



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Refleksi Dermatologi dan Venereologi Memasuki Era Endemi

Hubungan Tingkat Depresi dengan Disfungsi Ereksi pada Komunitas Lelaki Seks Lelaki (LSL)

Kasus *Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Mitis* yang Terdiagnosis pada Saat Lanjut Usia

Satu Kasus Dermatitis Pustular Subkorneal yang Diterapi dengan Kortikosteroid

Tata Laksana Terkini Penyakit Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

Peran Suplementasi Vitamin D pada Tata Laksana Sarkoidosis Kutis

MDVI	Vol. 50	No. 1	Hal. 1-31	Jakarta Jan 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------	---------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Refleksi dermatologi dan venerologi memasuki era endemi	1
<i>Sonia Hanifati</i>	

ARTIKEL ASLI

Hubungan tingkat depresi dengan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki seks lelaki (LSL)	2 - 6
<i>Ervina Rosmarwati*, Irene Ardiani Pramudya Wardani, Winda Wijayanti, Ammarilis Murastami</i>	

LAPORAN KASUS

Kasus <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa-mitis</i> yang terdiagnosis pada saat lanjut usia	7 - 11
<i>Inadia Putri Chairista*, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati, Rahadi Rihatmadja, Rinadewi Astriningrum</i>	
Satu kasus dermatosis pustular subkorneal yang diterapi dengan kortikosteroid	12 - 16
<i>Hyacintha Puspitasari Budi*, Dwi Martina Trisnowati, Shienty Gaspersz, Grace Kapantow, Meilany Durry</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Tata laksana terkini penyakit sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ nekrolisis epidermal toksik (NET)	17 - 24
<i>Dina Kusumawardhani*, Eyleny Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Endi Novianto, Evita Halim Effendi</i>	
Peran suplementasi vitamin D pada tata laksana sarkoidosis kutis	25 - 31
<i>Mutiara Ramadhiani*, Yudo Irawan, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati</i>	

REFLEKSI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI MEMASUKI ERA ENDEMI

Setelah tiga tahun lebih berjuang melawan COVID-19, akhirnya Indonesia resmi memasuki masa transisi menuju endemi. Editorial ini akan digunakan sebagai refleksi singkat mengenai dampak pandemi COVID-19 terhadap bidang dermatologi dan venerologi, serta eksplorasi terhadap tantangan dan peluang yang akan dihadapi oleh para profesional medis memasuki era endemi. Melalui pemahaman mendalam tentang perubahan di lanskap medis dan teknologi, para dokter spesialis dermatologi dan venerologi diharapkan dapat mempersiapkan diri untuk era baru ini dan meningkatkan standard pelayanan yang diberikan.

Pandemi COVID-19 telah mengubah banyak aspek kehidupan, termasuk cara kita memberikan dan menerima pelayanan kesehatan. Transformasi ini cukup signifikan di bidang dermatologi dan venerologi. Telah ada peningkatan dramatis dalam pemanfaatan teknologi kesehatan, seperti telemedicine, sebagai respons terhadap pembatasan fisik selama pandemi. Perubahan paradigma dalam pelaksanaan pelayanan medis ini akan membuka diskusi penting tentang bagaimana kita menjaga kualitas pelayanan, etika, dan komunikasi dokter-pasien dalam paradigma baru ini.

Era endemi juga akan menjadi fase krusial untuk menilai dan merespons dampak jangka panjang COVID-19 terhadap kesehatan kulit dan kelamin, di antaranya efek penggunaan masker dan vaksin terhadap kulit, berbagai penyakit pascainfeksi COVID-19, misalnya alopesia areata dan telogen effluvium, serta perubahan perilaku seksual serta

pengaruhnya terhadap berbagai infeksi menular seksual. Memasuki era ini tentu akan membutuhkan penyesuaian serta pembaruan dalam praktik klinis dan pada masa seperti inilah sangat terbuka berbagai peluang penelitian bagi dokter spesialis dermatologi dan venerologi (SpDV).

Dalam edisi ini, kami menampilkan topik-topik yang diharapkan dapat memperbarui wawasan para dokter SpDV dalam memberikan pelayanan pada masa endemi serta diharapkan dapat memacu ide-ide penelitian baru ke depannya. Edisi ini memuat artikel asli mengenai tingkat depresi dan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki, laporan kasus mengenai recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis, serta satu kasus dermatosis pustular subkorneal. Terdapat dua tinjauan pustaka dalam edisi ini, yaitu mengenai tata laksana terkini Sindrom *Stevens-Johnson*/ Nekrolisis Epidermal Toksik dan peran suplementasi vitamin D pada sarkoidosis kutis. Semoga artikel-artikel edisi ini memberikan manfaat bagi para Sejawat.

*Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI*

TATA LAKSANA TERKINI PENYAKIT SINDROM STEVENS-JOHNSON (SSJ)/ NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK (NET)

Dina Kusumawardhani, Eylene Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti,
Endi Novianto, Evita Halim Effendi*

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

ABSTRAK

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan penyakit yang mengancam nyawa, ditandai oleh adanya ruam dan lepuh yang nyeri, disertai lepasnya lapisan epidermis, atau ulkus pada mukosa mulut, mata, dan genital. SSJ/NET merupakan spektrum terberat dari reaksi efek samping obat yang dimediasi imun, terutama oleh sel T, dan termasuk reaksi hipersensitivitas tipe IVc. SSJ dan NET adalah penyakit yang sama, dibedakan berdasarkan persentase permukaan kulit yang terlibat yaitu SSJ (<10%), SSJ/NET overlap (10%-30%), dan NET (>30%). SSJ/NET sering disertai keterlibatan multiorgan dengan rerata mortalitas 1-5% pada SSJ dan 25-35% pada NET. Tata laksana optimal SSJ/NET meliputi diagnosis dini, identifikasi dan penghentian obat tersangka, mempertimbangkan kemungkinan adanya infeksi sebagai pencetus, serta terapi suportif sedini mungkin. Terapi suportif yang dilakukan oleh tim multidisiplin merupakan tata laksana utama. Terapi suportif yang baik terbukti dapat memperbaiki kondisi klinis pasien. Rekomendasi penggunaan terapi sistemik berupa kortikosteroid, siklosporin, intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmaferesis, dan terapi target, hingga saat ini sangat bervariasi karena belum terdapat bukti efikasi berdasarkan penelitian randomized controlled trial.

Kata kunci : Sindrom Steven-Johnson (SSJ), nekrolisis epidermal toksik (NET), tata laksana

CURRENT MANAGEMENT OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS)/ TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN)

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are urgent, life-threatening diseases characterized by a painful blistering skin rash with skin loss and severe ulcers in the mouth, eyes, and genital areas. SJS/TEN are the severest in the spectrum of immunologically mediated adverse drug reactions (IM-ADRs) that are considered to be primarily T cell-mediated, which is hypersensitivity type IVc. SJS and TEN are thought to be the same disease across a severity spectrum defined by the percentage of skin detachment related to body surface area (BSA), with SJS (10%), SJS/TEN overlap (10–30%), and TEN (>30%). SJS/TEN is often associated with multiorgan involvement, and the average mortality rate is 1–5% for SSJ and 25–35% for TEN. Optimal medical management of SJS and TEN requires early diagnosis, identification, and immediate discontinuation of the causative drug(s), consideration of infection as the trigger, and rapid initiation of supportive care. General supportive care provided by a multidisciplinary team is the mainstay of treatment. The best evidence for improved outcomes is good supportive care in the right clinical environment. Systemic treatment for SJS and TEN, such as corticosteroids, cyclosporine, intravenous immunoglobulin (IVIg), and targeted therapy, vary widely because there are few evidence-based recommendations.

Key word: Stevens-Johnson syndrome (SJS), therapy, toxic epidermal necrolysis (TEN)

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 081399121212
Email: dinawardhani.dr@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan reaksi mukokutan akut yang jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa; merupakan reaksi hipersensitivitas tipe IVc yang sering diakibatkan penggunaan obat sistemik. Insidens SSJ/NET sekitar 5-7 kasus per satu juta orang per tahun dengan rerata mortalitas 1-5% pada SSJ dan 25-35% pada NET.^{1,2} Mahri S, dkk. melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2014-2017 di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Hasilnya, dari 30 pasien SSJ/NET didapatkan rerata usia 37,5 tahun dengan angka mortalitas 18,2% pada SSJ, 8,3% pada SSJ/NET, dan 14,3% pada NET.³

SSJ dan NET dibedakan berdasarkan persentase *body surface area* (BSA) yang terlibat yaitu <10% BSA pada SSJ, 10-30% BSA pada SSJ/NET *overlap*, dan >30% BSA pada NET. Manifestasi klinis SSJ/NET diawali oleh gejala prodromal berupa demam, malaise, dan *influenza-like syndrome* 1-3 hari sebelum muncul lesi kulit. Lesi kulit berupa ruam eritema hingga merah keabuan (*dusky red*) yang dapat disertai lesi target atipikal yang datar pada batang tubuh kemudian menyebar ke leher, wajah, dan ekstremitas. Lesi kulit dan mukosa berupa bula atau erosi yang nyeri dengan tanda Nikolsky positif. Manifestasi sistemik yang dapat muncul yaitu demam, limfadenopati, hepatitis, sitopenia, dan kolestasis.^{1,2}

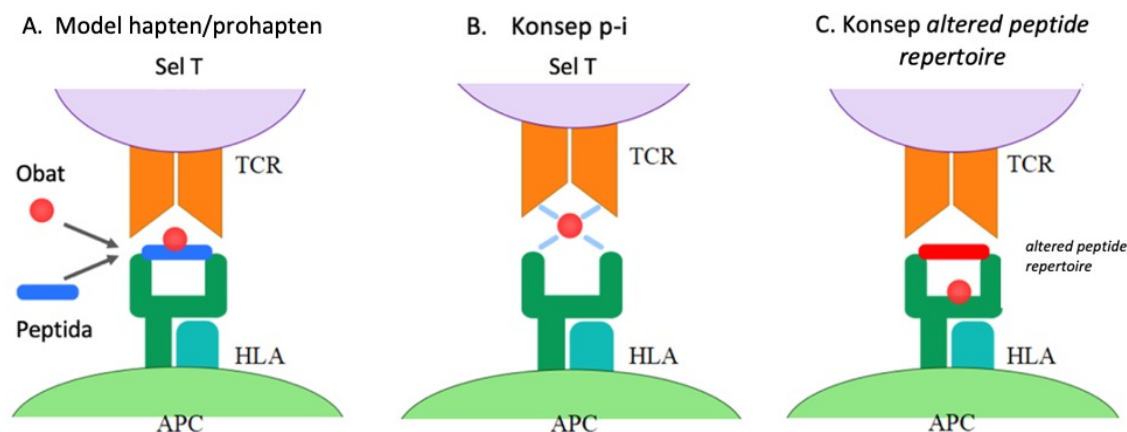
Tata laksana SSJ/NET memerlukan pendekatan multidisiplin disertai penghentian obat tersangka sedini mungkin. Terapi suportif sangat penting dalam penatalaksanaan SSJ/NET fase akut. Hingga saat ini, pilihan terapi sistemik yang pasti dan optimal untuk SSJ/NET masih kontroversial. Kortikosteroid sistemik, siklosporin, dan IVIg, merupakan obat yang paling sering digunakan dalam tata laksana SSJ/NET.⁴

ETIOPATOGENESIS

SSJ/NET dikaitkan dengan faktor genetik, konsumsi obat, dan infeksi. Reaksi hipersensitivitas terhadap obat tertentu juga dikaitkan dengan *human leukocyte antigen* (HLA) yang spesifik (Tabel 1).^{4,5} toxic epidermal necrolysis (TEN) Sekitar 85% kasus SSJ/NET berkaitan dengan konsumsi obat sistemik. *European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions* (EuroSCAR) telah mengklasifikasikan beberapa obat yang diduga sebagai penyebab SSJ/NET menjadi obat risiko tinggi, risiko sedang, dan tidak berisiko (Tabel 2).⁶

Kerentanan genetik berperan penting dalam reaksi hipersensitivitas terhadap obat risiko tinggi pada SSJ/NET. *Food and Drug Association* (FDA) merekomendasikan pemeriksaan *genotyping* untuk HLA-B*1502 untuk seluruh populasi Asia yang akan mendapatkan terapi karbamazepin.² Infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, infeksi virus, dan imunisasi (*measles-mumps rubella*) merupakan penyebab lain SSJ/NET, namun kejadian ini lebih banyak ditemukan pada anak. Keganasan, infeksi *human acquired virus* (HIV), dan penyakit kolagen vaskular, juga meningkatkan risiko SSJ/NET. Pada sepertiga kasus SSJ/NET tidak dapat dibuktikan penyebabnya atau idiopatik.⁷

Patogenesis molekular SSJ/NET hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami. SSJ/NET merupakan reaksi hipersensitivitas tipe IVc. Reaksi ini dimediasi oleh sel T sitotoksik terhadap keratinosit yang menyebabkan apoptosis masif keratinosit. Terdapat tiga hipotesis dalam aktivasi sel T oleh obat (Gambar 1): (1) konsep hapten/prohapten: ikatan kovalen obat dengan peptida seluler; (2) konsep *pharmacological interaction with immune receptors* (*p-i concept*): obat berikatan langsung secara nonkovalen dengan *major histocompatibility complex* (MHC) atau reseptor sel T; dan (3) konsep *altered peptide repertoire*



Gambar 1. Hipotesis aktivasi sel T pada SSJ/NET⁸

TCR, T-cell receptor; HLA, human leukocyte antigen; APC, antigen presenting cell

Tabel 1. Faktor Genetik terkait SSJ/NET^{4,5}

Klasifikasi Obat	Jenis Obat	Alel HLA	Populasi Etnis
Antikonvulsan	Karbamazepin	B*1502	Han Chinese, Taiwan, Thailand, Malaysia, Asia
		A*3101	Han Chinese, Kaukasian, Jepang
		B*1511	Jepang
	Lamotrigin	B*1502	Han Chinese
	Fenitoin	B*1502	Han Chinese, Thailand
Xanthine oxidase inhibitor	Oxcarbazepin	B*1502	Han Chinese
	Allopurinol	B*5801	Han Chinese, Jepang, Korea, Eropa
Antibiotik	Sulfonamid	A29, B12, DR7	Eropa
	Sulfametoksazol	B*38	Eropa
Antiglaukoma	Metazolamid	B*5901, CW*0102	Korea, Jepang
Antivirus	Abacavir	B*5701	Australia, Afrika-Amerika, Brazil, Inggris, India, Iran
	Nevirapin	CYP2B6	Mozambik (Afrika)

peptide repertoire: ikatan obat pada molekul HLA dapat menyebabkan obat memodifikasi molekul HLA sehingga akan terbentuk peptida yang berbeda.^{2,8} fever

Pada pemeriksaan imunopatologi ditemukan sel *natural killer* (NK), NKT dan limfosit CD8+ pada cairan bula. Ditemukan juga monosit, granulosit, dan makrofag. Sel T sitotoksik dapat menyebabkan kematian keratinosit dengan memicu pelepasan mediator apoptosis. Protein sitotoksik dan sitokin yang berperan dalam apoptosis keratinosit diantaranya granulin, *Fas ligand* (Fas-L), perforin, dan granzyme B.⁷

Granulin diduga sebagai mediator utama pemicu apoptosis keratinosit karena ditemukan dengan konsentrasi tertinggi dalam cairan bula pasien SSJ/NET dibandingkan perforin, granzyme B, dan Fas-L. Granulin merupakan protein sitolitik yang diproduksi oleh limfosit T sitotoksik dan sel NK. Kadar *soluble Fas-L* (sFasL) ditemukan meningkat pada serum, namun FasL tidak ditemukan pada permukaan keratinosit. Fas-L berasal dari sel mononuklear darah perifer. Sehingga, Fas-L bukan merupakan mediator utama karena kadar FasL sudah meningkat sebelum terjadi nekrosis. Granzyme B merupakan protease serin, sedangkan perforin merupakan protein yang dapat membentuk pori-pori pada membran sel. Keduanya dihasilkan oleh sel T sitotoksik dan sel NK yang dapat mengaktivasi kaskade caspase dan memicu apoptosis keratinosit.⁷

Hasegawa dkk. pada tahun 2020 melaporkan *annexin A1/formyl peptide receptor 1* (FPR1) memiliki peran dalam menyebabkan nekrosis pada pasien SSJ/NET. Nekrosis merupakan kematian sel terprogram dan menyebabkan nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis melepaskan *damage-associated molecular patterns*

Tabel 2. Klasifikasi Risiko Obat dalam SSJ/NET⁶

Derajat risiko	Jenis Obat
Risiko tinggi	Nevirapin, lamotrigin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, antibiotik golongan sulfonamid, sulfasalazin, allopurinol, dan NSAID (golongan oxicam)
Risiko sedang	Sefalosporin, makrolida, kuinolon, tetrasiklin, dan NSAID golongan asam asetat (diklofenak)
Tidak berisiko	Beta-blocker, ACE-inhibitor, calcium channel blocker, thiazid, sulfonilurea, NSAID golongan asam propionat (ibuprofen)

ACE, *angiotensin-converting enzyme*; NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drug*

(DAMPs), termasuk berbagai sitokin, yang menyebabkan inflamasi.⁴ Selain itu, terdapat sitokin dan kemokin yang terlibat dalam patogenesis SSJ/NET diantaranya *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-2, IL-5, IL-6, IL-10, dan *chemokine ligand* (CCL) 27.⁹

TATA LAKSANA

SSJ/NET merupakan penyakit multiorgan yang membutuhkan tata laksana segera dan optimal. Maka dari itu, diperlukan pendekatan tata laksana multidisiplin untuk mencegah komplikasi dan menurunkan angka mortalitas. Pasien SSJ/NET umumnya membutuhkan perawatan di rumah sakit. Pengkajian awal berupa wawancara medis, riwayat pengobatan, pemeriksaan fisik, termasuk berat badan, tanda vital, dan saturasi

oksigen. Pemeriksaan penunjang yang penting dilakukan antara lain, darah perifer lengkap, fungsi ginjal, fungsi hepar, glukosa, bikarbonat, rontgen thorax, kultur, dan biopsi kulit jika terdapat diagnosis banding.¹⁰

Terapi suportif berperan penting dalam memperbaiki kondisi umum pasien dan mencegah perburukan kondisi penyakit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kortikosteroid sistemik, siklosporin, IVIg, TNF- α inhibitor, dan plasmaferesis memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.⁴

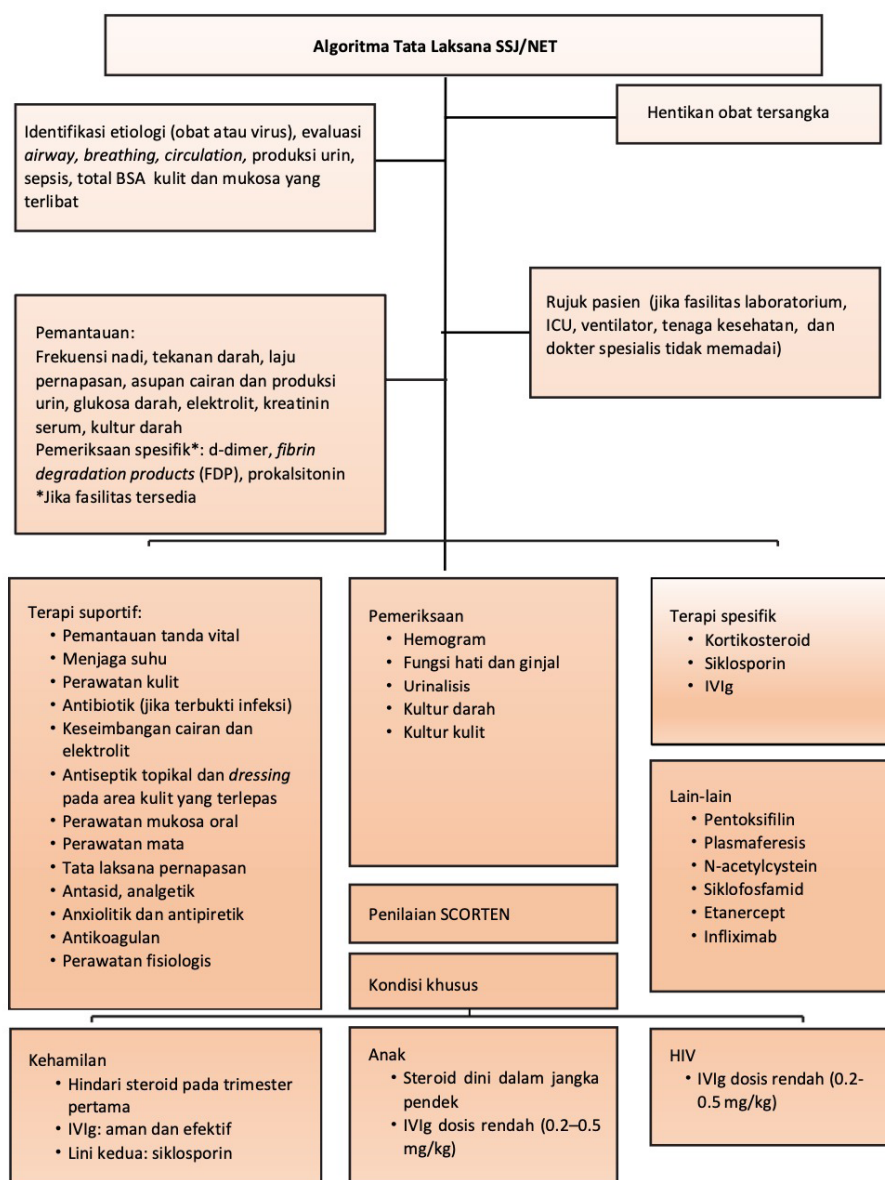
Menghentikan Obat Tersangka

Identifikasi dan penghentian obat tersangka harus dilakukan sedini mungkin (Gambar 2).^{10,11} Jika ragu,

seluruh obat yang dikonsumsi dan tidak bersifat menyelamatkan nyawa dalam delapan minggu terakhir harus dihentikan.¹ Obat yang dicurigai yaitu obat yang dikonsumsi maksimal delapan minggu dan paling sering pada 4-28 hari sebelum awitan. Waktu paruh obat, disfungsi hepar atau renal, dan interaksi obat perlu dipertimbangkan dalam menentukan obat tersangka karena dapat memengaruhi konsentrasi obat di dalam tubuh.^{6,10} *Algorithm for assessment of drug causality in epidermal necrolysis* (ALDEN) score dapat membantu menentukan obat tersangka penyebab SSJ/NET.¹²

Terapi Suportif

Terapi suportif bertujuan untuk menjaga



Gambar 2. Algoritma Tata Laksana SSJ/NET¹²

keseimbangan hemodinamik dan mencegah komplikasi yang mengancam nyawa. Komplikasi akut SSJ/NET yang dapat terjadi diantaranya hipovolemia, gangguan elektrolit, gangguan termoregulasi, sepsis, gangguan metabolik, emboli paru, insufisiensi ginjal, kelainan hematologik, perdarahan saluran cerna, dan kematian.² Selama perawatan di rumah sakit, SCORTEN dapat digunakan untuk mengevaluasi prognosis atau risiko kematian. Evaluasi dilakukan pada hari ke-1 dan 3 perawatan. Pasien dengan nilai SCORTEN 0 atau 1 dapat dirawat di ruang perawatan biasa. Pasien dengan BSA >10% atau dengan risiko mortalitas tinggi dapat dirawat di pusat luka bakar atau ruang perawatan intensif dengan suhu ruangan 28–30°C.^{1,10}

Terapi Cairan (LoE 3)

Pada SSJ/NET terjadi kehilangan cairan yang signifikan akibat erosi yang luas, sehingga dapat menyebabkan hipovolemia, gangguan elektrolit dan termoregulasi, serta syok. Penggantian cairan harus dilakukan sedini mungkin. Kebutuhan volume cairan pada pasien SSJ/NET lebih kecil dibandingkan dengan pasien luka bakar karena tidak terdapat edema interstisial. Langkah tata laksana awal adalah pemasangan jalur intravena. Pemberian cairan melalui intravena lebih direkomendasikan dibandingkan dengan akses vena sentral untuk mengurangi risiko infeksi. Terapi cairan kristaloid diberikan untuk pasien NET dalam 72 jam pertama perawatan dengan formula 2 ml/kgBB/%BSA dan selanjutnya disesuaikan sesuai dengan kondisi pasien. Keseimbangan cairan dinilai berkala dengan target *urine output* 0,5-1,0 ml/kgBB/jam, kadar hemoglobin >7g/dL, dan *mean arterial pressure* (MAP) 60-70 mmHg.¹⁰

Nutrisi (LoE 3)

Pasien SSJ/NET umumnya mengalami gangguan metabolik pada fase akut disertai kehilangan protein dalam jumlah besar melalui eksudat luka atau bula, sehingga asupan protein harus ditingkatkan untuk mempercepat proses penyembuhan luka dan memperbaiki sistem imun. Erosi pada mukosa mulut menyebabkan gangguan mengunyah dan menelan pada pasien SSJ/NET. Pada kondisi ini, nutrisi diberikan secara parenteral dengan *nasogastric tube* (NGT) agar asupan kalori yang dibutuhkan sesuai dan mencegah translokasi bakteri dari saluran gastrointestinal. Kebutuhan kalori pasien SSJ/NET sebesar 20–25 kkal/kgBB pada fase akut (fase katabolik) dan 25–30 kkal/kgBB pada fase pemulihan (fase anabolik).^{1,10,11}

Tata laksana luka (LoE 4)

Lapisan epidermis yang nekrotik mudah terlepas, sehingga gesekan kulit harus dihindari. Penggunaan *air-fluidised bed* dapat mempercepat reepitelisasi, menurunkan risiko infeksi dan ulkus akibat tekanan, serta mengurangi nyeri.¹³ Lapisan epidermis yang terpisah dibiarkan *in situ* karena berperan sebagai *biological dressing*. Untuk bula yang masih utuh dapat dilakukan aspirasi dan atap bula dibiarkan utuh di atas epidermis. Pemberian emolien secara berkala pada fase akut dapat memperbaiki fungsi sawar kulit, mengurangi kehilangan cairan, dan mendorong reepitelisasi.¹⁰

Penggunaan *dressing* yang sesuai dapat mengurangi kehilangan cairan dan protein, mengurangi nyeri, mencegah kolonisasi bakteri, dan mempercepat reepitelisasi. *Nonadherent dressing* yang mengandung silver lebih dipilih karena dapat menjaga kelembapan dan memiliki efek antibakteri. Lesi kulit dapat dibersihkan dengan air bersih, normal salin, atau larutan klorheksidin 1/5000.¹⁰ *Debridement* ekstensif pada epidermis yang nekrotik tidak direkomendasikan.¹

Antibiotik (LoE 4)

Pemeriksaan kultur kulit, darah, dan urin sebaiknya dilakukan.¹ Penggunaan antibiotik profilaksis tidak direkomendasikan.¹¹ Obat kumur antiseptik atau antijamur dapat digunakan untuk mencegah infeksi pada area mukosa mulut.¹ Pemberian profilaksis antibiotik sistemik tanpa indikasi dapat meningkatkan kolonisasi pada kulit, terutama *Candida albicans*.¹⁰ Infeksi terjadi pada 85% kasus SSJ/NET dan sepsis dilaporkan sebagai penyebab terbanyak kematian. Infeksi tersering pada pasien SSJ/NET adalah infeksi kulit dan paru-paru dengan organisme patogen terbanyak yaitu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Pemilihan antibiotik empirik disesuaikan dengan organisme penyebab, lokasi, keparahan penyakit, dan riwayat alergi obat pada pasien.¹⁴ 60%

Antikoagulan profilaksis (LoE 3)

Pada fase akut, pasien SSJ/NET cenderung tirah baring dalam waktu lama, antikoagulan profilaksis (*low molecular weight heparin*) penting untuk mencegah komplikasi *deep vein thrombosis* (DVT), emboli paru, dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Setelah kondisi pasien stabil dan sadar penuh, latihan fisik dapat dilakukan untuk meningkatkan kekuatan otot dan mencegah kontraktur sendi.¹³

Tata laksana untuk keterlibatan mata (LoE 4)

Komplikasi pada mata ditemukan pada 60–100% kasus SSJ/NET berupa hiperemia konjungtiva, keratitis,

hingga kebutaan. Maka dari itu, diperlukan pemeriksaan mata berkala oleh oftalmologis. Emolien, obat tetes mata antibiotik/antiseptik, dan vitamin A diberikan setiap dua jam pada fase akut, dan pembedahan dini untuk sinekia.^{1,13}

Tata laksana nyeri (LoE 4)

Lesi kulit SSJ/NET umumnya nyeri sehingga pasien membutuhkan terapi antinyeri. Evaluasi nyeri menggunakan *visual analog scale* (VAS) setiap 4 jam.¹³ Parasetamol diberikan untuk nyeri ringan, dapat dikombinasi dengan opioid oral.^{11,13} NSAID sebaiknya dihindari karena berpotensi menyebabkan cedera renal dan gaster. Jika nilai VAS lebih dari 4 dan nyeri tidak dapat dikontrol dengan analgetik, maka dapat diberikan morfin dengan pemantauan ketat kesadaran dan pernapasan pasien. Opioid kerja panjang dapat digunakan pada fase subakut atau kronik untuk mengontrol nyeri, sedangkan gabapentin diberikan untuk nyeri neuropatik pada fase kronik.¹³

Terapi Sistemik

Efikasi terapi sistemik bergantung pada fase penyakit. Pada fase akut, terapi immunosupresif bermanfaat dalam menekan inflamasi akibat “badai sitokin” yang terjadi pada pasien. Namun, pada periode puncak saat terjadi pengelupasan kulit, terapi immunosupresif yang kuat dapat mencegah reepitelisasi dan meningkatkan risiko infeksi.⁴ Hingga saat ini belum ada pedoman pasti dalam pemilihan terapi SSJ/NET di negara *United Kingdom* maupun Amerika Serikat. Berbeda dengan kedua negara tersebut, para ahli di Jepang merekomendasikan tiga lini pertama terapi NET yaitu kortikosteroid, IVIg, dan plasmaferesis.¹⁵ Beberapa penelitian juga menunjukkan siklosporin dan TNF- α memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.¹⁰

Kortikosteroid sistemik (LoE 4)

Kortikosteroid telah digunakan sebagai pilihan terapi utama SSJ/NET sejak lama. Kortikosteroid menekan fungsi monosit dan limfosit (baik sel T helper 1 dan 2) dan menekan reaksi imun dengan menghambat sitokin inflamasi.¹ Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien SSJ/NET dapat memperlambat reepitelisasi lesi kulit dan meningkatkan risiko sepsis dan mortalitas jika diberikan selama 2-3 minggu.^{1,8} Namun, Lerch dkk. pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kortikosteroid memiliki manfaat dalam tata laksana SSJ/NET. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi pada fase akut SSJ/NET dalam waktu singkat dapat menurunkan mortalitas

tanpa meningkatkan risiko sepsis dan tidak mengganggu reepitelisasi.⁸

Kortikosteroid dosis tinggi (prednisolon 1-2 mg/kgBB atau deksametason 8-16 mg/hari intravena atau intramuskular) dapat diberikan dalam 72 jam pertama, dilanjutkan hingga 7-10 hari, kemudian diturunkan secara perlahan. Steroid dosis denyut juga dapat diberikan sebagai pilihan terapi awal, yaitu metilprednisolon 20-30 mg/kgBB (500-1000 mg/hari (diberikan dalam 2-3 jam) atau deksametason 100 mg selama 3 hari.¹² pada tahun 2015 menilai 6 penelitian kohort retrospektif. Hasilnya hanya 1 dari 6 penelitian yang bermakna secara statistik mengenai efek terapi steroid dalam menurunkan mortalitas pasien SSJ/NET.¹⁶ *Systematic review* dan metaanalisis oleh Zimmerman S, dkk. pada tahun 2017 menyimpulkan terapi glukokortikoid dan siklosporin merupakan terapi yang paling menjanjikan dibandingkan dengan terapi lain, namun hasil yang bermakna secara statistik hanya didapatkan pada satu penelitian.¹⁷

Kortikosteroid juga merupakan pilihan terapi untuk pasien anak dengan SSJ/NET. *Systematic review* pada 128 anak dengan SSJ/NET tahun 2011 oleh Del Pozzo-Magana BR, dkk. yang mendapat kortikosteroid dan IVIg menunjukkan perbaikan klinis yang lebih signifikan dibandingkan dengan terapi suportif saja. Pasien yang hanya mendapat terapi suportif memiliki morbiditas dan mortalitas lebih tinggi.¹⁸ Namun, penelitian retrospektif pada tahun 2018 oleh Chatproedprai S, dkk. pada 36 pasien anak menunjukkan kortikosteroid tidak lebih superior dibandingkan terapi suportif saja.¹⁹

Intravenous immunoglobulin (IVIg) (LoE 4)

IVIg sudah banyak digunakan dalam tata laksana SSJ/NET, meskipun mekanismenya masih belum diketahui pasti. Beberapa penelitian menunjukkan IVIg dapat menurunkan respons sel T-CD4+ yang spesifik terhadap antigen, menekan aktivasi sel T-CD8+, perforin dan CD107. Terapi IVIg juga dapat menurunkan jumlah sel NK di darah perifer dan mengurangi pelepasan granzyme B ke plasma.²⁰ Konsentrasi tinggi immunoglobulin normal diduga dapat menghambat interaksi Fas-FasL dan apoptosis keratinosit secara *in vitro*.^{10,20} Penelitian retrospektif terbesar oleh EuroSCAR pada tahun 2008, menyatakan bahwa IVIg tidak lebih baik dalam menurunkan angka mortalitas secara signifikan daripada terapi suportif saja.⁴ *Systematic review* dan metaanalisis oleh Zimmerman, dkk. pada tahun 2017, juga melaporkan IVIg tidak menunjukkan manfaat dalam tata laksana SSJ/NET.¹⁷

Hasil berbeda ditemukan pada penelitian metaanalisis pada 361 pasien SSJ/NET oleh Ye LP, dkk. pada tahun 2016 menunjukkan kombinasi kortikosteroid dan

IVIg dosis tinggi (dosis total ≥ 2 g/kgBB/hari) dapat memperpendek masa perawatan dan pemulihan, serta menurunkan mortalitas.²⁰ Penelitian metaanalisis lainnya oleh Tsai TY, dkk. pada tahun 2020 juga menyebutkan kombinasi IVIg dosis tinggi dan kortikosteroid pada pasien SSJ/NET dapat menurunkan mortalitas, terutama pada populasi Asia.²¹

Siklosporin (LoE 4)

Siklosporin merupakan penghambat kalsineurin yang termasuk ke dalam golongan obat immunosupresif dan immunomodulator. Obat ini memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat aktivasi sel limfosit T terutama dengan mengganggu proses pensinyalan reseptor sel-T, sehingga menghambat pembentukan berbagai sitokin proinflamasi. Dosis siklosporin yang diberikan pada umumnya dimulai dengan 3 mg/kgBB/hari.¹

Penelitian kohort retrospektif oleh Lee, HY dkk. pada tahun 2017 melaporkan tidak ada perbedaan bermakna mengenai efektivitas siklosporin pada pasien SSJ/NET dalam menurunkan risiko mortalitas dibandingkan terapi suportif saja.²² Namun, metaanalisis terbaru oleh Ng QX, dkk. tahun 2018 yang menilai pemberian siklosporin pada 252 pasien SSJ/NET mendapatkan siklosporin dapat menurunkan angka mortalitas secara signifikan dan dapat ditoleransi baik oleh sebagian besar pasien dengan sedikit efek samping.²³

Hasil serupa didapatkan dari penelitian retrospektif yang dilakukan pada 28 pasien oleh Mohanty dkk. pada tahun 2017. Penelitian tersebut membandingkan efektivitas, keamanan, dan toleransi siklosporin dengan terapi suportif pada pasien SSJ/NET. Hasilnya terapi siklosporin 5 mg/kgBB/hari selama 10 hari dapat menurunkan mortalitas, mempercepat penyembuhan luka, dan mengurangi masa perawatan. Risiko mortalitas pasien yang mendapat siklosporin 3,3 kali lebih rendah dibandingkan pasien yang hanya mendapatkan terapi suportif.²⁴ Siklosporin dapat diberikan pada pasien dengan kontraindikasi relatif kortikosteroid, misalnya pada pasien dengan tuberkulosis atau hiperglikemia.¹²

Plasmaferesis (LoE 4)

Plasmaferesis (*plasma exchange*) adalah teknik ekstrakorporeal untuk memisahkan plasma dari darah dan menghilangkan faktor patogenik yaitu obat, metabolit obat, dan sitokin/kemokin, antibodi, atau toksin yang berikatan dengan protein.²⁵ Kumpulan laporan kasus dari tahun 1985-2002 melaporkan tidak ada hubungan bermakna antara terapi plasmaferesis pada pasien SSJ/NET dengan mortalitas, lama perawatan, atau reepitelisasi.²⁶ Namun, Irfan dkk. pada tahun 2017 melaporkan perbaikan yang cepat dan signifikan

setelah plasmaferesis pada 2 pasien NET (BSA 40% dan 50%) yang tidak membaik dengan terapi suportif yang optimal.²⁷ Giudice G, dkk. melakukan penelitian retrospektif pada tahun 2017 pada 12 pasien NET berat dengan rerata BSA 77% dan SCORTEN 4,3 yang tidak responsif terhadap terapi suportif dengan kortikosteroid saja atau kombinasi kortikosteroid dan siklosporin. Pada pasien diberikan terapi kombinasi siklosporin selama 15 hari dan plasmaferesis sebanyak 7 siklus. Rerata respons terapi muncul setelah 4,9 hari, remisi 22 hari, dan lama perawatan 24,8 hari. Tidak ditemukan komplikasi terkait kedua terapi tersebut. Terapi plasmaferesis dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif pada pasien NET berat, terutama jika tidak responsif terhadap terapi inisial, termasuk kortikosteroid dan siklosporin.²⁸

TNF- α inhibitor (LoE 4)

Lesi kulit dan cairan bula pasien SSJ/NET mengandung TNF- α dalam jumlah besar. TNF- α inhibitor (etanercept dan infliximab) dilaporkan memiliki peran dalam tata laksana SSJ/NET. Namun, hanya sedikit laporan kasus dan penelitian mengenai pemberian TNF- α inhibitor pada pasien SSJ/NET.⁴ Penelitian observasional oleh Paradisi dkk. pada tahun 2014, melaporkan 10 pasien SSJ/NET yang diberikan terapi etanercept 50 mg subkutan dosis tunggal. Seluruh pasien berespons baik dengan rerata reepitelisasi terjadi dalam 8,5 hari. Tidak ada pasien yang meninggal, meskipun rerata risiko mortalitas berdasarkan SCORTEN sebesar 50%.²⁹ Uji acak tersamar ganda oleh Wang CW, dkk. di Taiwan pada tahun 2018 mengenai efikasi etanercept untuk pasien SSJ/NET yang melibatkan lima pasien anak berusia 6–13 tahun menunjukkan bahwa etanercept dapat menurunkan mortalitas dan mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan kortikosteroid.³⁰

PENUTUP

SSJ/NET merupakan penyakit mukokutan akut yang mengancam nyawa. Identifikasi obat penyebab, penghentian obat tersangka sedini mungkin, dan pemberian terapi suportif yang optimal sangat penting untuk mencegah komplikasi dan menurunkan mortalitas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terapi kortikosteroid jangka pendek, siklosporin, TNF- α inhibitor, serta kombinasi IVIg dan kortikosteroid dapat menurunkan mortalitas pasien SSJ/NET. Namun, beberapa penelitian menyatakan hasil yang berbeda, yaitu tidak ada perbedaan bermakna antara terapi obat-obat tersebut dibandingkan terapi suportif. Diperlukan penelitian prospektif, acak, dengan jumlah subjek penelitian yang lebih besar untuk menilai efikasi terapi sistemik pada pasien SSJ/NET.

DAFTAR PUSTAKA

- Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Epidermal necrolysis (stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al. Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition. New York: McGraw-Hill; 2019:732–48.
- Hafner A, Sprecher E. Ulcers. Dalam: Bologna JL, Schaffer J V, Lorenzo C, et al. Fourth Edition Dermatology. New York: Elsevier Ltd; 2018:1841–6.
- Mahri S, Nuary T, Mughni FA, B. WK. A four years retrospective study of stevens johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis treatments in a national tertiary referral hospital. Scitepress. 2021;(RCD 2018):83–7.
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Research. 2020;9:1–12.
- Dao R-L, Su S-C, Chung W-H. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. Asia Pac Allergy. 2015;5:59.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35–44.
- Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. Int J Mol Sci. 2016;17:1–11.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54:147–76.
- Abe R. Immunological response in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2015;42:42–8.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, 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.
- PERDOSKI. Panduan Praktik Klinis. Jakarta: PERDOSKI; 2017: 398–402.
- Gupta L, Martin A, Agarwal N, et al. Guidelines for the management of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an indian perspective. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82:603–625.
- 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.
- Diao M, Thapa C, Ran X, Ran Y, Lv X. A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatolog Treat. 2020;31:61–5.
- Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. Allergol Int. 2017;66:36–41.
- Law EH, Leung M. Corticosteroids in stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research. Ann Pharmacother. 2015;49:335–42.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatology. 2017;153:514–22.
- Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana L. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011;18:e121–33.
- Chatproedprai S, Wutticharoengwong V, Tempark T, Wananukul S. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. Dermatol Res Pract. 2018:1–9.
- Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The effect of intravenous immunoglobulin combined with corticosteroid on the progression of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis. PLoS One. 2016;11:1–17.
- Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2021;84:390–7.
- Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. J Am Acad Dermatol. 2017;76:106–13.
- Ng QX, Lee M, Qing Z. A meta-analysis of cyclosporine treatment for stevens – johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. J Inflamm Res. 2018;11:135–42.
- Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83:312–6.
- Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. Med Intensiva (English Ed. 2017;41:174–87.
- Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. Adv Ther. 2017;34:1235–44.
- Irfan M, Azfar NA, Malik LM, Rashid T. Plasmapheresis: an effective treatment in patients of toxic epidermal necrolysis: case report of two patients. J Pakistan Assoc Dermatologists. 2017;27:173–6.
- Giudice G, Maggio G, Bufano L, Memeo G, Vestita M. Management of toxic epidermal necrolysis with plasmapheresis and cyclosporine a: our 10 years' experience. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 2017;5:1–7.
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2014;71:278–3.
- Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SL, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. J Clin Invest. 2018;128:985–96.