

## PATOGENESIS SINDROM STEVENS-JOHNSON (SSJ) DAN NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK (NET)

Wizar Putri Mellaratna

Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh  
[mellaratna.iskandar@gmail.com](mailto:mellaratna.iskandar@gmail.com)

### ABSTRAK

*Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) dan Sindrom Stevens-Johnson merupakan reaksi mukokutaneus akut yang mengancam jiwa dengan karakteristik terjadinya pengelupasan epidermis. Perkembangan terkini dalam studi farmakogenomik menemukan bahwa terdapat predisposisi genetic untuk SSJ/NET. Khususnya, terdapat hubungan genetik yang kuat antara Human Leucocyte Antigen (HLA) dan obat-obatan tertentu menjadikan perlunya pemeriksaan tes krining terlebih dahulu terhadap faktor genetic ini untuk mencegah terjadinya SSJ-NET. Sindrom Steven Johnsons/Nekrolisis Epidermal Toksik di kelompokkan ke dalam reaksi hiper sensitivitas tipe IVc. Terdapat tiga model dalam terjadinya SSJ/NET yaitu model hapten-prohapten, konsep p-idanaltered repertoire. Granulisin merupakan protein sitolitik yang dihasilkan dan disekresikan oleh limfosit T sitotoksik (CTLs) dan sel NK. Patogenesis SSJ/NET terjadi melalui kerentanan genetik tertentu (terkait HLA) dan melalui mekanisme imunologik. Model reaksi hiper sensitivitas yang terjadi umumnya berkaitan dengan hiper sensitivitas tipe IVc, yang umumnya didominasi oleh sel T CD8 sitotoksik dan sel T CD4, sertasel NK.*

**Keywords:** *Limfosit T, Sitotoksik, Hapten, dan Epidermis*

### PENDAHULUAN

Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) dan Sindrom Stevens-Johnson merupakan reaksi mukokutaneus akut yang mengancam jiwa dengan karakteristik terjadinya pengelupasan epidermis. Pada tahun 1956, Lyell mendeskripsikan pasien dengan kehilangan epidermis sekunder karena nekrosis sehingga digunakan istilah *Toxic Epidermal Necrolysis*. Baik NET maupun SSJ ditandai dengan adanya keterlibatan mukosa.

Umumnya terjadi erosi-hemoragik, eritema, muncul lepuh dan pengelupasan kulit. Pada kasus yang berat, kedua penyakit sering disertai dengan terjadinya komplikasi mukosa yang berat, dan selanjutnya juga dapat melibatkan hati, ginjal dan paru. Pasien awalnya mengalami SSJ yang kemudian dapat berkembang menjadi NET atau terjadi *overlap* antara SSJ-NET. Perbedaan antara SSJ dan NET terletak pada luas presentasi area tubuh yang terlibat. Jika lesi kulit hanya mengenai kurang dari 10% luas permukaan tubuh diklasifikasikan sebagai SSJ, dan jika lebih dari 30% diklasifikasikan sebagai NET, dan jika melibatkan 10%-30% luas permukaan tubuh di kelompokkan sebagai peralihan dari SSJ-NET.

Sindrom Steven Johnson memiliki karakteristik berupa konjungtivitis purulen, stomatitis berat, dan nekrosis mukosa yang ekstensif serta munculnya makula yang pruritik. Penyakit ini bersifat lethal, dan sering dikaitkan dengan erupsi obat, serta harus dibedakan dengan eritema multiforme. Meskipun terdapat laporan bahwa infeksi mikroba juga dapat menyebabkan terjadinya SSJ-NET, penyakit ini umumnya dipicu oleh erupsi obat. Saat ini didapatkan lebih dari 100 obat-obatan yang dapat menyebabkan terjadi SSJ dan NET, diantaranya termasuk anti-epilepsi, antibiotik sulfonamide, allopurinol, non steroid oxicam, obat anti inflamasi, dan nevirapin merupakan daftar obat-obat yang dapat memicu SSJ-NET.

Diagnosis umumnya berdasarkan tanda klinis dan dari hasil pemeriksaan histopatologi. Patogenesis pasti dari SSJ-NET masih belum diketahui, tetapi dianggap terdapat hubungan dari mekanisme apoptosis, termasuk keterlibatan sel T sitotoksik, *tumor necrosis factor alpha* (TNF  $\alpha$ ), dan Fas ligand (FasL) dianggap relevan dengan penyakit ini.

Meskipun patogenesis SSJ dan NET belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fujiyama T di Jepang, didapatkan bahwa terdapat peranan dari Tc1 dan Th17. Antigen spesifik sel T diduga terlibat dalam patogenesis. Profil sitokin yang meningkat diantaranya IFN  $\gamma$ , IL-4 dan IL-17. Hasil pemeriksaan juga menunjukkan terjadi peningkatan proliferasi dari CD4 dan CD8.

World Health Organization (WHO) mendefinisikan *adverse drug reaction* (ADRs) sebagai suatu respon yang tidak diinginkan terhadap obat-obatan yang muncul pada pemberian dosis yang normal. ADRs mencakup semua kejadian efek samping obat yang berhubungan dengan pemberian obat-obatan, terlepas dari etiologi dan mekanisme patogenesis yang melatarbelakanginya. Pada pengaturan klinis, ADRs merupakan masalah kesehatan publik yang umum dan penting, dan harus selalu menjadi diagnosis banding pada pasien yang mengalami lesi kulit dan pasien sedang mendapatkan terapi obat-obatan. Terdapat beberapa klasifikasi dari ADRs. Namun yang paling umum digunakan adalah klasifikasi berdasarkan Rawlins dan Thomsons yang dibagi menjadi dua sub tipe yaitu reaksi tipe A yang disebabkan oleh karena kecocokan farmakologis dari obat penyebab, sehingga dapat diprediksi. Reaksi tipe B terjadi pada individu tertentu yang memiliki predisposisi genetik, sehingga sulit di prediksi.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Etiologi**

Sindrom Steven Johnson/Nekrolisis Epidermal Toksik juga sering dihubungkan dengan agen infeksi misalnya infeksi mycoplasma pneumonia, penyakit virus, dan akibat proses imunisasi terutama pada anak-anak. Beberapa kasus SSJ-NET juga ada yang dilaporkan setelah transplantasi sumsum tulang, hal ini mungkin terjadi karena bentuk akut dari *graft versus host disease*, dan yang lainnya mungkin akibat induksi obat-obatan. Hubungan antara SSJ-NET dengan *graft versus host disease* sangat sulit untuk dinilai, karena manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan histopatologi sangat sulit dibedakan.

Perkembangan terkini dalam studi farmakogenomik menemukan bahwa terdapat predisposisi genetik untuk SSJ/NET. Khususnya, terdapat hubungan genetik yang kuat antara *Human Leucocyte Antigen* (HLA) dan obat-obatan tertentu menjadikan perlunya pemeriksaan tes kloning terlebih dahulu terhadap faktor genetik ini untuk mencegah terjadinya SSJ-NET.

### **Patogenesis**

Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa mekanisme pathogenesis dari SSJ-NET yaitu reseptor spesifik sel T mengenali obat-obatan yang dipresentasikan oleh alel HLA spesifik tertentu, yang akan mengakibatkan aktivasi CTLs dan ekspresi *downstream* sinyal sitotoksik. Granulisin yang dihasilkan oleh CTLs dan sel NK diyakini sebagai mediator kunci yang menyebabkan nekrosis sel keratinosit epidermal pada pasien SSJ-NET.

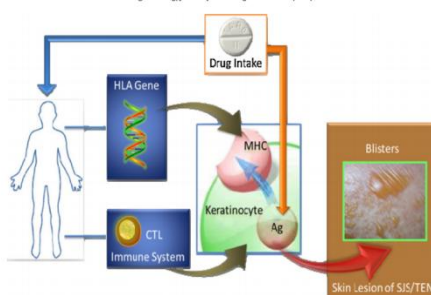
Dalam makalah ini akan dibahas mengenai adanya kerentanan genetik, mekanisme imunologis, dan sinyal-sinyal sitotoksik dalam pathogenesis terjadinya SSJ-NET.

### **Farmakogenomik SSJ-NET**

- a. Kerentanan genetik; *All Human Leucocyte Antigen* (HLA) utama yang menjadi penentu genetik utama terhadap terjadinya SSJ-NET pertama kali dilaporkan oleh Roujeou et al., yang menyatakan terdapatnya suatu hubungan yang lemah antara HLA-A29, B12, dan DR7 dalam kejadian NET terkait penggunaan sulfonamide, dan HLA-A2, B12 dalam NET terkait penggunaan oxicam di Eropa. Penemuan yang terbaru saat ini didapatkan terdapat kaitan yang erat antara HLA-B\*15:02 dengan kejadian SSJ-NET yang diinduksi oleh karbamazepin, dan HLA-B\*58:01 dengan kejadian SSJ-NET

yang diinduksi oleh allopurinol. Validasi yang lebih lanjut didapatkan bahwa suatu studi dengan sampel yang lebih besar di Taiwan dengan hasil terdapat kaitan yang erat antara HLA-A\*31:01 di Cina dan begitu juga dengan Eropa.

- b. Ras/suku; Keterkaitan HLA yang menginduksi SSJ-NET dapat berbeda pada setiap etnis/suku. Berdasarkan data yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Hans Chinese di Taiwan, adanya kaitan antara HLA B\*15: 02 dengan SSJ-NET yang diinduksi oleh karbamazepin dapat juga di validasi pada beberapa negara lain di Asia Tenggara dan India. Tetapi validasi ini tidak berlaku di Eropa, Jepang, ataupun Korea. Hal ini menunjukkan terdapatnya perbedaan frekuensi alel HLA pada masyarakat dunia. Berikut ini terdapat skema yang mendeskripsikan hubungan antara HLA, antigen obat dan responsel T sampai mengakibatkan terjadinya SSJ-NET.



Gambar 1. Hubungan HLA, antigen dan responsel T yang menginduksi SSJ-NET

Mekanisme interaksi antara HLA, antigen obat dan TCR pada SSJ/NET. Tiga komponen utama (antigen obat/metabolit, predisposisi HLA genetik, dan *repertoire* TCR) merupakan inisiator kunci yang dapat merangsang reaksi imun pada SSJ/NET. Respon imun dicetuskan oleh individu-individu yang membawa alelspesifik HLA dan mengkonsumsi obat pencetus. Molekul HLA spesifik dan keratinosit atau *antigen presenting cells* (APCs) dapat berikatan dengan antigen obat dan mempresentasikannya ke TCR, memulai sejumlah reaksi imun. CD 8 CTLs teraktivasi saat TCR mengenali kompleks obat/peptida/HLA. *Skin-homing* CTL dapat berproliferasi dan menghasilkan sitokin-sitokin dan protein-protein sitotoksik, yang dapat menyebabkan nekrosis kulit yang ekstensif.

### Imunopatogenesis Obat-Obatan

Hipersensitivitas: model terkini; Sindrom Steven Johnsons/Nekrolisis Epidermal Toksik di kelompokkan ke dalam reaksi hipersensitivitas tipe IVc berdasarkan klasifikasi dari Gell dan Coombs yang dimodifikasi oleh Pichler et al. Efektor utama yang berperan pada penyakit ini antara lain sel T CD8 sitotoksik, sel T CD4, dan sel natural killer. Pengeluaran massif dari granulin, perforin, dan granzim B terlibat dalam patogenesis ini.

Antibody (I-III) and T cell-orchestrated hypersensitivity reactions (IVa-d)							
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T $\alpha$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $\alpha$ 2 cells)	Perforin/granzymeB (CTL)	CXCL8, IL-17 GM-CSF (T cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FCR+ cells (phagocytes, NK cells)	FCR+ cells complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g. penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema, hepatitis	AGEP, Behcet disease

Gambar 2. Reaksi hipersensitivitas (Gell dan Combs yang termodifikasi)

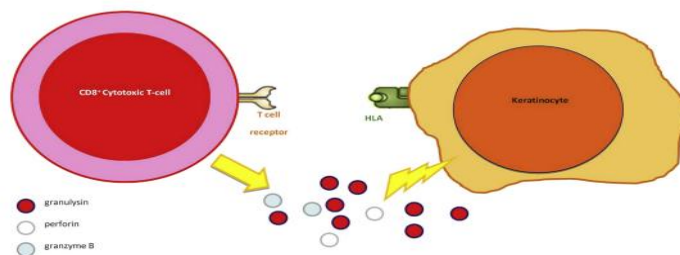
Sel T bereaksi dengan obat melalui dua mekanisme yang berbeda yaitu: secara “imunologis” melalui pengenalan hapten oleh sel T reseptor yang terdapat pada molekul MHC. Hal ini akan menyebabkan munculnya respon imun klasik. Selanjutnya secara “farmakologis”: obat akan berikatan secara langsung pada tempat tertentu dari TCR yang akan menyebabkan bersama-sama dengan interaksi dengan MHC yang akan merangsang sel T, atau obat dapat memodifikasi kompleks MHC secara langsung sehingga bersifat imunogenik terhadap sel T.

Beberapa mekanisme yang diajukan dan terlibat dalam terjadinya penyakit ini yaitu:

1. Model hapten/prohapten; Respon imun terjadi ketika tercetus respon imun *innate* pada saat terjadi ikatan kovalen antara hapten/prohapten dengan *Toll Like Receptor* (TLR). Hapten yang membawa kompleks protein yang bertindak sebagai neo antigen akan diproses dan dipresentasikan ke sel T, dan dapat berikatan baik dengan sel T dan sel B, kemudian akan mencetuskan terjadinya respon imun seluler dan humoral.
2. Model konsep p-i (*pharmacological interaction of drugs with immune receptors*); Obat-obatan dipostulasikan berikatan secara non kovalen baik dengan TCR ataupun protein MHC dengan suatu pola yang tidak tergantung pada peptida, dan selanjutnya akan secara langsung mengaktifkan sel T. Mekanisme ini diketahui lebih banyak melibatkan interaksi farmakologis dibandingkan dengan interaksi imunologis, yang didukung dengan beberapa observasi klinis diantaranya beberapa obat dapat merangsang respon imun spesifik saat diberikan pertama kali atau dalam interval waktu yang terlampaui singkat untuk mengalami perubahan metabolik menjadi senyawa kimia yang aktif. Model konsep p-I tidak memerlukan ikatan kovalen dari kompleks peptida obat yang dipresentasikan oleh MHC dan terbatas pada obat-obatan tertentu yang berikatan pada TCRs, yang selanjutnya memerlukan interaksi dengan MHC untuk aktivasi sel T.
3. Model *altered peptide repertoire*; Pada model ini obat-obatan akan mengisi posisi dari lokasi pengikatan peptida dari molekul MHC, yang selanjutnya akan mengubah struktur kimia dari lokasi pengikatan dan spesifisitas peptida dari pengikatan MHC, kemudian memungkinkan *repertoar* baru *self-peptide* endogen untuk terikat dan disajikan. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa hipersensitivitas obat yang disebabkan oleh abacavir menunjukkan bahwa terikatnya abacavir pada celah pengikatan antigen dari HLA-B\*5701 secara sterik akan menyembunyikan tempat pengikatan *repertoire peptide* asli, yang selanjutnya akan memicu pengikatan *repertoire peptide* baru melalui neoepitope imunogenik. Hal yang serupa juga dapat diamati pada interaksi dari karbamazepin dengan HLA B\*1502 pada kasus SSJ/NET.

### **Sitotoksik dan Molekul Imun yang terlibat dalam SSJ-NET**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat peran dari granulin dalam patogenesis SSJ-NET, karena hasil pemeriksaan kadar granulin pada cairan lepuh dari pasien SSJ-NET lebih tinggi dibandingkan dengan kadar Fas-L, granzim B dan perforin. Granulin merupakan protein sitolitik yang dihasilkan dan disekresikan oleh limfosit T sitotoksik (CTLs) dan sel NK. Penelitian ini melibatkan profil ekspresi gen dari sel lima orang pasien yang mengalami NET dan selanjutnya menemukan bahwa granulin merupakan molekul sitotoksik yang paling tinggi ekspresinya. Lepuh pada pasien ini menunjukkan sitotoksitas saat diinkubasi dengan keratinosit, dan lepuh juga akan berkurang seiring dengan berkurangnya kadar granulin, dan tingkat keparahan penyakit sangat tergantung pada kadar granulin.



Gambar 3 Model interaksi antara CD8 dan terjadinya apoptosis keratinosit

Respon imun dicetuskan oleh HLA (misalnya HLA B\*1502) mempengaruhi presentasi suatu antigen (interaksi antara *self peptide* endogen dengan obat/metabolit penyebab) ke suatu reseptor spesifik sel T (TCR) pada sel T CD8 sitotoksik. Melalui pengenalan ini, sel T sitotoksik akan menghasilkan sitokin-sitokin/kemokin-kemokin, begitu juga berbagai protein-protein sitotoksik untuk merangsang apoptosis keratinosit yang luas.

Granulisin tidak hanya berperan sebagai protein sitotoksik, granulisin juga berperan sebagai kemoatraktan untuk limfosit T, monosit, dan sel-sel inflamasi lainnya. Fungsi aktivasinya terhadap sitokin-sitokin pro inflamasi meliputi RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted*), CCL (kemokin /C-C motif ligand), MCP-1 (*monocyte chemotactic protein*), MCP-3, MIP 1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein*), CCL-3, IL-10, IL-1, IL-6 dan IFN  $\alpha$ . Penelitian terbaru menunjukkan bahwa granulisin yang berukuran 15 kDa dapat merangsang ekspresi CCL20 dalam monosit, dan selanjutnya juga mampu mempromosikan *antigen presenting cells* dan mengerahkan leukosit-leukosit, dan kemudian akan mengaktifkan respon imun spesifik. Study in vitro menunjukkan bahwa induksi ekspresi granulisin pada sel CD8 CTLs di regulasi oleh IL-21 dan IL-15.

## PENUTUP

1. Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) dan Sindrom Stevens-Johnson merupakan reaksi mukokutaneus akut yang mengancam jiwa dan terjadinya pengelupasan epidermis
2. Sindrom Steven Johnson/Nekrolisis Epidermal Toksik sebagian besar dilaporkan akibat penggunaan obat-obatan. Beberapa obat yang dianggap memiliki risiko tinggi dapat menyebabkan SSJ-NET diantaranya sulfonamide, anti konvulsan aromatik, alupurinol, oxicam, obat-obat non steroid anti inflamasi, lamotrigine dan nevirapin
3. Patogenesis SSJ/NET terjadi melalui kerentanan genetik tertentu (terkait HLA) dan melalui mekanisme imunologik
4. Model reaksi hipersensitivitas yang terjadi umumnya berkaitan dengan hipersensitivitas tipe IVc, yang umumnya didominasi oleh sel T CD8 sitotoksik dan sel T CD4, sertasel NK.
5. Mekanisme imunologik yang diduga paling berperan dalam SSJ/NET antara lain granulisin (yang saat ini dianggap sebagai model yang paling berperan dalam terjadinya SSJ/NET).

## DAFTAR PUSTAKA

- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. 2008. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Eighth Edition*. New York: Mc Graw Hill.
- Lihite R.J, Lahkar M, Borah A, Hazarika D, Singh S. "A Study on Drug Induced Steven-Johnson Syndrome (SSJ), Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) and SSJ-NET Overlap in Tertiary Care of Hospital of Northeast India." *Journal of Young Pharmacist* (April-Jun 2016): vol 8 149-153.

- Chi-Su W, Chung WH. "Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis." *Dermatologica Sinica* (2013): 175-180. Elsevier.
- Tiwari P, Panik R, Bhattacharya A, Ahirwar D, Chandy A. "Toxic epidermal necrolysis: an update." *Asian Pac J Trop Dis* (2013): 85-92. Elsevier.
- Fujiyama T, Hashizume H, Umayahara T, Tatsuno K, Ito T, Tokura Y. "T Cell Expansion Study Using the Lesional Skin Provide Evidence for the Role of Drug-Specific Tc1 and Th17 Cells in Severe Drug Eruption." *Journal of Dermatological Science* (2016): e1-e88. Elsevier.
- Hung Chung WH, Lu-Hung S. "Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome And Toxic Epidermal Necrosis." *Journal of Dermatological Science* 66 (2012): 190–196. Elsevier.
- White KD et al. "SSJ/NET 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation." *J Allergy Clin Immunol Pract* (2018): 39-69. Elsevier.
- Harris V, Jackson C, Cooper A. "Review of Toxic Epidermal Necrolysis." *Int. J. Mol. Sci.* (2016): 17, 2135.
- Hausman O, Schnyder B, Pichler WJ. "Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions." *Chem Immunol Allergy.* (2012): pp 32-46. Karger.
- Horcajada-Reales C, Pulido-Peres A, Suárez-Fernández R. "Severe Cutaneous Drug Reactions: Do Overlapping Forms Exist ?" *Actas Dermosifiliogr* (2016): 107(1):23-33. Elsevier.
- Torres MA, Moraes MEH. "Nomenclature for factors of the HLA system." *einstein* (2011): 249-51.
- Kit-Cheung Y, Hang cheng S, Chan E.J.M, Lo SV, Margaret H.L, Kwan P. "HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Hans Chinese." *Epilepsia* (2013): 54(7):1307–1314. Wiley Periodicals, Inc.