



**ANGKA KEJADIAN SINDROM STEVENS JOHNSON
DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK
DI RSD DR SOEBANDI JEMBER**

SKRIPSI

Oleh

**Kamila Rahma
NIM 152010101083**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**ANGKA KEJADIAN SINDROM STEVENS JOHNSON
DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK
DI RSD DR SOEBANDI JEMBER**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Kamila Rahma
NIM 152010101083**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Orang tua saya tercinta, Bapak drh. Amang Budhisusetyo M.M. dan Ibu dr. Sri Hawati yang tiada henti memberikan semangat, kasih sayang, doa, serta segala pengorbanan untuk saya;
2. Saudara kandung saya dr. Firas Febrian dan Kartika Rahma, M.Si, yang selalu memberikan semangat dan doa kepada saya;
3. Keluarga besar *Center for Indonesian Medical Students' Activities* Universitas Jember;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya Allah bersama orang-orang yang sabar.”

(Q.S Al-Baqarah: 153)*)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama: Kamila Rahma

NIM: 152010101083

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Angka Kejadian Sindrom Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSD Dr. Soebandi Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 12 Maret 2019

Yang menyatakan,

Kamila Rahma

152010101083

SKRIPSI

**ANGKA KEJADIAN SINDROM STEVENS JOHNSON
DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK
DI RSD DR SOEBANDI JEMBER**

Oleh

Kamila Rahma
NIM 152010101083

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Angka Kejadian Sindrom Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSD dr.Soebandi Jember” karya Kamila Rahma telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Selasa, 12 Maret 2019;

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

Dr. dr. Diana Chusna Mufida, M.Kes.
NIP 19720318 200312 2 001

dr. Adelia Handoko, M.Si.
NIP 19890107 201404 2 001

Anggota II,

Anggota III,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP 19730424 199903 1002

dr. Ayu Munawaroh Aziz, M. Biomed
NIP 19890312 201404 2002

Mengesahkan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA
NIP 19730424 199903 1002

RINGKASAN

Angka Kejadian Sindrom Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSD Dr. Soebandi Jember; Kamila Rahma,152010101083; 2019; 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sindrom Stevens Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan sebuah kegawatdaruratan kulit yang biasanya ditandai dengan adanya nekrosis dan pengelupasan epidermis. Sebuah penelitian di Singapura (2012) menyatakan bahwa diperkirakan angka kematian SSJ umumnya di bawah 5% dan hampir mencapai 30% untuk NET. Sedangkan di Indonesia sendiri angka kematian SSJ ialah 5-15%. Sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik jarang ditemui, namun kedua penyakit ini memiliki dampak yang signifikan untuk kesehatan masyarakat. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara usia dengan angka kejadian sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di bagian rekam medis rawat inap RSD dr. Soebandi Jember. Populasi penelitian ini ialah seluruh pasien yang terdiagnosis SSJ dan NET yang dirawat inap di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015-31 Desember 2018 dengan teknik pengambilan sampel berupa *total sampling*. Populasi pada penelitian ini sebanyak 45 rekam medis pasien dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 28 rekam medis pasien.

Dari penelitian ini didapatkan hasil angka kejadian SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember paling tinggi terjadi pada tahun 2018. Data dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* dengan hasil $p = 0,519$ ($p\text{-value} > 0,05$) untuk usia dengan angka kejadian SSJ dan $p = 0,147$ ($p\text{-value} > 0,05$) untuk usia dengan angka kejadian NET. Hal ini dapat diartikan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antar usia dengan angka kejadian SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember.

PRAKATA

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan Usia dengan Angka Kejadian Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolis Epidermal Toksik di RSD dr. Soebandi Jember”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) Universitas Jember.

Penyusun skripsi tidak lepas dari bantuan pihak lain. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak sebagai berikut:

1. dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember sekaligus Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan fasilitas selama pendidikan kedokteran di Universitas Jember dan meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
2. dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatian juga dalam penulisan skripsi ini;
3. Dr. dr. Diana Chusna Mufida, M.Kes. selaku Dosen Penguji Utama serta dr. Cicih Khomariah Sp.M. dan dr. Adelia Handoko M.Si. selaku Dosen Penguji Anggota atas segala masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Direktur dan jajaran staf RSD dr. Soebandi Jember yang telah memberikan izin dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini;
5. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas bimbingan dan bantuannya selama ini;
6. Orang tua saya, Bapak drh. Amang Budhisusetyo, M.M. dan Ibu dr. Sri Hawati yang tidak pernah lelah memberikan dukungan, doa, bimbingan, kasih sayang, dan pengorbanan untuk saya selama ini;
7. Saudara kandung saya, dr. Firas Febrian dan Kartika Rahma, M.Si yang selalu memberikan dukungan, doa, dan kasih sayang;

8. Sahabat tercinta Ayu Firdausy, Rena Hardianty, Zulaikha Rizqina, Nadhifah Athaya Putri, Ni Made Trismarani, Diayu Akhita, Aditya Primadhana, Cagar Irwin, Gusfita Trisna, dan Toyyibatul Hidayati yang selalu memberikan semangat dan bantuan selama mengerjakan skripsi ini;
9. Sahabat seperjuangan, Sixma Rizky Kurnia yang selalu memberikan semangat, bantuan, serta waktu untuk sama-sama berjuang menyelesaikan skripsi ini;
10. Seluruh keluarga besar *Center for Indonesian Medical Students' Activities* yang telah memberikan semangat, dukungan, dan doa selama penulisan skripsi ini;
11. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Maret 2019

Penulis

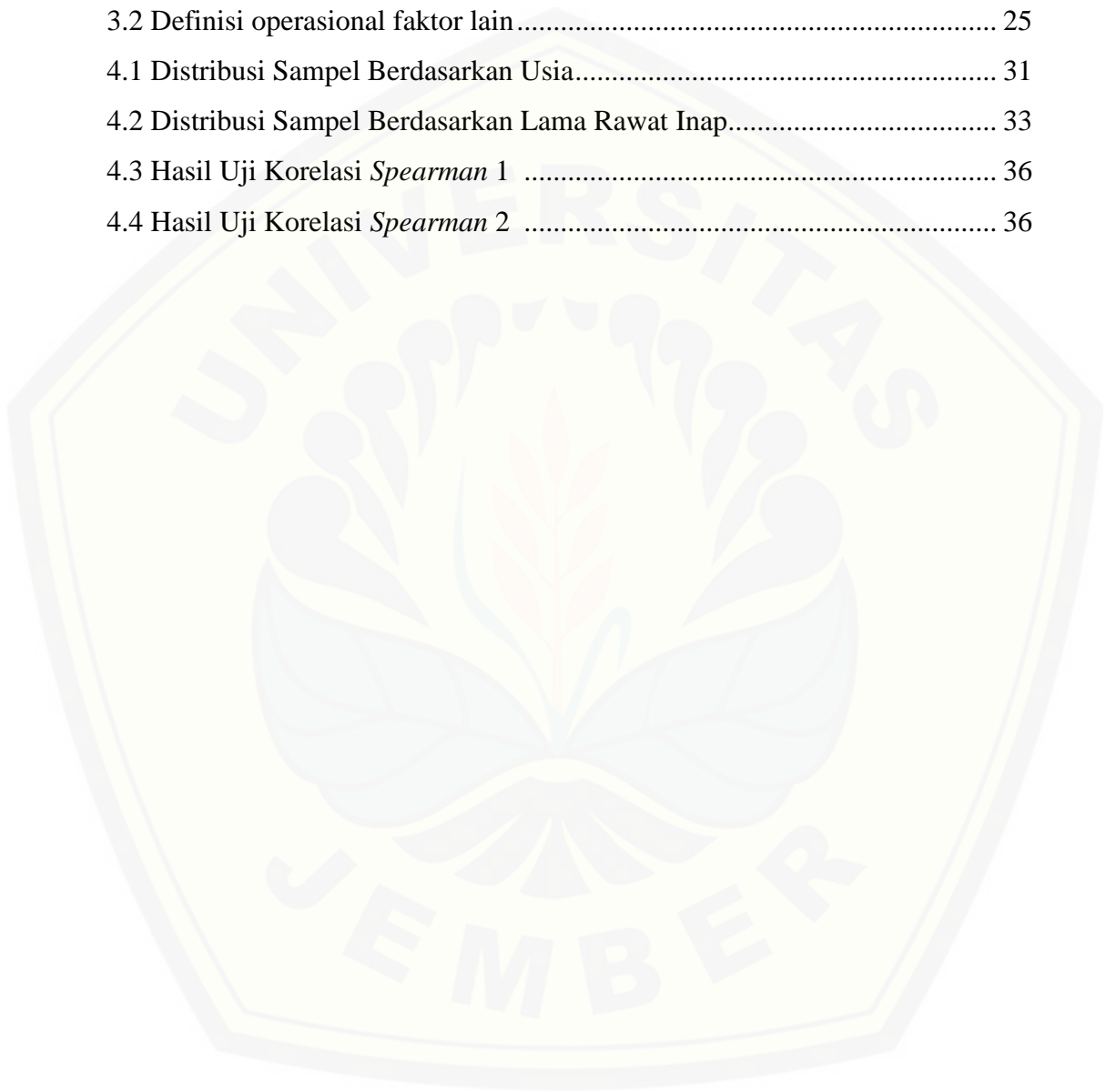
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvc
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hipersensitivitas	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Tipe	4
2.2 Sindrom Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik	10
2.2.1 Definisi dan Epidemiologi.....	10
2.2.2 Etiologi	10
2.2.3 Patofisiologi.....	12
2.2.4 Gejala Klinis.....	13
2.2.5 Pemeriksaan Penunjang dan Diagnosis.....	15
2.2.6 Tata Laksana.....	15
2.2.7 Komplikasi	17
2.2.8 Prognosis	18
2.3 Hubungan Usia dengan Angka Kejadian SSJ dan NET	19
2.4 Kerangka Konsep	21
2.5 Hipotesis	23
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Jenis Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.3.1 Populasi	23
3.3.2 Sampel	23

3.3.3 Besar Sampel	24
3.4 Variabel Penelitian	24
3.5 Definisi Operasional	25
3.6..Rancangan Penelitian	26
3.7..Instrumen Penelitian	27
3.8 Prosedur Penelitian.....	27
3.8.1 Prosedur Pengambilan Data	27
3.8.2 Alur Penelitian.....	28
3.8.3 Analisis Data	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Hasil Penelitian	29
4.1.1 Analisis Univariat.....	29
4.1.2 Analisis Bivariat	35
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	42
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 SCORTEN	19
3.1 Definisi operasional variabel penelitian.....	25
3.2 Definisi operasional faktor lain.....	25
4.1 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia.....	31
4.2 Distribusi Sampel Berdasarkan Lama Rawat Inap.....	33
4.3 Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> 1	36
4.4 Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> 2	36



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Urtikaria dan angioderma.....	7
2.2 Lesi luas NET.....	14
2.3 Lesi Kulit Khas SSJ	15
2.4 Kerangka konsep.....	21
3.1 Rancangan penelitian	27
3.2 Alur penelitian.....	28
4.1 Diagram Distribusi Kunjungan Pasien RSD dr. Soebandi Jember	29
4.2 Diagram Distribusi Jumlah Sampel	30
4.3 Diagram Distribusi Angka Kejadian SSJ dan NET	30
4.4 Diagram Distribusi Sampel Berdasarkan Kategori Usia.....	31
4.5 Diagram Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin	32
4.6 Diagram Distribusi Sampel Berdasarkan Etiologi	32
4.7 Diagram Distribusi Sampel Berdasarkan Komplikasi	34
4.8 Diagram Distribusi Sampel Berdasarkan Status Akhir.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik	49
3.2 Surat Keterangan Telah Melakukan Perizinan Penelitian Dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kabupaten Jember	51
3.3 Surat Keterangan Telah Melakukan Perizinan Penelitian Dari RSD dr. Soebandi Jember	52
3.4 Surat Rekomendasi Bebas Plagiasi	53
4.1 Tabel Tabulasi Karakteristik Sampel	54
4.2 Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> 1	56
4.3 Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> 2	57

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom Stevens Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) merupakan sebuah kegawatdaruratan kulit yang biasanya ditandai dengan adanya nekrosis dan pengelupasan epidermis. Kedua penyakit ini termasuk dalam varian yang sama dan dibedakan berdasarkan presentase luas permukaan tubuh yang terlibat. Dalam SSJ, lesi yang terjadi kurang dari 10% dari seluruh luas permukaan kulit tubuh, bila lesi mengenai 10-30% dari seluruh luas permukaan tubuh yang maka ia termasuk dalam SSJ-NET Overlap, dan lebih dari 30% dari keseluruhan luas permukaan tubuh termasuk dalam NET (Schneider *et al.*, 2017).

Menurut sebuah penelitian di Amerika Serikat (2018), SSJ dan NET lebih sering terjadi pada anak-anak daripada orang dewasa, dengan insidensi keseluruhan 7,5 per 100.000. Insiden yang ditemukan dalam penelitian ini lebih besar daripada temuan pada orang dewasa menggunakan metodologi yang serupa melaporkan kejadian 1,27 per 100.000. Ditemukan variasi insiden berdasarkan usia, dengan insiden puncak 38,4 per 100.000 pada anak-anak berusia 11-15 tahun, kejadian ini jauh lebih tinggi daripada yang dilaporkan pada orang dewasa (Antoon *et al.*, 2018). Sebuah penelitian di Singapura (2012) menyatakan bahwa diperkirakan angka kematian SSJ umumnya di bawah 5% dan hampir mencapai 30% untuk NET (Tan *et al.*, 2012). Sedangkan di Indonesia sendiri angka kematian SSJ ialah 5-15% (Putri *et al.*, 2016). Penyakit ini pada anak-anak lebih ringan dan memiliki tingkat kematian yang lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa (Ferrandiz-Pulido *et al.*, 2011).

Kedua penyakit ini terjadi sebagai reaksi merugikan yang sering kali parah baik akibat obat, maupun yang lebih jarang yaitu akibat infeksi (Yuliwulandari *et al.*, 2017). Sebuah penelitian di China pada tahun 2018 menyatakan bahwa kelompok obat yang diduga menjadi penyebab SSJ dan NET ialah antibiotik dan antikonvulsan (Yang *et al.*, 2018).

Komplikasi yang paling sering ditemukan pada penderita SSJ dan NET ialah sepsis, infeksi sekunder, pneumonitis, gangguan pada mata dan gagal ginjal

akut (Patel *et al.*, 2013). Komplikasi pada penderita SSJ dan NET yang paling banyak menyebabkan kematian adalah sepsis (Alerhand *et al.*, 2016). Sepsis pada SSJ dan NET terjadi akibat adanya penurunan sistem pertahanan tubuh serta epidermolisis yang terjadi secara luas. Hal ini menyebabkan kuman bisa dengan mudah memasuki tubuh melalui kulit yang sudah tidak lagi memaksimalkan tugasnya sebagai *barrier* tubuh (Rahmawati dan Indramaya, 2016).

Sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik jarang ditemui, namun kedua penyakit ini memiliki dampak yang signifikan untuk kesehatan masyarakat. Angka kematian yang cukup tinggi di Indonesia sendiri inilah yang patut kita berikan perhatian lebih. Tingginya angka kematian suatu penyakit bisa dijadikan dasar untuk membuat suatu kebijakan oleh pemerintah sebagai upaya untuk menurunkan angka kematian yang tinggi tersebut (Noor, 2014). Adanya variasi tingginya angka kejadian dan kematian akibat SSJ dan NET inilah yang membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai angka kejadian SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini ialah berapakah angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi faktor yang berpengaruh terhadap angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik seperti usia, jenis kelamin, etiologi, komplikasi, lama perawatan, dan status akhir.

- b. Mengetahui apakah ada hubungan antara usia dengan angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti ialah peneliti mampu untuk memperluas wawasan dan menambah pengetahuan tentang sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik.

1.4.2 Manfaat bagi Institusi Pendidikan Kedokteran

Manfaat bagi insitusi pendidikan adalah menambah bahan kepustakaan dan sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3 Manfaat bagi Rumah Sakit

Manfaat bagi rumah sakit ialah sebagai bahan informasi dan masukan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan sebagai upaya menurunkan angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember.

1.4.4 Manfaat bagi Petugas Kesehatan

Manfaat bagi petugas kesehatan agar dapat memberikan penyuluhan dan pendidikan mengenai sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik baik di dalam rumah sakit, maupun di luar lingkungan rumah sakit.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipersensitivitas

2.1.1 Definisi

Reaksi hipersensitivitas adalah segala bentuk jejas yang diperantarai oleh imun secara kolektif (Kumar *et al.*, 2007). Hipersensitivitas adalah respon berlebihan dari antigenik pada individu yang sebelumnya telah tersensitisasi oleh antigen atau alergen tertentu (Riwayati, 2015).

2.1.2 Tipe Hipersensitivitas

Menurut Gell & Coombs, reaksi hipersensitivitas dibagi ke dalam empat tipe sebagai berikut.

1. Hipersensitivitas tipe I

Reaksi hipersensitivitas tipe I ini biasa juga dikenal sebagai alergi dan anafilaksis, atau yang biasa dikenal reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Reaksi ini terjadi secara khusus dalam hitungan menit setelah terjadi interaksi antara alergen dengan antibodi IgE yang sebelumnya berikatan pada permukaan sel mast dan basofil penjamu yang tersensitisasi (Kumar *et al.*, 2007).

Reaksi anafilaksis membutuhkan adanya interaksi antara IgE spesifik yang berikatan dengan reseptor IgE pada sel mast atau basofil dengan alergen yang bersangkutan untuk menghasilkan sebuah reaksi seluler yang berangkai. Proses aktivasi sel mast sendiri terjadi apabila IgE atau reseptor spesifik yang lain pada permukaan sel mengikat anafilaktin, antigen lengkap atau kompleks kovalen hapten-protein. Dari proses ini akan dilepaskan berbagai mediator inflamasi yang menimbulkan gejala alergi pada penderita, seperti reaksi anafilaksis akibat penisilin ataupun gejala rhinitis alergi akibat serbuk bunga. Eosinofil berperan secara tidak langsung dalam proses ini melalui faktor kemotatik eosinophilanafilaksis (ECF-A = *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*). Faktor ini merupakan salah satu dari mediator yang sudah ada pada granula sel mast selain histamine dan faktor kemotaktik neutrophil (NCF = *neutrophil chemotactic factor*). Setelah itu, akan terbentuk metabolit asam arakidonat sebagai

mediator hasil akibat degranulasi sel mast yang berperan dalam reaksi hipersensitivitas tipe I ini (Riwayati, 2015).

Sel mast dan basofil memegang peran sangat penting dalam terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe I ini. Sel mast berasal dari sumsum tulang dan tersebar luas pada jaringan, sedangkan basofil ini serupa dengan sel mast hanya saja dalam keadaan normal sel ini tidak terdapat pada jaringan. Berbeda dengan sel mast yang banyak terkumpul di daerah dekat dengan pembuluh darah, basofil ini berada di sirkulasi darah dalam jumlah yang sedikit. Reaksi tipe I ini jelas diperantarai oleh antibodi IgE yang nantinya akan berikatan dengan reseptor Fc dengan afinitas tinggi pada sel mast dan basofil, maka individu siap untuk memunculkan reaksi hipersensitivitas tipe I. Paparan ulang antigen yang sama menyebabkan pelepasan mediator primer, seperti histamine dalam granula sel mast untuk memulai reaksi ini. Pelepasan mediator primer ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas vaskular, bronkokonstriksi, serta peningkatan sekresi mukus. Selain mediator primer, ikatan ini juga menyebabkan pelepasan mediator sekunder seperti mediator lipid dan sitokin yang berfungsi untuk menghasilkan asam arakhidonat. Sitokin ini bertanggung jawab atas terjadinya fase lambat reaksi tipe I ini, karena memperkuat dan memperlama peradangan meskipun sedang tidak terjadi paparan berulang dengan merekrut eosinofil (Kumar *et al.*, 2007).

Reaksi hipersensitivitas biasanya terjadi dalam kurun waktu 30-60 menit, tetapi bisa sangat cepat (kurang dari 30 menit) dan berlangsung dramatis seperti pada anafilaksis. Reaksi segera ini dapat mempengaruhi organ tunggal seperti kulit (urtikaria, eksim), mata (konjungtivitis), menyebabkan gejala mulai dari gatal ringan dan inflamasi hingga pada kematian. Paragraf sebelumnya sudah menyebutkan bahwa, reaksi cepat ini diperantai oleh antibodi IgE yang berinteraksi dengan sel mast dan basofil. Obat-obatan yang terkenal yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe I ialah penisilin, sefalosporin, kuinolon, beberapa obat NSAID seperti pirazolon, trimethoprim, heparin (Baldo *et al.*, 2013).

Reaksi hipersensitivitas yang terlokalisasi memiliki dua tahap reaksi yang diakibatkan, yaitu fase cepat seperti vasodilatasi, spasme otot polos, dan

kebocoran pembuluh darah yang biasa terjadi dalam waktu 5-30 menit setelah pajanan dan akan menghilang setelah 1 jam. Fase yang kedua ialah fase lambat yang muncul pada rentang waktu 2-8 jam yang berlangsung dalam beberapa hari. Pada fase ini akan terjadi infiltrasi eosinophil serta sel peradangan akut maupun kronis yang nantinya memunculkan manifestasi berupa kerusakan sel epitel mukosa akibat dari penghancuran jaringan yang terjadi oleh infiltrasi sel radang tadi (Kumar *et al.*, 2007).

Buku Ilmu Penyakit Dalam menyatakan bahwa, penyebab paling sering terjadinya reaksi tipe ini ialah penisilin. Buku ini juga menyatakan bahwa reaksi hipersensitivitas tipe I ini terbagi dalam 3 fase sebagai berikut.

- a. Fase sensitasi, yaitu dimana terjadi pembentukan IgE.
- b. Fase aktivasi, yaitu fase yang terjadi setelah adanya paparan ulang yang nantinya memunculkan reaksi.
- c. Fase efektor, yaitu terjadi dalam bentuk respon imun yang kompleks setelah pelepasan mediator.

Manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe I ini bisa secara lokal maupun sistemik. Reaksi lokal terjadi ketika pajanan antigen hanya terjadi pada tempat tertentu seperti kontak dengan kulit menyebabkan urtikaria dan angioderma (Gambar 2.1), ingesti pada gastrointestinal menyebabkan diare, serta inhalasi pada paru yang menyebabkan bronkokonstriksi. Secara sistemik reaksi hipersensitivitas tipe I akan menyebabkan anafilaksis sistemik. Hal ini bisa saja terjadi seperti ketika pemberian antigen protein atau obat penisilin, dalam beberapa menit setelah pajanan akan muncul rasa gatal, bintik merah, eritema kulit yang diikuti dengan kesulitan bernapas yang berat yang disebabkan oleh bronkokonstriksi paru disertai hipersekresi mukus pada pejamu. Pernapasan juga akan semakin susah akibat adanya edema laring yang menyebabkan obstruksi saluran pernapasan atas. Selain itu, otot semua saluran pencernaan akan terlibat, yang kemudian menyebabkan muntah, kaku perut, bahkan diare. Tanpa penanganan yang segera, penderita bisa mengalami vasodilatasi sistemik serta kegagalan sirkulasi hingga kematian (Kumar *et al.*, 2007).



Gambar 2.1 Urtikaria dan angioderma (Sumber: Baldo *et al.*, 2013)

2. Hipersensitivitas tipe II

Hipersensitivitas tipe II ini dikenal sebagai hipersensitivitas sitotoksik yang disebabkan oleh antibodi IgG dan IgM. Secara biokimia reaksi ini terjadi ketika kedua antibodi tersebut berikatan dengan sel dan jaringan untuk membentuk kompleks yang mengaktifkan jalur komplemen yang nantinya akan menghancurkan sel inangnya. Selama reaksi ini terjadi, mediator inflamasi seperti sel B, antibodi, dan sitokin dihasilkan untuk menginduksi lisis sel dan kematian. Reaksi tipe ini membutuhkan beberapa jam hingga satu hari penuh untuk berkembang (Marc dan Olson, 2009).

Mekanisme reaksi hipersensitivitas tipe II ini terjadi dalam 3 bentuk. *Pertama*, reaksi yang bergantung pada komplemen yang terjadi dengan adanya proses terikatnya antibodi kepada antigen permukaan sel yang nanti diikuti dengan fiksasi komplemen yang mengakibatkan terjadinya lisis melalui kompleks penyerang membran. *Kedua*, reaksi ini bergantung pada antibodi. Berbeda dengan mekanisme yang pertama, reaksi hipersensitivitas tipe II yang bergantung pada antibodi ini mengalami lisis tanpa terjadi proses fagositosis ataupun fiksasi komplemen, jenis sel termasuk didalamnya neutrofil, eosinofil, sel NK, maupun makrofag. *Ketiga*, disfungsi sel yang diperantarai antibodi (Kumar *et al.*, 2007). Manifestasi klinis yang muncul pada reaksi tipe II ini biasanya berupa

kelainan darah seperti trombositopenia, granulositopenia, anemia hemolitik, maupun eosinofilia (Sudoyo *et al.*, 2009).

3. Hipersensitivitas tipe III

Hipersensitivitas tipe III, juga disebut hipersensitivitas kompleks imun, diperantarai oleh kompleks imun terlarut antigen dengan antibodi sebagian besar dari kelas IgG tetapi kadang-kadang IgM. Deposisi kompleks imun dalam jaringan menghasilkan reaksi jaringan yang dimulai oleh aktivasi kompleks yang dapat menyebabkan degranasi sel mast, kemotaksis leukosit, dan peradangan yang disebabkan oleh masuknya sel. Setelah terpapar, reaksi dapat berkembang selama periode sekitar 3-10 jam terhadap antigen endogen seperti pada DNA / anti-DNA / deposit komplemen di ginjal pasien dengan lupus eritematosus sistemik atau, lebih sering, eksogen seperti Reaksi Arthus pada kelinci untuk intradermal injeksi antigen larut atau reaksi *intrapulmonary Arthus* seperti pada manusia untuk antigen inhalasi terkait dengan paru-paru petani dan alveolitis alergi ekstrinsik (Baldo *et al.*, 2013).

Antigen eksogen lainnya yang memunculkan respons tipe III termasuk yang berasal dari organisme seperti cacing filarial, virus dengue, dan antigen mikroba secara tiba-tiba muncul setelah kemoterapi pada pasien dengan tingkat antibodi yang tinggi. Vaskulitis hipersensitivitas adalah contoh lain dari respons hipersensitivitas tipe III yang dapat diinduksi oleh obat-obatan. Obat yang paling sering terlibat termasuk β -laktam, kotrimoksazol, NSAID dan beberapa antibodi monoklonal (Baldo *et al.*, 2013).

4. Hipersensitivitas tipe IV

Tidak seperti hipersensitivitas tipe I, II, dan III yang dilanjutkan dengan keterlibatan antibodi, reaksi hipersensitivitas tipe IV termasuk reaksi yang diperantai sel, khususnya, oleh sel T efektor antigen-spesifik. Istilah “tertunda” mengacu pada respons seluler yang umumnya mulai terlihat 48-72 jam setelah paparan antigen dan membedakan respons dari tipe I atau reaksi langsung yang sering muncul dalam hitungan menit dan puncak dalam hitungan menit atau hanya beberapa jam (Baldo *et al.*, 2013).

Terlepas dari uji tuberkulin prototipe reaksi-reaksi yang berbeda ini meliputi tanggapan sel-sel terhadap patogen intraseluler seperti mikobakteri, jamur, dan parasit; penolakan graft; graft reaksi tuan rumah; peradangan granuloma-tous seperti yang terjadi pada penyakit *Crohn* dan sarkoidosis; kekebalan tumor; beberapa reaksi autoimun; dan dalam alergi kontak dan dermatitis kontak alergik (Baldo *et al.*, 2013).

Penyakit menular lainnya di mana reaksi tipe IV berperan meliputi lepra, histoplasmosis, toksoplasmosis, blastoskosis, dan leishmaniasis. Contoh dermatitis kontak alergi yang terkenal adalah reaksi yang dipicu oleh senyawa-senyawa yang larut dalam lipid. Setelah melintasi membrane sel, turunan katekol berinteraksi dengan protein intraseluler sebelum mengikat dengan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) molekul kelas I. Peptida yang dimodifikasi ini dikenali oleh sel T CD8⁺ yang merespon dengan sekresi sitokin seperti IFN- γ dan penghancuran sel (Baldo *et al.*, 2013).

Reaksi tipe IV dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan waktu onset, manifestasi klinis, dan sel-sel yang terlibat. Klasifikasi seperti itu termasuk:

1. Reaksi tipe Tuberkulin (dilihat sebagai indurasi lokal): antigen dihadirkan secara intradermal dengan waktu reaksi 48-72 jam dan sel yang terlibat ialah limfosit, monosit, dan makrofag.
2. Reaksi tipe kontak (terlihat sebagai eksim): kontak berbentuk keriting (misalnya, dengan bahan kimia) waktu reaksi 48-72 jam dan sel yang terlibat ialah limfosit dan makrofag.
3. Reaksi jenis granulomatosa (seperti pada lepra): antigen berlanjut di inang dengan waktu reaksi 21-28 hari dan sel yang terlibat ialah makrofag, epiloid, dan sel-sel raksasa.

2.2 Sindrom Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi

Sindrom Stevens Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah sebuah reaksi mukokutan yang mengancam nyawa dengan adanya nekrosis epidermis yang meluas hingga terlepas sebagai tanda khasnya (Effendi, 2015). Sindrom Stevens Johnson sendiri pertama kali dijelaskan oleh Albert Mason Stevens dan Frank Chambliss Johnson pada tahun 1922 (Deore *et al.*, 2014). Kedua penyakit ini merupakan penyakit yang jarang, insidens untuk SSJ di Indonesia ialah 1-6 kasus/juta penduduk/tahun, sedangkan untuk NET 0,4-1,2 kasus/juta penduduk/tahun. Untuk angka kematian SSJ sendiri sebesar 5-12%, sedangkan angka kematian NET jauh lebih tinggi yaitu sebesar 25-35% (Effendi, 2015).

Pasien SSJ dan NET diklasifikasikan dalam tiga derajat permukaan kulit yang terlibat. SSJ digambarkan dengan kurang dari 10% permukaan kulit yang terlibat, sedangkan apabila lebih dari 30% permukaan kulit yang terlibat dikatakan sebagai NET. Kasus dengan derajat permukaan kulit yang terlibat yaitu 10-30% sendiri akan didiagnosis sebagai SSJ-NET overlap (Su *et al.*, 2017). Kedua penyakit ini digolongkan dalam satu proses yang identik karena memiliki kemiripan dalam etiologi, gejala klinis, patogenesis, dan histopatologis yang hanya dibedakan berdasarkan derajat keparahan saja (Effendi, 2015).

2.2.2 Etiologi

Terdapat banyak sekali penyebab terjadinya SSJ dan NET, termasuk di dalamnya ialah infeksi, obat-obatan, keganasan (Jeung *et al.*, 2010). Keganasan yang paling banyak terjadi pada pasien dengan kasus SSJ dan NET ialah kanker paru (Wu and Chung, 2014). Penyebab terjadinya SSJ dan NET tidak hanya satu, namun obat dipercaya sebagai penyebab utama dari terjadinya SSJ (50 hingga 80% kasus) dan NET (sekitar 80%). Obat-obatan dan kanker dinilai berhubungan dengan terjadinya SSJ dan NET pada orang dewasa. Namun sebaliknya, pada anak-anak penyebab terbanyak terjadinya SSJ dan NET ialah infeksi (Sumit, 2018). Dalam studi *case control* multisenter internasional, studi *European Severe*

Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR), allopurinol adalah penyebab paling umum dari SSJ dan NET, terutama ketika diresepkan pada dosis yang sama atau lebih tinggi dari 200 mg per hari (Sumit, 2018). Sebuah penelitian tentang epidemiologi SSJ dan NET di China pada tahun 2018 menyatakan bahwa kelompok obat yang diduga menjadi penyebab SSJ dan NET ialah antibiotik dan antikonvulsan (Yang *et al.*, 2018). Penting untuk dicatat bahwa pada tahun 2014, *Food and Drug Administration* (FDA) mewajibkan produsen acetaminophen (parasetamol) untuk memasukkan peringatan risiko SSJ dalam paket (Sumit, 2018). Studi *European Severe Cutaneous Adverse Reaction* (EuroSCAR) mengidentifikasi terutama obat-obatan yang sama dan menambahkan obat yang dipasarkan untuk akhirnya terdaftar sebagai obat berisiko tinggi nevirapine, lamotrigine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, cotrimoxazole, sulfonamide, sulfasalazine, allopurinol, dan oxicam agen antiinflamasi nonsteroidal (Mockenhaupt *et al.*, 2008).

Penyebab paling banyak kedua terjadinya SSJ dan NET ialah infeksi. *Mycoplasma pneumonia* telah disebut sebagai penyebab infeksi SSJ yang paling umum. SSJ dan NET yang berhubungan dengan bakteri ini paling sering menyerang anak-anak dan dewasa muda. Pada pasien yang lebih muda, SSJ dapat didahului oleh gejala infeksi saluran pernapasan atas dari 2 hari sampai 2 minggu sebelum munculnya ruam (Sumit, 2018). Selain infeksi bakteri, infeksi lain juga mampu menginduksi terjadinya SSJ dan NET seperti infeksi virus, fungi, dan protozoal (Hazin *et al.*, 2008). Pasien yang mengalami masa pengobatan HIV juga meningkatkan risiko terjadinya SSJ. Ada peningkatan 100 kali lipat dalam kejadian SSJ pada pasien dengan HIV. Beberapa obat antiretroviral yang digunakan untuk mengobati HIV dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk SJS termasuk Viramune (nevirapine), Ziagen (abacavir), dan Isentress (raltegravir) (Sumit, 2018).

Selain obat-obatan dan infeksi, penyebab lain terjadinya penyakit SSJ ialah pengaruh dari faktor genetik. Beberapa orang dengan SSJ memiliki predisposisi genetik yang meningkatkan risiko mereka mengembangkan kondisi dalam menanggapi faktor-faktor pemicu SSJ dan NET seperti obat-obatan. Variasi

genetik yang sangat terkait dengan SSJ terjadi pada gen HLA-B. Gen ini adalah bagian dari keluarga gen yang disebut kompleks antigen leukosit manusia (HLA). Kompleks gen ini membantu sistem kekebalan membedakan protein tubuh sendiri dari protein yang dibuat oleh benda asing (seperti virus dan bakteri). Antigen leukosit manusia (HLA) alel B1502 ditemukan pada 100% pasien SSJ yang mengonsumsi carbamazepine, menempatkan individu dengan alel HLA tertentu pada risiko 900 kali lebih besar untuk mengembangkan SSJ daripada populasi umum (Hazin *et al.*, 2008).

2.2.3 Patofisiologi

Mekanisme patofisiologi SSJ dan NET belum bisa ditegakkan secara pasti. Hal ini diyakini sebagai reaksi hipersensitivitas tipe IV yang dimediasi oleh sel T (Sumit, 2018). Di antara fakta-fakta yang ditunjukkan mengenai patogenesis SSJ dan NET, telah ditunjukkan bahwa reaksi hipersensitivitas ini merupakan penyakit yang diperantarai sel T (Obeid *et al.*, 2015). Berbagai teori telah menunjukkan keterlibatan utama dari respon imunologi, khususnya yang dimediasi oleh sel-sel T sitotoksik. Senyawa obat nantinya akan dikenali oleh reseptor sel T (Schneider and Cohen, 2017). Sel CD8⁺ memainkan peran utama dalam induksi apoptosis keratinosit tetapi juga dibantu oleh sel CD4⁺ dan berbagai sel sistem kekebalan tubuh bawaan termasuk sel CD3-CD56⁺ NK, 12sel dendritik, sel mast, CD14⁺ CD16⁺ monosit, granulosit, dan sel NK / T (Obeid *et al.*, 2015). Mekanisme ini awalnya diklasifikasikan kedalam tipe IV atau yang biasa dikenal dengan reaksi hipersensitivitas tipe lambat, namun sekarang tampak bahwa mekanisme imunologi yang mengatur reaksi SSJ dimulai oleh molekul permukaan sel yang dapat memediasi apoptosis atau yang dikenal dengan antigen Fas (Hazin *et al.*, 2008).

Ada dua jalur yang mengarah ke proses apoptosis keratinosit, *pertama* melalui pengikatan ligan Fas (CD95) dengan reseptor membran hadir dalam keratinosit dan dengan FasL ligan (CD95L), *kedua* pelepasan jalur perforin dan granzim B (Sumit, 2018). Peningkatan kadar perforin dan granzim B (bersama dengan TNF-alpha dan ligan Fas) berkorelasi dengan kejadian SSJ dan NET.

Selain ligan Fas, perforin serta granzim B, ada pula granulin yang berpengaruh dalam proses terjadinya SSJ/NET. Granulin telah diidentifikasi sebagai mediator kunci untuk kematian keratinosit di SSJ dan NET. Para peneliti menunjukkan bahwa granulin, diproduksi dan dikeluarkan oleh CD8⁺ dan sel NK, bukan hanya molekul sitotoksik yang paling diekspresikan dalam cairan blister, tetapi juga mampu menginduksi perubahan kulit yang serupa dengan SSJ dan NET ketika disuntikkan ke kulit tikus. Mereka juga melaporkan bahwa penurunan granulin mengurangi sitotoksitas (Schneider and Cohen, 2017). Interaksi kompleks antara semua jenis sel yang disebutkan di atas pada akhirnya mengarah pada pelepasan *Tumor Necrosis Factor- alpha* (TNF- α), nitric oxide (NO), interleukin 8 (IL-8), dan molekul adhesi sel yang menyebabkan kerusakan epidermal meskipun jumlah sel imunologi terbatas pada lesi NET (Obeid *et al.*, 2015).

2.2.4 Gejala Klinis

Gejala prodromal dari SSJ dan NET terdiri dari gejala nonspesifik yang berlangsung dalam hitungan hari sampai minggu, seperti:

1. Gangguan saluran pernapasan atas yang tidak jelas.
2. Demam
3. Menggigil
4. Sakit kepala
5. Malaise
6. Nyeri dada
7. Diare

Pada akhir fase prodromal, SSJ dan NET akan mulai bermanifestasi sebagai rasa sakit saat menelan, fotofobia, sensasi terbakar pada mata, dan rasa sakit yang muncul ketika berkemih. Setelah gejala prodromal selesai akan dilanjutkan dengan munculnya lesi kulit yang simetris pada wajah, leher, dagu, serta ekstremitas proksimal. Ruam ini kemudian meluas ke seluruh bagian tubuh (Gambar 2.2) (Obeid *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Gambaran epidermis yang mengelupas secara luas pada NET.
(Sumber: Obeid *et al.*, 2015)

Lesi yang muncul pada SSJ dan NET ini berupa makula eritematosa atau purpurik, bisa dijumpai adanya lesi target. Seiring dengan berjalannya waktu, lesi kulit ini menjadi nekrotik, sehingga terbentuk bula kendur dengan tanda *Nikolsky* positif. Selain lesi pada kulit, pada SSJ dan NET juga dijumpai lesi pada mukosa berupa eritema dan erosi biasa ditemukan minimal pada 2 lokasi. Lesi mukosa ini bisa ditemukan pada konjungtiva dan mulut, dapat juga ditemukan pada mukosa genital (Effendi, 2015). Lesi khas pada SSJ dan NET ialah makula eritema difus dengan purpura, pusat nekrotik dan *overlying blistering* (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Lesi kulit khas pada sindrom Stevens-Johnson (Sumber: Hazin *et al.*, 2008)

2.2.5 Pemeriksaan Penunjang dan Diagnosis

Pemeriksaan penunjang yang mampu menyingkirkan diagnosis banding untuk SSJ dan NET ialah dengan biopsi. Gambaran histopatologis yang akan ditemukan ialah adanya apoptosis dan nekrosis keratinosit bersama dengan pengelupasan dermoepidermal dan infiltrasi limfositik daerah perivaskuler (Hazin *et al.*, 2008). Selain pemeriksaan biopsi, bisa juga dilaksanakan pemeriksaan penunjang yang lain seperti imunofluoresensi, selain itu selama perawatan perlu jugadilakukan pemeriksaan laboratorium untuk mewaspadaai terjadinya sepsis (Effendi, 2015).

Penegakkan diagnosis SSJ dan NET ialah dengan anamnesis untuk mengetahui kronologi perjalanan penyakit, disertai dengan pengamatan waktu untuk dicari hubungan dengan konsumsi obat yang dicurigai. Selain dari anamnesis, penegakkan diagnosis SSJ dan NET juga ditunjang dengan gambaran klinis lesi kulit dan mukosa dari hasil pemeriksaan histopatologis (Effendi, 2015).

2.2.7 Tata Laksana

1. Terapi akut

- Menghentikan seluruh obat yang dicurigai menginduksi SSJ dan NET.

- Mencari akses vena yang mana pada kulit yang tidak terluka untuk melakukan resusitasi cairan.
- Mempertahankan pasien untuk tetap mendapatkan hidrasi dan nutrisi yang adekuat.
- Jika terdapat keterlibatan urogenital berupa dysuria atau retensi, pasang kateter pada pasien (Creamer *et al.*, 2016).

2. Terapi suportif

Terapi ini bertujuan untuk mencegah terjadinya kegagalan organ dan atau syok, terdiri atas:

a. Penutupan luka

Melakukan penutupan luka pada pasien SSJ dan NET untuk mencegah kehilangan protein dan cairan semakin banyak lagi, menghambat terjadinya kolonisasi bakteri, mengurangi rasa sakit, serta membantu mempercepat re-epitelisasi (Creamer *et al.*, 2016).

b. Menjaga kebutuhan cairan pasien tetap terpenuhi.

Cairan yang dibutuhkan sesuai dengan luas permukaan yang terlibat, dimana rumus *Parkland* umum digunakan. Namun untuk pasien SSJ dan NET cairan pengganti yang dibutuhkan biasanya lebih rendah dari hasil prediksi menggunakan rumus *Parkland*, hal ini dikarenakan jika terlalu banyak cairan nantinya bisa dihubungkan dengan edema paru, kulit, ataupun usus (Creamer *et al.*, 2016).

c. Menjaga kebutuhan nutrisi pasien tetap terpenuhi.

Bisa dilakukan secara biasa ataupun menggunakan *Nasogastric Tube* (NGT) jika dirasa pasien mengalami kesulitan untuk mengonsumsi melalui mulut. Pengawasan terhadap nutrisi yang tetap masuk untuk pasien ini berguna untuk mengatasi gangguan metabolik, meminimalisir kehilangan protein, serta menunjang penyembuhan. Pemberian nutrisi secara oral juga membantu mengurangi ulkus peptik dan meminimalisir perpindahan bakteri (Creamer *et al.*, 2016).

3. Terapi spesifik

- *Intravenous Immunoglobulin (IVIG)*

Di Indonesia sendiri terapi yang diberikan tidak jauh berbeda, hanya saja di Surabaya penggunaan IVIG jarang karena harganya yang cukup mahal (Rahmawati dan Indramaya, 2016).

- Kortikosteroid sistemik

Penggunaan kortikosteroid sistemik pada SSJ masih mengalami perdebatan namun tidak direkomendasikan ketika keterlibatan kulit yang terkena sudah luas. Kortikosteroid sistemik pada NET juga tidak direkomendasikan (Ho, 2008).

- Siklosporin

Dinilai sebagai terapi spesifik yang paling efektif untuk pasien SSJ dan NET. Pemberian siklosporin ialah 3-4mg/kg/hari selama 10 hari, atau selama 1 bulan jika memang dibutuhkan (Ho, 2008).

2.2.8 Komplikasi

Komplikasi yang terjadi pada penderita SSJ dan NET ialah sebagai berikut.

1. Sepsis

Sepsis merupakan penyebab utama kematian pada penderita SSJ dan NET. Lesi pada kulit yang luas menyebabkan pasien untuk memiliki risiko lebih tinggi untuk bakteri dan jamur untuk masuk dan menyebabkan kegagalan organ (Ho, 2008)

2. Sistem Pernafasan

Terdapat komplikasi tidak spesifik seperti edema paru, ateletaksis dan pneumonitis. Selain itu, terdapat komplikasi yang lain seperti penyakit paru interstitial, bronkiektasis, serta bronkitis (Lee *et al.*, 2017).

3. Sistem Penglihatan

Pada fase akut terjadinya SSJ dan NET, didapati adanya inflamasi pada bagian mata dan permukaan konjungtiva. Sering juga diikuti dengan

terbentuknya pseudomembran dan defek pada epitel kornea (Lee *et al.*, 2017).

4. Sistem Urogenital dan Ginekologi

Dispareunia umum terjadi. Komplikasi ginekologi yang bisa terjadi ialah vagina adenosis dan endometriosis vulvovaginal (Lee *et al.*, 2017).

5. Sistem Gastrointestinal

Komplikasi pada saluran pencernaan jarang terjadi, namun yang umum terjadi ialah struktur oesophageal yang biasa berkembang dalam rentang waktu 2 bulan hingga 2 tahun setelah fase akut SSJ dan NET. Stenosis hipofaringeal juga telah dilaporkan menjadi salah satu komplikasi SSJ dan NET yang juga bisa menyebabkan terjadinya disfagia dan aspirasi berulang pada pasien. Ulserasi pada bagian usus juga salah satu komplikasi bisa terjadi walaupun jarang, terjadi selama beberapa bulan dan menyebabkan terjadinya diare dan malabsorpsi pada penderita SSJ dan NET (Lee *et al.*, 2017).

6. Sistem Ekskresi

Gangguan ginjal akut telah dilaporkan banyak terjadi pada kasus SSJ dan NET bersamaan dengan terjadinya proteinuria (Lee *et al.*, 2017).

2.2.9 Prognosis

Prognosis pasien individu dapat dievaluasi dengan menerapkan tingkat keparahan penyakit dengan SCORTEN (tabel 2.1). Tujuh faktor independen termasuk usia, pelepasan kulit 10% atau lebih terkait dengan BSA, penyakit ganas yang mendasari, takikardia dan nilai-nilai lab tertentu dianggap. Untuk setiap item positif, skor satu diberikan, yang mengarah ke total antara 0 dan 7 dengan nilai skor yang lebih tinggi menjadi indikasi prognosis yang lebih buruk (Mockenhaupt, 2014). Ini adalah alat yang berguna untuk memprediksi kematian dan dihitung pada hari pertama dan ketiga sakit. Penggunaan SCORTEN pada anak-anak ini juga sudah di validasi dalam studi baru-baru ini (Das dan Ramamoorthy, 2018)

Tabel 2.1 SCORTEN (Thaha, 2009)

Faktor Prognostik	Nilai
Usia > 40 tahun	1
Heart Rate > 120 x/ menit	1
Kanker atau keganasan hematologis	1
BSA yang terkena >10%	1
Kadar urea serum > 10mm (BUN>27 mg/dL)	1
Kadar bikarbonat serum < 20 mEq/L	1
Kadar glukosa serum > 14mM	1

SCORTEN	Mortality rate (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
>5	90

Sumber: Thaha (2009)

Prognosis SSJ dan NET pada anak-anak lebih baik daripada pada orang dewasa dan dikaitkan dengan mortalitas yang lebih rendah dan re-epitelisasi yang lebih cepat. Akhirnya, sebagaimana telah disebutkan di atas, angka kematian lima kali lebih tinggi di antara pasien dewasa dibandingkan pasien anak. (sesuai hasil penelitian yang sudah dilakukan). Pengaruh usia pada kematian jelas menggunakan data yang jelas, dan itu tercermin dalam skala seperti SCORTEN. Namun, sulit untuk menghubungkan peningkatan mortalitas hanya dengan usia, karena ada beberapa faktor lain yang mempengaruhi. Pasien yang lebih tua memiliki gambaran klinis yang lebih parah dan mortalitas yang lebih tinggi. Kematian secara keseluruhan dari kedua penyakit adalah sekitar 10%, dengan diagnosis klinis dan usia menjadi variabel dengan pengaruh terbesar pada kematian (Del Pozzo-Magana *et al.*, 2011).

2.3 Hubungan Usia dengan Angka Kejadian SSJ dan NET

Penelitian retrospektif pada anak-anak telah menemukan bahwa infeksi sebagai pemicu SSJ dan NET lebih sering terjadi pada anak-anak, menyumbang

31% dari reaksi, dibandingkan dengan 10 % -15% pada dewasa. Anak-anak yang lebih muda dari 10 tahun memiliki paparan yang lebih besar terhadap agen penyebab infeksi daripada remaja dan orang dewasa. Misalnya, penyakit virus sangat umum pada anak-anak yang lebih muda dari 17 tahun, dan virus lebih mungkin menyebabkan penyakit anak seperti demam, diare, otitis media, dan radang paru-paru daripada bakteri. *Mycoplasma* umumnya terkait dengan kulit yang parah ini. Inilah mengapa penelitian kohort terbaru pada orang dewasa memiliki insiden rendah dari reaksi ini, dan anak-anak yang lebih mungkin terinfeksi *mycoplasma* memiliki insiden lebih tinggi secara signifikan (Antoon *et al.*, 2018).

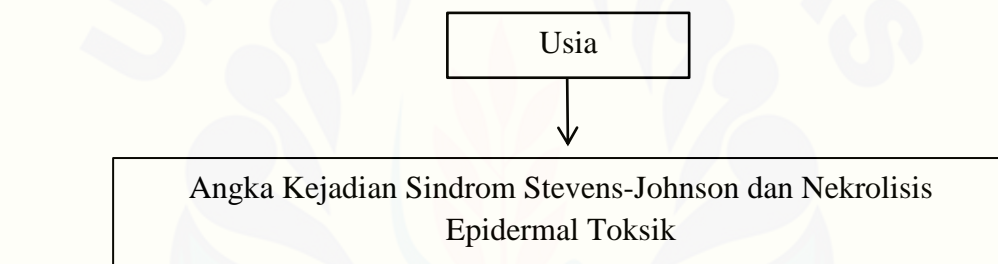
Anak-anak juga biasa diresepkan antibiotik untuk penyakit demam, infeksi saluran kemih, otitis media, dan pneumonia. Antibiotik yang paling sering diresepkan kepada anak-anak ialah aminopenicillin dan sefalosporin, yang keduanya diketahui menyebabkan SSJ dan NET. Akhirnya, sistem kekebalan tubuh pada anak-anak menjadi dinamis dan cepat berubah selama tahun-tahun pra-puber. Prevalensi tinggi penyakit dengan respon imunologis hiperaktif seperti asma, eksim, alergi makanan, dan penyakit radang usus pada anak-anak adalah bukti bagaimana sistem kekebalan berkembang. Sangat mungkin bahwa kombinasi prevalensi tinggi infeksi dan paparan antibiotik dengan sistem kekebalan yang dimiliki anak berkontribusi terhadap insiden SSJ dan NET yang lebih besar pada anak-anak (Antoon *et al.*, 2018).

Pada orang dewasa lanjut terjadi perubahan sistem imun buatan yang berdampak pada ketahanan tubuh seseorang. Hal ini terjadi akibat adanya regresi timus sehingga terjadi penurunan output sel T pada orang dewasa lanjut yang menyebabkan orang dengan kategori usia dewasa lanjut mengalami risiko infeksi bakteri dan virus secara akut 3x lebih besar mengalami kematian dibandingkan dengan dewasa muda. Di saat yang sama, sistem imun pada orang dewasa lanjut mengalami kegagalan untuk mengatur secara penuh kadar toleransi terhadap antigen diri, sehingga meningkatkan insiden adanya penyakit autoimun. Selain itu, salah satu peran sistem imun ini adalah untuk mengontrol adanya kanker, sehingga ketika terjadi proses penuaan peran ini mengalami penurunan fungsi,

risiko terjadinya kanker pada orang dewasa jauh lebih besar dibandingkan dengan dewasa muda (Simon *et al.*, 2015).

Penurunan fungsi sistem imun adaptif khususnya sel T pada proses penuaan menyebabkan semakin tingginya risiko terjadinya infeksi, penyakit autoimun, dan kanker pada orang dewasa. Hal inilah yang dikaitkan dengan faktor-faktor yang digunakan dalam proses penentuan prediksi mortalitas SSJ dan NET menggunakan SCORTEN. Ketika hal ini mempengaruhi bahwa angka kematian akibat SSJ dan NET pada orang dewasa jauh lebih tinggi dibandingkan pada usia yang lebih muda.

2.4 Kerangka Konsep



Keterangan:

: Yang diteliti

—————> : mempengaruhi

Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian

Variasi usia mempengaruhi angka kejadian SSJ dan NET. Angka kejadian SSJ dan NET lebih banyak terjadi pada anak-anak. Hal ini disebabkan usia anak-anak memiliki paparan yang cukup tinggi terhadap agen penyebab infeksi, sehingga mereka lebih mudah terjangkit infeksi. Selain itu, anak-anak juga lebih mudah terpapar pengobatan dengan antibiotik. Paparan terhadap agen pemicu infeksi, mudahnya untuk mengonsumsi antibiotik pada anak-anak serta sistem imun yang belum matang menyebabkan anak-anak memiliki angka kejadian yang lebih tinggi akan SSJ dan NET dibandingkan pada orang dewasa.

Angka kematian jauh lebih tinggi terjadi pada orang dewasa dibandingkan anak-anak. Hal ini disebabkan, sistem imun yang dimiliki oleh orang dewasa sudah mulai mengalami penurunan fungsi sehingga didapati susah mengontrol keparahan sesuai dengan variabel yang diukur dalam SCORTEN untuk memperkirakan prognosis pasien.

2.5 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah dan tinjauan pustaka yang telah diuraikan di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah “terdapat hubungan antara usia pasien dengan angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember”.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini ialah penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross sectional study* yaitu penelusuran untuk mengetahui berapakah angka kejadian sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik di RSD dr. Soebandi Jember.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Ruang Rekam Medis Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember. Pengambilan data rekam medis dilaksanakan pada bulan Januari – Februari 2019.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini ialah semua pasien yang terdiagnosis sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik yang dirawat inap di RSD dr. Soebandi Jember pada bulan 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2018.

3.3.2 Sampel

Sampel yang diambil adalah seluruh data rekam medis yang mencatat pasien terdiagnosis sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik yang dirawat inap di RSD dr. Soebandi Jember mulai tanggal 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2018. Sampel yang diambil dalam penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Semua pasien laki-laki dan perempuan yang terdiagnosis sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik dalam rentang waktu 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2018.

- 2) Data rekam medik pasien yang digunakan adalah data yang terbaca dengan jelas.
 - 3) Data rekam medik yang digunakan adalah data rawat inap pasien dengan cara keluar yang diizinkan untuk pulang oleh dokter, pulang paksa, atau pasien telah dinyatakan meninggal dunia.
- b. Kriteria Eksklusi
- Rekam medis tidak lengkap yang tidak mencantumkan diagnosis, usia, etiologi, jenis kelamin, komplikasi, lama perawatan, dan status akhir pasien sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik dalam rentang waktu 1 Januari 2015 hingga 31 Desember 2018.

3.3.2 Besar Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *total sampling*. *Total sampling* merupakan pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama banyak dengan populasi (Sugiyono, 2009). Besar sampel kasus pada penelitian ini sama banyak dengan jumlah populasi pasien dengan diagnosis sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik yang dirawat inap di RSD dr. Soebandi Jember dalam rentang waktu 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel yang diteliti dalam penelitian ini ialah usia sebagai variabel terikat dan angka kejadian SSJ dan NET sebagai variabel bebas. Faktor lain yang berpengaruh dalam penelitian ini sesuai dengan data rekam medis ialah sebagai berikut.

1. Jenis kelamin
2. Etiologi
3. Komplikasi
4. Lama perawatan
5. Status akhir

3.4 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dijelaskan melalui Tabel 3.1 dan 3.2 berikut.

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel Bebas dan Terikat

No.	Variabel	Definisi Operasional	Klasifikasi	Cara Pengukuran	Skala Data
1.	Usia	Usia dari pasien SSJ dan NET yang tercantum dalam data rekam medis di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	1. Belum produktif: 1-14 tahun 2. Produktif: 15-64th 3. Tidak produktif: >65 tahun (Dekpes, 2009)	Rekam Medis	Ordinal
2.	Angka Kejadian	Angka kejadian SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	-	Jumlah kasus SSJ dan NET periode 1 Januari 2015-31 Desember 2018 dibagi dengan seluruh kunjungan pasien 2015-2018.	Numerik

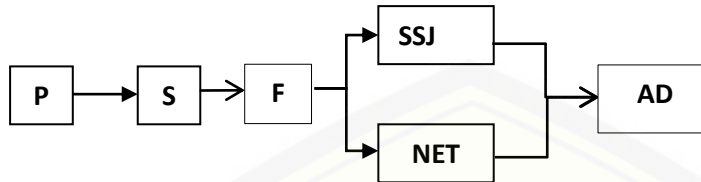
Table 3.2 Definisi Operasional faktor lain yang berpengaruh

No.	Faktor	Definisi Operasional	Klasifikasi	Cara Pengukuran	Skala Data
1.	Jenis Kelamin	Jenis kelamin dari pasien SSJ dan NET yang tercantum dalam data rekam medis di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	1. Perempuan 2. Laki-laki	Rekam Medis	Nominal

No.	Faktor	Definisi Operasional	Klasifikasi	Cara Pengukuran	Skala Data
2.	Etiologi	Penyebab terjadinya SSJ dan NET pada pasien yang terdiagnosis, yang tercantum dalam data rekam medis di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015-31 Desember 2018.	1. Obat-obatan 2. Infeksi 3. Genetik 4. Keganasan	Rekam Medis. Jika dalam data rekam medis tidak terbaca dengan jelas, bisa menghubungi dokter penanggung jawab.	Nominal
3.	Komplikasi	Berbagai macam keadaan yang timbul akibat adanya SSJ dan NET pada pasien sesuai dengan data rekam medis di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	1.Sepsis 2.Sistem Pernapasan 3.Sistem Penglihatan 4.Sistem Urogenital dan Ginekologi 5.Sistem Gastrointestinal 6.Sistem Ekskresi	Rekam Medis. Jika dalam data rekam medis tidak terbaca dengan jelas, bisa menghubungi dokter penanggung jawab.	Nominal
4.	Lama Rawat Inap	Waktu pasien terdiagnosis SSJ dan NET selama menginap di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	-	Rekam Medis	Numerik
5.	Status Akhir	Status akhir pasien terdiagnosis SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember periode 1 Januari 2015 – 31 Desember 2018.	1. Diizinkan pulang 2. Pulang Paksa 3. Meninggal dunia	Rekam Medis	Nominal

3.6 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1 berikut.



Keterangan:

P : Populasi

S : Sampel yang diambil melalui rekam medis sesuai dengan kriteria

SSJ : Terdiagnosis sindrom Stevens Johnson

NET : Terdiagnosis nekrolisis epidermal toksik

F : Faktor lain yang mempengaruhi kejadian SSJ dan NET

AD : Analisis data secara univariat dan bivariat

Gambar 3.1 Rancangan penelitian

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen menggunakan rekap data dari rekam medis pasien dengan diagnosis sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik yang menjalani rawat inap di RSD dr. Soebandi Jember dalam rentang waktu 1 Januari 2015 sampai dengan 31 Desember 2018, yang berisi identitas pasien termasuk di dalamnya usia, jenis kelamin, etiologi, komplikasi, lama perawatan, dan status akhir (Diizinkan pulang, pulang paksa, atau dinyatakan meninggal dunia).

3.8 Prosedur Penelitian

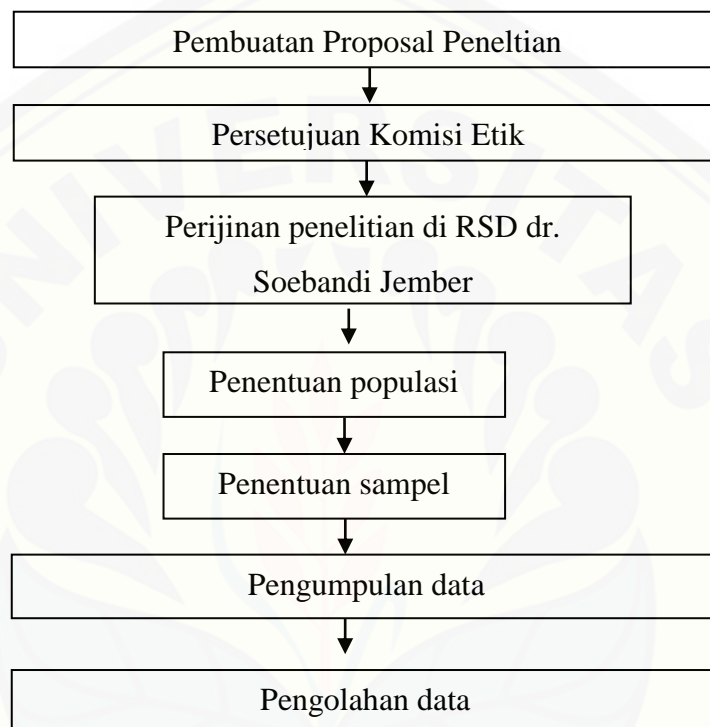
3.8.1 Prosedur Pengambilan Data

Penelitian ini menggunakan subjek rekap data dari rekam medis manusia sehingga diperlukan uji kelayakan dari Komisi Etik Kedokteran. Peneliti memulai dengan pembuatan proposal penelitian kemudian mengajukan perizinan kepada RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember sebelum melakukan pengumpulan data sekunder berupa rekam medis. Ketika izin penelitian sudah didapatkan, peneliti melakukan pengumpulan data dengan pengisian tabel sesuai instrumen penelitian

yang digunakan peneliti di Ruang Rekam Medis Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember.

3.8.2 Alur Penelitian

Alur penelitian ini akan dijelaskan melalui bagan Gambar 3.2 berikut.



Gambar 3.2 Alur Penelitian

3.8.3 Analisis Data

Data yang didapat kemudian disajikan dalam bentuk tabel distribusi dan dideskripsikan. Untuk mengetahui hubungan antara dua variabel yang diteliti, dilakukan analisis bivariat menggunakan *spearman* dengan interval kepercayaan 95% atau $p < 0,05$.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Angka kejadian di RSD dr. Soebandi Jember paling tinggi terjadi pada tahun 2018 yaitu sebesar 50 kasus/100.000 per tahun untuk SSJ dan 8 kasus/100.000 per tahun untuk NET.
- b. Sindrom Stevens Johnson dan nekrolisis epidermal toksik paling banyak terjadi pada sampel penelitian ini berjenis kelamin perempuan, dengan keseluruhan penyebab SSJ dan NET pada penelitian ini ialah obat.
- c. Komplikasi paling sering terjadi pada sistem gastrointestinal dengan penyebab kematian paling banyak pada sampel penelitian ini ialah sepsis.
- d. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan angka kejadian SSJ dan NET di RSD dr. Soebandi Jember.

5.2 Saran

- a. Diharapkan spesifikasi obat penyebab SSJ dan NET pada rekam medis bisa dicantumkan.
- b. Dilakukan penelitian komparasi untuk membandingkan efek dari berbagai macam obat terhadap derajat keparahan SSJ dan NET.

DAFTAR PUSTAKA

- Alerhand, S., Cassella, C. and Koyfman, A., 2016. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: a review. *Pediatric emergency care*, 32(7), pp.472-476.
- Anggraini, T. and Anggraini, D.I., 2016. Penatalaksanaan Arthritis Gout dan Hipertensi pada Lansia 70 Tahun dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Jurnal Medula*, 5(2), pp.108-113.
- Anggraini, D.I. dan Sulisty, G., 2017. Nekrolisis Epidermal Toksik: Laporan Kasus pada Pasien Geriatri. *Jurnal Agromedicine*, 4(1), pp.156-159.
- Antoon, J.W., Goldman, J.L., Lee, B. and Schwartz, A., 2018. Incidence, outcomes, resource use in children with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatric dermatology*, 35(2), pp.182-187.
- Ardyanti, H.L., Prevalensi Fraktur Dentoalveolar yang Dirawat di RSUD Dr. Soebandi Jember Tahun 2007-2011 (Penelitian Deskriptif).
- Baldo, B.A. dan Pham, N.H., 2013. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. In *Drug Allergy* (pp. 15-35). Springer, New York, NY.
- Creamer, D., Walsh, S.A., Dziewulski, P., Exton, L.S., Lee, H.Y., Dart, J.K.G., Setterfield, J., Bunker, C.B., Ardern-Jones, M.R., Watson, K.M.T. and Wong, G.A.E., 2016. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *British Journal of Dermatology*, 174(6), pp.1194-1227.
- Chung, W.H., Chang, W.C., Stocker, S.L., Juo, C.G., Graham, G.G., Lee, M.H.H., Williams, K.M., Tian, Y.C., Juan, K.C., Wu, Y.J.J. and Yang, C.H., 2015. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(12), pp.2157-2164.
- Das, S. dan Ramamoorthy, R., 2018. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 19(1), p.9.
- Del Pozzo-Magana, B.R., Lazo-Langner, A., Carleton, B., Castro-Pastrana, L.I. and Rieder, M.J., 2011. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 18(1), pp.121-33.

- Deore, S.S., Dandekar, R.C., Mahajan, A.M. and Shiledar, V.V., 2014. Drug induced-Stevens Johnson syndrome: A case report. *Int J Sci Stud*, 2(4), pp.84-87.
- Departemen Kesehatan RI. 2009. Profil kesehatan Indonesia 2008. Jakarta : Depkes RI Jakarta
- Devi, M.H., 2011. Hubungan antara Riwayat Penggunaan Cefadroxil dengan Kejadian Steven-johnson Syndrome di RSUD Dr. soedarso Pontianak Periode 2007-2010. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1).
- Effendi, E.H., 2015. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*. pp.199-200.
- Ferrándiz-Pulido, C., García-Fernández, D., Domínguez-Sampedro, P. and García-Patos, V., 2011. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(10), pp.1153-1159.
- Hazin, R., Ibrahim, O.A., Hazin, M.I. and Kimyai-Asadi, A., 2008. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Annals of medicine*, 40(2), pp.129-138.
- Ho, H.H.F., 2008. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Medical Bulletin*, 13(10).
- Indrastiti, R., Novitasari, A. and Arum, C., 2016. Faktor Prediktor Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*, 5(1).
- Jelvehgari, M., Azimi, H.A.M.I.D.E.H. and Montazam, H.A.S.A.N., 2009. Prevalence of cutaneous drug eruption in hospitalized patients: a report from Sina hospital of Tabriz. *Iranian Journal of Dermatology*, 12(1), pp.16-19.
- Jeung, Y.J., Lee, J.Y., Oh, M.J., Choi, D.C. and Lee, B.J., 2010. Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and Stevens-Johnson syndrome. *Allergy, asthma & immunology research*, 2(2), pp.123-126.
- Kinoshita, Y. dan Saeki, H., 2017. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. *Allergology International*, 66(1), pp.36-41.

- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2007. Buku Ajar Patologi. Edisi 7; ali Bahasa, Brahm U, Pendt ;editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari.-ed.7-Jakarta: EGC.
- Lee, H.Y., Martanto, W. and Thirumoorthy, T., 2013. Epidemiology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatologic Sinica*, 31(4), pp.217-220.
- Lee, H.Y., Walsh, S.A. and Creamer, D., 2017. Long-term complications of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *British Journal of Dermatology*, 177(4), pp.924-935.
- Marc, D. dan Olson, K., 2009. Hypersensitivity reactions and methods of detection. *NeuroScience, Inc.*
- Mockenhaupt, M., Viboud, C., Dunant, A., Naldi, L., Halevy, S., Bavinck, J.N.B., Sidoroff, A., Schneck, J., Roujeau, J.C. and Flahault, A., 2008. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(1), pp.35-44.
- Mockenhaupt, M., 2014. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. , 33, 1, 33(1), pp.10-16.
- Notoatmodjo, S. 2012. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Noor, N.N. 2014. *Epidemiologi*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nur, D.S., Hubungan antara Terapi Sulfadoksin dengan Kejadian Sindrom Steven-johnson di RSUD Dr. soedarso Pontianak Periode 1 Januari 2007-31 Desember 2010. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1).
- Obeid, G., Valeyrie-Allanore, L. and Wolkenstein, P., 2015. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS). In *European Handbook of Dermatological Treatments* (pp. 971-982). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Patel, T.K., Barvaliya, M.J., Sharma, D. and Tripathi, C., 2013. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic

- epidermal necrolysis in Indian population. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 79(3), p.389.
- Putri, N.D., Mutiara, H., Hasudungan, H., Siberio, H.T. and Sukohar, A., 2016. Steven-Johnson Syndrom et causa Paracetamol. *Jurnal Medula*, 6(1), pp.101-107.
- Rahayu, A., Gustia, R. and Rahmatini, R., 2014. Profil Sindrom Stevens Johnson pada Pasien Rawat Inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2010 sampai Desember 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(2).
- Rahmawati, Y.W. dan Indramaya, D.M., 2016. A Retrospective Study: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 28(2), pp.146-154.
- Restuadhi, S., 2011 Insidensi Interaksi Obat Pada Pasien Lansia dengan Terapi Polifarmasi di Puskesmas Pamulang Periode Januari 2011-Maret 2011.
- Riwayati, R., 2015. Reaksi Hipersensitivitas atau Alergi. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 13(26).
- Ruggieri, A., Anticoli, S., D'Ambrosio, A., Giordani, L. and Viora, M., 2016. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 52(2), pp.198-204.
- Saeed, H., Mantagos, I.S. and Chodosh, J., 2016. Complications of Stevens–Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns*, 42(1), pp.20-27.
- Schneider, J.A. dan Cohen, P.R., 2017. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Advances in therapy*, 34(6), pp.1235-1244.
- Shah, B.M. and Hajjar, E.R., 2012. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clinics in geriatric medicine*, 28(2), pp.173-186.
- Stella, M., Clemente, A., Bollero, D., Risso, D. and Dalmaso, P., 2007. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach: a retrospective analysis. *Burns*, 33(4), pp.452-459.
- Simon, A.K., Hollander, G.A. and McMichael, A., 2015. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. R. Soc. B*, 282(1821), p.20143085.

- Somkrua, R., Eickman, E.E., Saokaew, S., Lohitnavy, M. and Chaiyakunapruk, N., 2011. Association of HLA-B* 5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical genetics*, 12(1), p.118.
- Sousa-Pinto, B., Araújo, L., Freitas, A., Correia, O. and Delgado, L., 2018. Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug-related hospitalisations in a national administrative database. *Clinical and translational allergy*, 8(1), p.2.
- Stella, M., Clemente, A., Bollero, D., Risso, D. and Dalmaso, P., 2007. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach: a retrospective analysis. *Burns*, 33(4), pp.452-459.
- Su, S.C. dan Chung, W.H., 2013. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica sinica*, 31(4), pp.175-180.
- Su, S.C., Mockenhaupt, M., Wolkenstein, P., Dunant, A., Le Gouvello, S., Chen, C.B., Chosidow, O., Valeyrie-Allanore, L., Bellon, T., Sekula, P. and Wang, C.W., 2017. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(5), pp.1065-1073.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Sugiyono. 2009. *Metode Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif*. Bandung: Penerbit Alfabeta.
- Sumit S. Understanding Etiopathogenesis of Steven Johnson Syndrome. *Glob J Oto* 2018; 14(1): 555879. DOI: 10.19080/ GJO.2018.14.555879
- Suwarsa, O., Yuwita, W., Dharmadji, H.P. and Sutedja, E., 2016. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia from 2009-2013. *Asia Pacific Allergy*, 6(1), pp.43-47.
- Tan, S.K. dan Tay, Y.K., 2012. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta dermato-venereologica*, 92(1), pp.62-66.
- Thaha, M.A., 2009. Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSUP MH Palembang Periode 2006-2008. *Media Medika Indonesiana*, 43(5), pp.234-239.

- Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. 2010. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 163(4). Pp. 847–53.
- Vella, Rosita, C., and Sukanto, H., 2011. *Drug Patch Test* pada Pasien *Cutaneous Adverse Drug Reaction* dengan Reaksi Hipersensitivitas Tipe IV. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 23(3), pp.159-165.
- Wu, J., Lee, Y.Y. and Chung, W.H., 2014. The role of malignancy in the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clinical and translational allergy*, 4(S3), p.P21.
- Yang, S.C., Hu, S., Zhang, S.Z., Huang, J.W., Zhang, J., Ji, C. and Cheng, B., 2018. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *Journal of immunology research*, 2018.
- Yuliwulandari, R., Kristin, E., Prayuni, K., Sachrowardi, Q., Suyatna, F.D., Menaldi, S.L., Wichukchinda, N., Mahasirimongkol, S. and Cavallari, L.H., 2017. Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the HLA-B75 serotype. *Pharmacogenomics*, 18(18), pp.1643-1648.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA

Nomor : 1.263 /H25.1.11/KE/2018

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

**HUBUNGAN USIA DENGAN ANGKA KEJADIAN SINDROM STEVENS JOHNSON
DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK DI RSD DR SOEBANDI JEMBER**

Nama Peneliti Utama : Kamila Rahma.
Name of the principal investigator

NIM : 152010101083

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 14 - 01 - 2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Surat Keterangan Persetujuan Etik

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :


- Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan etik (*Ethical Clearance*) dari komisi etik penelitian kesehatan.
- Mohon dijelaskan pada kriteria eksklusi mengenai data yang tidak tercatat dalam rekam medis.
- Peneliti mendapat izin dari pimpinan institusi tempat penelitian dilaksanakan. Permohonan izin dilakukan setelah mendapat persetujuan etik.
- Mohon data yang diambil dari rekam medis sesuai dengan tujuan penelitian.
- Peneliti ikut menjaga kerahasiaan data dan hanya menggunakan untuk kepentingan penelitian ini.
- Peneliti menyampaikan hasil penelitian kepada pimpinan institusi tempat penelitian dilaksanakan.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 31 Desember 2018

Reviewer



dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

Lampiran 3.2 Surat Keterangan Telah Melakukan Perizinan Penelitian dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kabupaten Jember



PEMERINTAH DAERAH KABUPATEN JEMBER
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK
 Jalan Letjen S Parman No. 89 ■ 337853 Jember

Kepada
 Yth. Sdr. Direktur RSD. dr. Soebandi Jember
 di - J E M B E R

SURAT REKOMENDASI

Nomor : 072/3108/415/2018

Tentang

PENELITIAN

- Dasar : 1. Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Dalam Negeri nomor 7 Tahun 2014 Tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 Tahun 2011;
 2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember
- Memperhatikan : Surat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember tanggal 20 Desember 2018 Nomor : 3008/UN25.1.11/LT/2018 perihal Permohonan Ijin Penelitian

MEREKOMENDASIKAN


- Nama / NIM. : Kamila Rahma / 152010101083
 Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Alamat : Jl. Kalimantan 37 Kampus Tegal Boto Jember
 Keperluan : Mengadakan penelitian untuk penyusunan skripsi dengan judul : "Hubungan Usia dan Angka Kejadian Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSD. dr. Soebandi Jember"
 Sampel : Penderita Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik
 Lokasi : RSD. dr. Soebandi Jember
 Waktu Kegiatan : Desember 2018 s/d Januari 2019

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan
 2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik
 3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan.
- Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Ditetapkan di : Jember
 Tanggal : 26-12-2018

An. KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
 KABUPATEN JEMBER
 Kabid. Jalan Strategis dan Politik


 ACHMAD DAUD L. S. S. S.
 Pembina
 NIP. 19690912199602 1001

- Tembusan :
 Yth. Sdr. : 1. Dekan Fak. Kedokteran Univ. Jember;
 2. Yang Bersangkutan.

Lampiran 3.3 Surat Keterangan Telah Melakukan Perizinan Penelitian dari RSD dr. Soebandi Jember

PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER
RUMAH SAKIT DAERAH dr. SOEBANDI JEMBER
Jl.Dr.Soebandi 124 Telp. (0331) 487441 – 422404 Fax. (0331) 487564
JEMBER



Jember, 28 Januari 2019

Nomor : 423.4/ 2143 /610/2019
Sifat : Penting
Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln.Kalimantan No.37
Di
JEMBER

Menindak lanjuti surat permohonan saudara Nomor : 3008/UN25.1.11/LT/2018 Tanggal 20 Desember 2018 perihal tersebut pada pokok surat, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami menyetujui permohonan saudara untuk **Ijin Penelitian** di RSD dr. Soebandi Jember, kepada :

Nama : Kamila Rahma
NIM : 152010101083
Fakultas : Fakultas Kedokteran UNEJ
Judul Penelitian : Hubungan usia dan angka kejadian Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSD dr.Soebandi Jember

Sebelum melaksanakan kegiatan tersebut harap berkoordinasi dengan Bidang Diklat

Demikian untuk diketahui,atas perhatiannya kami sampaikan terima kasih.

Direktur

dr. Hendro Soelistijono, MM.M.Kes
NIP. 19660418 200212 1 001

Tembusan Yth:

1. Ka.Bag/Kabid/Ka.Inst.terkait
2. Ka.Ru terkait
3. Arsip

Lampiran 3.4 Surat Rekomendasi Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Kalimantan I/37 Kampus Tegal Boto. Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 89 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

**HUBUNGAN USIA DENGAN ANGKA KEJADIAN SINDROM STEVENS-JOHNSON
DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK DI RSD DR. SOEBANDI JEMBER**

Nama Penulis : Kamila Rahma
NIM. : 152010101083
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "BEBAS PLAGIASI"

Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 1 Maret 2019

Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah

Ketua,



Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes
NIP. 19740604 200112 2 002

Lampiran 4.1 Tabel Tabulasi Karakteristik Sampel

No.	Jenis Kelamin	Usia (tahun)	Kategori Usia	Diagnosis	Angka kejadian	Etiologi	Lama Perawatan (hari)	Komplikasi	Status Akhir
M1 (18)	Perempuan	54	2	SSJ	50	Allopurinol	13	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M2 (18)	Perempuan	52	2	SSJ	50	Obat	8	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M3 (18)	Perempuan	53	2	NET	8	Cefadroxil	2	Sepsis	meninggal dunia
M4 (18)	Perempuan	19	2	SSJ	50	Carbamazepine	9	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M5 (18)	Laki-laki	78	3	SSJ	50	Obat	5	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M6 (18)	Perempuan	64	2	SSJ	50	Obat	6	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M7 (18)	Laki-laki	1	1	SSJ	50	Obat	12	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M8 (18)	Laki-laki	26	2	SSJ	50	As. Mefenamat	2	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M9 (18)	Perempuan	54	2	NET	8	Obat	3	S. Penglihatan	Pulang Paksa
M10(18)	Laki-laki	53	2	SSJ	50	Cetirizine	4	Sepsis	diizinkan pulang
M11(18)	Perempuan	17	2	SSJ	50	Obat	9	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M12(18)	Perempuan	27	2	SSJ	50	Obat	2	S. Ekskresi	meninggal dunia
M13(15)	Laki-laki	18	2	SSJ	13	Obat	14	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M14(15)	Laki-laki	32	2	SSJ	13	Obat	6	S. Pernafasan	Pulang Paksa
M15(15)	Laki-laki	12	1	SSJ	13	Obat	10	S. Pernafasan	diizinkan pulang
M16(16)	Laki-laki	11	1	SSJ	18	Obat	6	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M17(16)	Perempuan	6	1	SSJ	18	Obat	11	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M18(16)	Laki-laki	12	1	SSJ	18	Obat	9	S. Penglihatan	diizinkan pulang

M19(17)	Perempuan	49	2	SSJ	24	Dexamethasone	2	Sepsis	meninggal dunia
M20(17)	Perempuan	41	2	SSJ	24	Obat	1	S. Ekskresi	meninggal dunia
M21(17)	Laki-laki	52	2	SSJ	24	Allopurinol	4	S. Pernafasan	diizinkan pulang
M22(17)	Laki-laki	52	2	SSJ	24	Obat	1	Sepsis	meninggal dunia
M23(17)	Laki-laki	30	2	SSJ	24	Obat	5	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M24(17)	Laki-laki	6	1	SSJ	24	Obat	13	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M25(18)	Perempuan	9	1	SSJ	50	Eritromisin	3	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M26(18)	Perempuan	14	1	SSJ	50	Cotrimoxazole	4	S. Gastrointestinal	diizinkan pulang
M27(18)	Perempuan	52	2	SSJ	50	Obat	5	S. Penglihatan	diizinkan pulang
M28(16)	Perempuan	24	2	SSJ	18	Obat	9	S. Ekskresi	diizinkan pulang

Lampiran 4.2 Hasil Uji Korelasi *Spearman* 1

Nonparametric Correlations

Correlations

	Kategori_Usia	Angka_SJ
Spearman's rho a	Correlation	.159
	Coefficient	.418
	Sig. (2-tailed)	.
	N	28
Angka_SJ	Correlation	1.000
	Coefficient	.159
	Sig. (2-tailed)	.418
	N	28

Lampiran 4.3 Hasil Uji Korelasi *Spearman 2*

Nonparametric Correlations

Correlations

		Kategori_Usi a	Angka_NET
Spearman's rho	Kategori_Usia		
	Correlation Coefficient	1.000	.147
	Sig. (2-tailed)	.	.454
	N	28	28
Angka_NET	Correlation Coefficient	.147	1.000
	Sig. (2-tailed)	.454	.
	N	28	28