

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) pada Laki-laki Dewasa Usia 46 Tahun: Laporan Kasus

Aragibinafika¹, Mohamad Mimbar Topik²

¹ Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine,
Malikussaleh University, Lhokseumawe, Indonesia

² Faculty of Medical Student, Malikussaleh University, Lhokseumawe, Indonesia

Korespondensi penulis : aragibinafika99@gmail.com

Abstrak

Nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah peradangan sistemik akut yang melibatkan kulit, membran mukosa, epitel pernafasan dan pencernaan. Dalam banyak kasus, obat-obatan merupakan penyebab utama NET akan tetapi dapat juga disebabkan oleh infeksi dan faktor-faktor resiko lainnya. Membran mukosa (rongga mulut, konjungtiva dan anogenital) adalah bagian tubuh yang paling awal terlibat pada NET. Lebih dari 200 obat dari berbagai golongan berhubungan dengan terjadinya NET. Penggunaan obat-obatan yang memiliki resiko tinggi dan sering menyebabkan terjadinya NET seperti antigout (allopurinol), antiepilepsi (carbamazepine, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin), antibiotik (kotrimoksazol dan sulfonamid lain, floroquinolone), anti inflamasi (sulfasalazine), anti-HIV (nevirapine), obat anti inflamasi golongan oxicam(meloxicam), dan analgesik (parasetamol). Pengobatan NET adalah pendekatan multidisiplin dan hingga kini belum ada panduan yang diakui secara internasional untuk terapinya. Tujuan dari studi kasus adalah membahas mengenai *Nekrolisis epidermal toksik* yang dipicu oleh obat penurun panas serta manajemen terapinya.

Kata Kunci : Obat; Nekrolisis.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute systemic inflammation involving the skin, mucous membranes, respiratory and digestive epithelium. In many cases, drugs are the main cause of NET but it can also be caused by infection and other risk factors. Mucous membranes (oral cavity, conjunctiva and anogenital) are the earliest body parts involved in TEN. More than 200 drugs from various classes are

Received November 30, 2022; Revised Desember 2, 2022; Acpated: Januari 26, 2023

* Aragibinafika, aragibinafika99@gmail.com

associated with the occurrence of NET. The use of drugs that have a high risk and often cause NET such as antigout (allopurinol), antiepileptic (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine), antibiotics (co-trimoxazole and sulfonamides) others, floroquinolone), anti-inflammatory (sulfasalazine), anti-HIV (nevirapine), anti-inflammatory drugs from the oxicam class (meloxicam), and analgesics (paracetamol). international for its treatment. The purpose of this case study is to discuss toxic epidermal necrolysis induced by febrifuge and its therapeutic management.

Keyword: Drug; Necrolysis.

PENDAHULUAN

Nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah peradangan sistemik akut yang melibatkan kulit, membran mukosa, epitel pernafasan dan pencernaan. Kasus ini, pertama kali dilaporkan oleh Lyell pada tahun 1956, ditandai oleh adanya konjungtivitis yang berat, stomatitis dengan perluasan nekrosis mukosa dan makula purpura.(1)(2) Dalam banyak kasus, obat-obatan merupakan penyebab utama NET akan tetapi dapat juga disebabkan oleh infeksi dan faktor-faktor resiko lainnya. Membran mukosa (rongga mulut, konjungtiva dan anogenital) adalah bagian tubuh yang paling awal terlibat pada NET.(1)

Gejala khas NET ditandai dengan demam sekitar 39-40 °C, lemah badan, sakit kepala, sakit tenggorokan, mual, muntah, nyeri otot dan sendi. Gejala awalnya pada wajah, leher dan ekstremitas terlihat papula, eritem yang menyerupai lesi target, dan terasa sakit. Lesi vesikulobulosa tampak pada daerah hidung, mulut dan vulvovaginal.(1) Selain NET, bentuk eritema multiformis berat lainnya yang memiliki banyak persamaan dengan NET adalah *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS).(2) Tahun 1993 Bastuji melakukan penelitian terhadap NET dan SJS karena banyaknya persamaan diantara kedua kelainan tersebut, kemudian menentukan kriteria untuk klasifikasinya. Kasus SJS ditandai oleh keterlibatan total luas permukaan tubuh sebanyak 10% atau kurang sementara pada NET sebesar 30%

atau lebih. Keterlibatan permukaan tubuh antara 10-30% dikenal sebagai SJS/NET overlap.(3)

NET merupakan penyakit mukokutan yang jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa karena memiliki reaksi pada kulit yang tidak dapat ditoleransi, biasanya akut dan progresif, secara klinis ditandai oleh adanya nekrosis epidermis yang luas dengan keterlibatan minimal dua selaput mukosa, dipicu oleh efek samping obat-obatan.(2) Lebih dari 200 obat dari berbagai golongan berhubungan dengan terjadinya NET.(3) Penggunaan obat-obatan yang memiliki resiko tinggi dan sering menyebabkan terjadinya NET seperti antigout (allopurinol), antiepilepsi (carbamazepine, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin), antibiotik (kotrimoksazol dan sulfonamid lain, floroquinolone), anti inflamasi (sulfasalazine), anti-HIV (nevirapine), obat anti inflamasi golongan oxicam(meloxicam), dan analgesik (parasetamol).(2) Pengobatan NET adalah pendekatan multidisiplin dan hingga kini belum ada panduan yang diakui secara internasional untuk terapinya.(4) Tujuan dari studi kasus adalah membahas mengenai *Nekrolisis epidermal toksik* yang dipicu oleh obat penurun panas serta manajemen terapinya.

Laporan Kasus

Seorang laki-laki, 46 tahun, suku Aceh, datang ke RSUD Cut Meutia Aceh Utara pada tanggal 10 Oktober 2022 dengan keluhan utama kulit lecet dan gelembung berisi cairan yang terasa nyeri di bibir, wajah, dada, perut, punggung, kedua lengan, dan kelamin sejak ±1,5 bulan yang lalu. Awalnya bercak kemerahan timbul di kepala kemudian meluas ke wajah, dada, kedua lengan, dan kelamin, diikuti dengan terbentuknya lepuh yang mudah pecah dan kulit terkelupas. Satu bulan sebelum timbul bercak pasien yang mengalami demam, rutin membeli obat penurun panas tanpa resep dokter. Enam jam setelah meminum obat tersebut pasien mengeluh timbul benjolan berisi cairan di kepala yang meluas ke wajah, dada, kedua lengan, dan kelamin, diikuti kulit terkelupas. Pasien tampak sangat lemas dan keluhan tersebut disertai demam, nyeri, gatal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum pasien tampak sakit berat, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 110 x/menit,

pernafasan 22 x/menit, dan suhu 38,8 °C. Pada pemeriksaan toraks dan abdomen tidak didapatkan kelainan.

Pada pemeriksaan dermatologi dijumpai ekskoriiasi sebagian tertutup krusta hampir di seluruh permukaan tubuh dengan *Total Body Surface* yaitu 73%. Ekskoriiasi terdapat pada regio oralis dan nasalis, makula eritema, erosi, ekskoriiasi, krusta, deskuamasi pada regio generalisata (badan, punggung, ekstremitas superior, ekstremitas inferior, genitalia), kemudian terdapat bulla pada beberapa regio tubuh dengan ukuran yang bervariasi, kemudian memecah berisi cairan sehingga timbul erosi yang luas. Epidermolisis (+), tanda nikolsky positif.

Pada hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar hemoglobin 12,81 g/dL, leukosit 11,42 ribu/uL , trombosit 346.000/mm³ , ureum 56 mg/dl, kreatinin 0,70 mg/dl, asam urat 3,0 mg/dl, natrium 125 mEq/L, kalium 2,7 mEq/L, klorida 98 mEq/L, kalsium 0,25 mEq/L, glukosa sewaktu 115 mg/dl. Hasil pemeriksaan darah dan kimia klinik pasien menunjukkan gangguan elektrolit yaitu; hiponatremia, hipokalemia dan hipokalsemia.

Laboratorium tanggal 10 Oktober 2022		
Nama Test	Hasil Test	Nilai Rujukan
Darah Lengkap		
Hemoglobin	12,81	13.0-18.0 g/dl
Eritrosit	4.11	4.5-6.5 juta/uL
Hematokrit	37,15	37.0-47.0 %
MCV	90.37	79-99 fL
MCH	31,17	27.0-31.2 pg
MCHC	34,49	33.0-37.0 g/dl
Leukosit	11,42	4.0-11.0 ribu/uL
Trombosit	346	150-450 ribu/uL
RDW-CV	9,79	11.5-14.5 %
Fungsi Ginjal		
Ureum	56	<50 mg/dl
Kreatinin	0,70	0,5-1.1 mg/dl
Asam Urat	3.0	3,4-7,0 mg/dl
Glukosa Darah		
Glukosa Sewaktu	155	<180 mg/dL
Elektrolit		

Na	125	136-146 mmol/l
K	2,7	3,5-5,5 mmol/l
Cl	98	98-106 mmol/l
Ca	<0,25	1,12-1,32 mmol/L

Penatalaksanaan pada kasus ini ialah diberikan IVFD RL:D 5%:NaCl 0,9% = 1: 1:1 20 tetes/menit, injeksi ranitidin 2x25 mg IV, injeksi ondancetron 1x4 mg IV, injeksi *dexametason* 4x10 mg IV yang diturunkan secara bertahap sesuai perbaikan klinis. Paracetamol 3x500 mg (k/p). *Desoximetason* 0,25% cream 15 gr per 12 jam, Fusilex 2% cream 5 gr per 12 jam, *Nystatin drops* 12 ml per 6 jam, Cendo Xyrol 5x2 tetes ODS. Pada pasien juga dilakukan kompres terbuka menggunakan NaCl 0,9% selama 15 menit per 6 jam (luka).

PENGAMATAN LANJUTAN I : HARI KE-2 (11 Oktober 2022)

Tidak didapatkan gelembung berisi air yang baru pada kulit dan pasien tidak mengeluhkan adanya demam, lesi lama belum ada perbaikan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita lemah, kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 100/70 mmHg, denyut nadi 74 kali/menit, frekuensi pernafasan 20 kali/menit, suhu 36,2⁰C, VAS 6/10.

Status dermatologi, pada lokasi wajah, thorak anterior et posterior, ekstremitas superior et inferior dekstra et sinistra didapatkan adanya ekskoriasi multipel generalisata, krusta (+).

Penilaian SCORTEN pasien (11 Oktober 2022) didapatkan nilai 2. Pemeriksaan elektrolit (10 Oktober 2022) didapatkan natrium 125 mmol/L (136-145), kalium 2,7 mmol/L (3,5-5,1). Pemeriksaan fungsi ginjal didapatkan ureum 56 mg/dl (<50); kreatinin 0,70 mg/dl (0,7-1,2). Pemeriksaan glukosa darah sewaktu 155 mg/dL (<180).

PENGAMATAN LANJUTAN II : HARI KE-3 (12 Oktober 2022)

Sebagian bercak kemerahan pada kulit tampak mulai mengelupas, tidak didapatkan keluhan luka yang baru. Pasien mengeluhkan nyeri pada luka, tidak ada demam. Pasien merasa lemas, nafsu makan dan minum menurun.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita baik, kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 78 kali/menit, frekuensi pernafasan 18 kali/menit, suhu aksila 36,4°C, VAS 5/10. Pemeriksaan status generalis dalam batas normal.

Status dermatologi, pada lokasi seluruh tubuh didapatkan adanya Erosi multipel generalisata. Pada mukosa bibir terdapat erosi multiple, bentuk geografika, ukuran tertutup krusta kehitaman.

PENGAMATAN LANJUTAN III : HARI KE-4 (13 Oktober 2022)

Didapatkan gelembung berisi air yang baru pada kulit, vesikel (+) dan Bulla (+) pasien mengeluhkan adanya demam. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita lemah, kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 74 kali/menit, frekuensi pernafasan 21 kali/menit, suhu aksila 38,6°C, VAS 6/10.







Pembahasan

NET atau sindrom Lyell yang diperkenalkan oleh Alan Lyell pada tahun 1956, adalah penyakit kulit yang sangat serius yang seringnya berkaitan dengan reaksi obat. NET ditandai dengan karakter suatu onset mendadak dari gejala konstitusi seperti malaise, letargi dan demam diikuti dengan erupsi vesiko-bulosa melibatkan daerah wajah, lengan, tungkai bawah dengan pengelupasan kulit yang ekstensif, ulserasi dari mukosa bukal, lesi okular (terutama konjungtivitis) dan keterlibatan genital yang dapat berlangsung selama 1-14 hari. Kemudian muncul ruam dan lepuh yang simetris serta menyebar dalam beberapa hari ke ekstremitas dan seluruh tubuh. Diagnosis didasarkan pada tiga unsur klinis utama yaitu lesi kulit dan membran mukosa, keterlibatan sistemik, serta gambaran histologis.(3)(5)

Erupsi kulit awalnya terdistribusi secara simetris pada kepala dan wajah, batang tubuh bagian atas dan bagian proksimal anggota gerak namun ruam dapat meluas secara cepat ke seluruh tubuh dalam beberapa hari dan bahkan dalam beberapa jam. Lesi awal kulit ditandai dengan makula eritema, merah dusky, purpurik, bentuk iregular, yang secara progresif berkonfluen. Terdapat tanda Nikolsky atau pengelupasan epidermis dengan tekanan lateral. Seiring perjalanan penyakit lesi menjadi bula berdinding kendur yang menyebar dengan tekanan dan mudah pecah. Epidermis yang nekrotik mudah terlepas dengan tekanan titik atau

trauma friksi, menyebabkan area luas yang terpapar, merah dan terkadang dermis yang oozing. Pada area lain epidermis dapat utuh.(6)

Mekanisme imun penyebab NET adalah respon seluler yang memicu apoptosis dari keratinosit, disebabkan oleh protein sitolitik disebut juga sebagai granulin yang ditemukan dalam granul-granul CD8 dan sel limfosit natural killer dengan perforin dan granzyme B, molekul-molekul inilah yang meningkat dalam lepuh NET. Granulin dikeluarkan bersamaan dengan perforin, yang memungkinkan masuk ke keratinosit dan menyebabkan kematian sel dengan rusaknya sel dan membran mitokondria.(3)(7)

Pedoman perawatan NET sampai saat ini belum ada. Kelainan ini jarang terjadi dan berpotensi mengancam jiwa sehingga membutuhkan pengobatan dan perawatan yang kompleks, disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien. Penatalaksanaan NET yang umum dilakukan adalah penghentian penggunaan obat yang diduga sebagai pemicu, menekan perkembangan penyakit, menjaga protein hemodinamik dan homeostasis elektrolit, pengobatan antibakteri dan pengobatan pendukung lainnya.(3)

Pada kasus ini, NET terjadi setelah pasien mengkonsumsi obat penurun panas yang diduga parasetamol. Pasien mengkonsumsi parasetamol yang merupakan obat golongan antipiretik, dimana hal ini sesuai dengan teori bahwa antipiretik merupakan salah satu obat penyebab terjadinya SJS-NET.(8) Pasien mengaku setelah mengonsumsi obat penurun panas tersebut pasien merasa tidak enak badan sehingga pasien, lalu sore harinya pasien merasakan muncul gelembung-gelembung berisi air berukuran kecil-kecil seperti cacar air pada kepala, dada dan punggung pasien. Keesokan harinya pasien merasakan bibirnya seperti terbakar dan melepuh. Pasien juga mengeluh matanya seperti lengket dan sulit untuk dibuka. Gelembung-gelembung tersebut pecah dan meninggalkan bercak-bercak kehitaman pada kepala, dada dan bibir pasien.

Penelitian yang dilakukan pada salah satu Rumah Sakit di India, didapatkan bahwa kelompok obat paling sering menyebabkan SJS adalah obat anti-mikroba (35,55%), diikuti oleh anti-konvulsi (28,89%), antipiretik (17,78%), dan NSAID

(6,67%). Dalam kategori obat individual, parasetamol (17,77%), dan fenitoin (15,55%) berada di antara obat yang paling sering dilaporkan.(9)

Patofisiologi dari SJS dengan penyebab utama alergi obat lebih dari 50%. SJS-NET yang diduga alergi obat tersering ialah analgetik/antipiretik (45%), disusul karbamazepin (20%), dan jamu (13,3%). Kausa yang lain adalah amoksisilin, kotrimoksazol, dilantin, klorokuin, seftriakson, dan adiktif.(10)

Sasaran utama SSJ adalah berupa destruksi keratinosit. Pada alergi obat akan terjadi aktivitas sel T, termasuk CD4 dan CD8. IL-5 meningkat, juga sitokin-sitokin yang lain. CD4 terutama ada di dermis, sedangkan CD8 pada epidermis. Keratinosit epidermal mengekspresi ICAM-1, ICAM-2, dan MHC II. Sel Langerhans tidak ada atau sedikit. TNF- di epidermis meningkat.(10)

Patogenesis SJS belum dapat dipahami sepenuhnya, namun diyakini disebabkan oleh reaksi hipersensitif tipe III dan IV. Reaksi tipe III terjadi akibat terbentuknya kompleks antigen antibodi yang membentuk mikropresipitasi sehingga terjadi aktifitas sistem komplemen. Akibatnya terjadi akumulasi neutrofil yang kemudian melepaskan lisozim dan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ target. Hal ini terjadi sewaktu kompleks antigen-antibodi yang bersirkulasi dalam darah mengendap didalam pembuluh darah atau jaringan sebelah hilir. Antibodi tidak ditujukan kepada jaringan tersebut, tetapi terperangkap dalam jaringan kapilernya. Pada beberapa kasus antigen asing dapat melekat ke jaringan menyebabkan terbentuknya kompleks antigen antibodi ditempat tersebut. Reaksi tipe III mengaktifkan komplemen dan degranulasi sel mast sehingga terjadi kerusakan jaringan atau kapiler ditempat terjadinya reaksi tersebut. Neutrofil tertarik ke daerah tersebut dan mulai memfagositosis sel-sel yang rusak sehingga terjadi pelepasan enzim-enzim sel serta penimbunan sisa sel. Hal ini menyebabkan siklus peradangan berlanjut.(11)

Reaksi hipersensitifitas tipe IV terjadi akibat limfosit T yang tersintesisasi berkontak kembali dengan antigen yang sama kemudian limfokin dilepaskan sehingga terjadi reaksi radang. Pada reaksi ini diperantarai oleh sel T, terjadi pengaktifan sel T penghasil Limfokin atau sitotoksik oleh suatu antigen sehingga terjadi penghancuran sel-sel yang bersangkutan. Reaksi yang diperantarai oleh sel

ini bersifat lambat (delayed) memerlukan waktu 14 jam sampai 27 jam untuk terbentuknya.(12)

Antigen presenting cells (APC) dan produksi Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-) oleh hasil jaringan lokal dendrocytes berperan dalam proliferasi limfosit T dan meningkatkan sitotoksitas sel efektor imun lainnya. "Killer molekul efektor" telah diidentifikasi yang mungkin memainkan peran dalam aktivasi limfosit sitotoksik. CD8+ limfosit yang diaktifkan, pada gilirannya dapat menginduksi apoptosis dari sel epidermis melalui beberapa mekanisme, termasuk pelepasan granzim B dan perforin.(13)

Kedua SJS dan NET ditandai oleh pelepasan epidermis dari papiler dermis pada dermal-epidermal junction yang bermanifestasi sebagai lesi papulomakular dan bula akibat apoptosis keratinosit. Apoptosis keratinosit yang dimediasi oleh limfosit T sitotoksik (CD8) pada SJS dan NET dimodulasi oleh TNF-alpha plasma dan interferon-gamma, yang meningkat pada pasien dengan SJS dan NET. Proses ini pada hipotesis terbaru menyatakan bahwa kemungkinan terjadi melalui 3 jalur, yaitu: interaksi ligan Fas-Fas; perforin/granzim B; dan mediasi granulin.(14)

Gejala klinis yang didapatkan dari anamnesis menimbulkan diagnosa banding *Stevens-Johnson Syndrome*, *Nekrolisis epidermal toksik*(NET), *Generalized fixated bullous drug eruption*. Pada *Generalized fixated bullous drug eruption*, dapat ditemukan adanya gambaran eritema dan bula yang berbentuk bulat atau lonjong dan biasanya numular dan kemudian meninggalkan bercak hiperpigmentasi yang lama baru hilang. Predileksinya pada mulut, bibir, dan genital. Sementara SJS dan NET hanya dapat dibedakan dari seberapa besar *Total Body Surface Area* yang terkena.

Pada pemeriksaan dermatologi dijumpai ekskoriasi sebagian tertutup krusta 73%. Ekskoriasi terdapat pada regio nasalis dan oralis, makula eritema, erosi, ekskoriasi, krusta, deskuamasi pada regio generalisata (badan, punggung, ekstremitas superior, ekstremitas inferior, genitalia), kemudian terdapat bulla pada beberapa regio tubuh dengan ukuran yang bervariasi, kemudian memecah berisi cairan sehingga timbul erosi yang luas. Epidermolisis (+), tanda nikolsky positif.

Pemeriksaan penunjang diagnosis NET seperti pemeriksaan histopatologi kulit dan pemeriksaan imunofluoresensi, tidak rutin dikerjakan. Pada pemeriksaan histopatologi tahap awal keterlibatan epidermis ditandai oleh *keratinosit apoptotic* yang jarang pada lapisan suprabasal, yang cepat berubah menjadi nekrosis dan pelepasan subepidermal. Tampak infiltrat sel mononuclear yang padat pada papilla dermis, terutama diwakili oleh limfosit, umumnya CD8+ dan makrofag. Pemeriksaan penunjang yang penting dilakukan adalah pemeriksaan laboratorium untuk monitor keadaan pasien. Pada kasus, tidak dilakukan pemeriksaan histopatologi kulit karena diagnosis NET sudah dapat ditegakkan secara klinis. Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk memonitor keadaan pasien.(15)

Terapi sistemik diberikan pada pasien dengan tujuan menekan perkembangan NET, dengan menggunakan kortikosteroid berupa deksametason 40mg (30mg-0-10mg). Kortikosteroid sistemik dosis tinggi diberikan agar dapat menekan intensitas dari reaksi imun, mengontrol proses nekrosis, mempercepat penyembuhan luka, menurunkan demam dan mencegah kerusakan organ-organ dalam pada tahap awal.(16) Penderita NET biasanya juga mengalami kehilangan cairan karena kulit melepuh, sehingga diberikan infus RL 2000cc selama 24 jam serta instruksi untuk minum banyak air putih untuk menjaga protein hemodinamik dan homeostatis elektrolit.(3) Kortikosteroid merupakan terapi lini pertama pada NET karena merupakan antiinflamasi sehingga dapat meringankan gejala erosif, edema, dan krusta, mencegah komplikasi lebih lanjut, kontrol nyeri dan mempercepat penyembuhan.(9)

Kesimpulan

Telah dilaporkan sebuah kasus Nekrolisis epidermal toksik (NET) pada pasien laki-laki dewasa usia 46 tahun. Diagnosis NET ditegakkan berdasarkan anamnesis dan manifestasi klinis. Pasien dalam 1 bulan ini mengkonsumsi obat penurun panas yang dibeli sendiri tanpa resep dokter. Selama 3 hari perawatan di rumah sakit, lesi kulit tidak bertambah dan keadaan umum pasien cenderung membaik. Prognosis pada pasien adalah *quo ad vitam dubia, quo ad functionam dubia, quo ad sanationam dubia*. Angka mortalitas yang didapatkan dari penilaian

SCORTEN pasien adalah 12,1%. Angka kematian SCORTEN merupakan salah satu cara untuk menentukan prognosis SSJ-NET. Semakin tinggi nilai SCORTEN maka akan semakin tinggi angka kematiannya. Prognosis tergantung pada etiologi yang mendasari penyakit dan prognosis terbaik adalah akibat obat, karena kelainan kulit cepat mengalami resolusi apabila obat pencetus segera dihentikan dan segera mendapatkan terapi. Selain itu apabila etiologi sudah diketahui dengan pasti, prognosis akan menjadi lebih baik karena pemberian terapi akan lebih spesifik.

Daftar Pustaka

1. Ochoa M, Ramirez L, Morales F, Valle L. Nekrolisis epidermal toksik(NET) Induced by a Combination of Phenytoin and Oxcarbazepine. *Austin Publ Gr.* 2016; 3(2): 3–5.
2. 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. doi: 10.1590/1806- 9282.62.05.468.
3. Rakhmania H, Setiadhi R. Nekrolisis epidermal toksikdipicu oleh parasetamol dan kloramfenikol. 2018;4(3):102–7.
4. Dodiuk-Gad RP, Chung W, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis : An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16(6): 475–93. doi: 10.1007/s40257-015-0158-0.
5. Widiawati S, Armini KT, Artana IP, Wardhana M, Adiguna MS, Karmila ID. Sindrom Stevens-Johnson (SSJ), Nekrolisis Epidermal Toksik (NET), dan SSJNET Overlap di RSUP Sanglah. 2012;
6. Universitas Udayana. Nekrolisis epidermal toksikyang Diduga Disebabkan Oleh Kotrimoksazol, Zidovudin, Efavirenz dan Lamivudin pada Pasien dengan Infeksi Human Immunodeficiency Virus Stadium IV. 2018;
7. Sewon Kang, Masayuki Amagai, ANNA L. BRUCKNER, ALEXANDER H, DAVID J. MARGOLIS, AMY J. McMICHAEL JSO. *Fitzpartick’s Dermatology 9th Edition.* McGraw-Hill Educ. 2019;
8. Biswal S, Sahoo SS. Pharmacology and therapeutics Paracetamol induced StevensJohnson syndrome – Nekrolisis epidermal toksikoverlap syndrome. *Int J Dermatol.* 2014; 53(8): 2013–5. doi: 10.1111/ijd.12355.
9. Law EH, Leung M. Steroids in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Current Evidence and Implications for Future Research. *Ann Pharmacother.* 2014; 49(3): 335–42. doi: 10.1177/1060028014560012.

10. Anne S, Kosanam S, N Prasanthi L. Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *IJPR*. 2014; 4(4):158- 65.
11. Khuwaja A, Shahab A, Hussain S. Acetaminophen induced Steven Johnson syndrome-Nekrolisis epidermal toksikoverlap. *JPMA*. 2012; 62(5):524-7.
12. George N, Johnson P, Thomas J, Mariya A. Drug induced-stevens johnson syndrome: a case report. *JPPCM*. 2016; 2(4):144-5.
13. Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar A. Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent*. 2015; 6(Suppl 1):S278-S281.
14. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome-Nekrolisis epidermal toksikoverlap syndrome. *Int J Dermatol*. 2014; 53(8):1042-4.
15. Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. Causes and Treatment Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and Nekrolisis epidermal toksikin 82 Adult Patients. *Korean J Intern Med*. 2012.
16. Chung W, Hung S. Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci [Internet]*. 2012; 66(3): 190–6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.002.