GENERAL COMMENTS

**/100**

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---