



Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSUP MH Palembang Periode 2006 - 2008

M. Athuf Thaha *

ABSTRACT

Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in RSUP MH Palembang in year 2006-2008

Background: Stevens-Johnson syndrome (SSJ) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, life-threatening, drug-induced cutaneous reactions.

Methods: We conducted a retrospective study by gathering 43 SJS, SJS/TEN, and TEN patients data from RSUP MH General Hospital Palembang from 2006-2008. Variable that were evaluated covered the age, gender, incidence, drug causes, and results of medical treatment.

Results: The number of SSJ cases was higher than SJS/TEN and TEN cases, most of SSJ patients were in 26-36 year age group (11 patients or 25.5%), with male/female ratio of: 55.8%:44.2%. The use of paracetamol, amoxycilline, tetracycline, cotrimoxazole, methampirone, ciprofloxacin, and carbamazepine was associated with large increases in the risk of SSJ or TEN. Hospital stays for SSJ was 8.91 ± 5.52 days, and 13.2 ± 3.89 days for SJS/TEN. This retrospective study expressed the high incidence of the SJS in RSUP MH in 2006-2008 period, compared with the incidence reported in the bibliography.

Conclusions: Although there were still controversies in systemic corticosteroid use, this study showed the use of steroid gave satisfactory results.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug-induced cutaneous reactions

ABSTRAK

Latar belakang: Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) ialah reaksi kulit terutama akibat obat yang jarang ditemui dan dapat menyebabkan kematian.

Metode: Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mengumpulkan data rekam medik RSUP MH Palembang periode 2006-2008, sebanyak 43 pasien rawat inap yang didiagnosis sebagai SSJ, SSJ/NET, dan NET. Variabel yang dievaluasi meliputi usia, jenis kelamin, angka kejadian penyakit, obat yang menyebabkan penyakit, lama perawatan, dan hasil pengobatan.

Hasil: Hasil evaluasi menunjukkan jumlah kasus SSJ merupakan yang terbanyak dibandingkan NE lainnya, usia terbanyak SSJ terdapat pada kelompok usia 26-36 orang (11 orang atau 25,5%), rasio laki-laki/perempuan sebesar: 55,8%:44,2%. Obat yang terbanyak berturut-turut ialah parasetamol, amoksisilin, tetrasiklin, kotrimoksazol, metampiron, siprofloksasin dan karbamazepin. Lama perawatan pasien SSJ ialah $8,9 \pm 5,5$ dan SSJ/NET $13,2 \pm 3,9$ hari, dan semua pasien (kecuali yang pulang paksa) sembuh pada evaluasi paska rawat. Penelitian retrospektif ini mengungkap tingginya angka kejadian SSJ di RSUP MH periode 2006-2008, dibandingkan angka kejadian yang dilaporkan dalam kepustakaan. Terdapat perbedaan jenis obat penyebab SSJ di RSUP Palembang dari obat penyebab risiko tinggi yang dilaporkan dalam literatur.

Simpulan: Walaupun masih terdapat silang pendapat penggunaan steroid sistemik pada SSJ, penelitian ini menunjukkan pemakaian steroid memberikan hasil yang memuaskan.

* Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNSRI/RSUP MH Palembang, Jl. Palembang Prabumulih Km. 32 Indralaya Sumatera Selatan

PENDAHULUAN

Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) dan nekrolisis epidermal toksik (NET) ialah reaksi mukokutan akut yang ditandai dengan nekrosis dan pengelupasan epidermis luas, dan dapat menyebabkan kematian. Makula eritem, terutama pada badan dan tungkai atas, berkembang progresif menjadi lepuh flaksid dengan akibat pengelupasan epidermis. Karena kesamaan dalam temuan klinis dan histopatologis, etiologi obat, dan mekanisme terjadinya penyakit, SSJ dan NET mewakili keparahan varian dari proses identik yang berbeda hanya dalam persentasi luas permukaan tubuh yang terlibat, maka kedua penyakit dikelompokkan sebagai nekrolisis epidermal (NE). Nekrolisis epidermal diklasifikasi dalam 3 kelompok berdasarkan luas permukaan tubuh total di mana epidermis mengalami epidermolisis, yaitu SSJ (luas permukaan tubuh yang terkena <10%), SSJ/NET *overlap* (10-30%), dan NET (>30%).¹

Insiden keseluruhan SSJ diperkirakan 1-6 kasus/juta/tahun¹, dapat mengenai semua ras.² Rasio laki-laki/perempuan ialah 2:1.³ Hasil berbeda dilaporkan oleh Valeyrie-Allanore L, Roujeau J-C. 2008 dan Foster CS, Letko E. 2007, dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki (3:5). Usia terbanyak 25 tahun², dan 30-40 tahun.³ Risiko mendapat penyakit dari pasien dengan infeksi HIV > penyakit jaringan ikat > kanker. Angka kematian SSJ 5-21% dan TEN >30%.¹

Keparahan dan prognosis NE dapat dinilai dengan memakai skala SCORTEN. Skala SCORTEN ialah skala untuk menentukan keparahan (dan prognosis) penyakit kulit berlepuh. Awalnya, skala tersebut dikembangkan untuk NET, tetapi kemudian dapat pula dipakai pada SSJ, luka bakar, dan reaksi obat.¹

Tabel 1. Skala SCORTEN

SCORTEN	
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 >10 mM (BUN>27 mg/dL)	1
Kadar bikarbonat serum <20 mEq/L	1
Kadar glukosa serum >14 mM (<250 mg/dL)	1
SCORTEN	Mortality rate (%)
0 - 1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
>5	90

Sumber: Bastuji-Garin et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115:149

Empat kategori etiologik berturut-turut adalah (1) infeksi, (2) obat, (3) *malignancy related*, dan (4) idiopatik (25-50%)³, sedangkan peneliti lain menempatkan obat sebagai penyebab utama.⁵ Risiko terjadi NE terutama pada 8 minggu pertama pemberian obat.¹

Patogenesis NE sampai saat ini masih belum jelas, beberapa di antaranya adalah *cell-mediated cytotoxic reaction* terhadap keratinosit, yang mengakibatkan apoptosis masif melalui perforin-granzyme B atau Fas – FasL.^{1,2} Selanjutnya ada teori reaksi idiosinkrasi² dan *immune complex mediated hypersensitivity*.³ Teori lainnya adalah *slow acetylation* (gangguan metabolisme obat) sehingga terjadi peningkatan produksi metabolit reaktif yang bersifat toksik atau dapat memicu respon imun sekunder.^{1,7} Pendapat terakhir adalah teori kerentanan genetik yang mengatakan adanya asosiasi kuat antara HLA-B75 (B*1502 allele dari HLA-B dan SSJ akibat karbamazepin dan fenitoin, dan antara HLA-B58 (B*5801 allele) dan SSJ/TEN akibat alopurinol pada orang Asia.¹

Sindrom Stevens-Johnson merupakan penyakit yang dapat menyebabkan kematian sehingga perlu penanganan cepat dan tepat/optimal, mengenali dan menghentikan segera obat yang bertanggung jawab (pada kasus yang meragukan, menghentikan semua obat yang dikonsumsi dalam 8 minggu sebelum *onset*) dan merawat pasien di rumah sakit. Pasien dengan SCORTEN 0-1 dirawat dibangsal dan yang lebih berat (≥2) dirawat di unit rawat intensif.^{1,8}

Penanganan simptomatik suportif yaitu mempertahankan keseimbangan hemodinamik, dan mencegah terjadi komplikasi yang mengancam jiwa. Pemberian antibiotik profilaksis tidak dianjurkan. Pasien mendapat antibiotik bila dicurigai adanya infeksi klinis, terutama bila terjadi sepsis. Tanda awal infeksi diantaranya peningkatan jumlah bakteri pada kultur lesi kulit, suhu tubuh mendadak turun, dan keadaan umum bertambah parah. Pemilihan antibiotik berdasarkan hasil kultur dan antibiotik dosis tinggi dibutuhkan (karena gangguan farmokinetik) agar mencapai level terapeutik serum. Selama perawatan di rumah sakit disarankan pemberian anti koagulan profilaksis (heparin) sepanjang masa perawatan di rumah sakit. Pemberian antasid dilakukan untuk mengurangi kemungkinan perdarahan lambung. Pemeriksaan mata dilakukan tiap hari oleh dokter spesialis mata. Air mata artifisial, antibiotik atau tetes mata antiseptik, dan vitamin A digunakan tiap 2 jam pada fase akut, dan dianjurkan tindakan mekanik terhadap sinekia awal. Mulut dicuci beberapa kali setiap hari dengan antiseptik atau larutan anti jamur dan dilakukan perawatan lesi kulit. Hindari pemakaian silver sulfadiazine dengan menggunakan antiseptik lain yaitu 0,5% silver nitrate atau 0,05% chlorhexidine. Terapi insulin intra vena dibutuhkan bila terjadi gangguan *glycoregulation*.

Sampai saat ini belum ada obat pilihan utama untuk pengobatan SSJ. Pemakaian kortikosteroid masih kontroversi.⁸ Beberapa penelitian menemukan bahwa pemberian pada awal penyakit dapat mencegah perluasan penyakit.⁹ Penelitian lainnya menyimpulkan bahwa steroid tidak dapat mencegah progresi penyakit, bahkan sebaliknya meningkatkan mortalitas dan efek samping sepsis.^{1,5,10} Pengobatan menggunakan *intravenous immunoglobulin* (IVIG) didasarkan pada kemampuannya mencegah kematian sel melalui aktivitas anti-Fas. Hasil penelitian menggunakan IVIG masih saling bertentangan sehingga tidak dapat dianggap sebagai terapi standar, selain dapat menyebabkan nefrotoksisitas.¹ Siklosporin mengaktifkan sitokin tipe Th2, menghambat efek sitotoksik sel T CD8+, anti-apoptosis melalui hambatan pada *Fas ligand* (FasL), *nuclear factor kappa beta* (NFkB) dan tumor nekrosis faktor- α (TNF- α).¹ Beberapa studi menunjukkan keberhasilan siklosporin, walaupun demikian diperlukan penelitian prospektif untuk membuktikan kelebihan dan tidak adanya efek samping. Komplikasi yang sering terjadi pada penyakit NE dapat berupa sepsis, gagal organ multisistem (>30%), komplikasi paru (>15%), komplikasi mata (20-75%) (yang merupakan komplikasi lambat, akibat gangguan fungsi epi-

tel konjungtiva sehingga terjadi kekeringan gangguan lakrimasi dengan konsekuensi terjadi radang kronis, fibrosis, ektropion, trikiasis, simblefaron, ulkus kornea dan kebutaan).

Mortalitas ditentukan berdasarkan luas permukaan kulit yang terkena, umumnya berkisar 5-12%.¹ Peneliti lain menunjukkan angka kematian SSJ 1-5%.^{3,8}

Tujuan penelitian ini adalah meneliti berbagai jenis obat yang paling dominan dari kejadian NE di RSUP MH periode 2006-2008.

METODE

Subyek penelitian ialah semua pasien NE yang dirawat (dikumpulkan dari data rekam medik) periode 2006-2008, dengan interval usia 4-69 tahun, terdiri atas 24 laki-laki dan 19 perempuan. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien rawat inap yang menderita SSJ, SSJ/NET dan NET. Variabel yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, angka kejadian penyakit, jenis obat yang menyebabkan NE, dan lama perawatan. Data numerik disajikan dalam bentuk tabel, dan data kategori disajikan dalam bentuk persentase.

Tabel 2. Variasi obat penyebab NE

	Parrillo, Parrillo, 2008	Foster, Letko. 2007	Roujeau et al. 1995	Valeyrie-Allanore, Roujeau. 2008	Blume JE, Helm TN. 2007
Obat	Penisilin	Antibiotik	Sulfa antibiotik	Allopurinol	Allopurinol
	Sulfa antibiotik	Analgetik	Anticonvulsants	Sulfa antibiotik	Anticonvulsant
	Fenitoin	Obat batuk/pilek	Oxicam	Karbamazepin	Aspirin/NSAID
	Karbamazepin	NSAID	NSAID	Lamotrigin	Barbiturat
	Lamotrigin	Psikoepileptik	Alopurinol	Fenobarbital	Karbamazepin
	Fenobarbital	Antigout	Klormezanon	Fenitoin	Simetidine
	Inhibitor		Kortikosteroid	Fenilbutazon	Siprofloxacine
	Cyclooxygenase-2			Nevirapin	Kodein
	(COX-2): valdecoxib			Oxicam NSAID	Didanosin
	Modafinil (provigil)			Tiazetazon	Diltiazem
					Eritromisin
					Furosemid
					Griseofulvin
					Hidantoin
					Indinavir
					Nitrogen
					Mustard
					Penicillin
					Fenotiazin
					Fenilbutazon
					Penitoin
					Ramipril
					Rifampicin
					Saquinavir
					Sulfonamid
					Tetrasiklin
					Trimetoprim-
					Sulfametoxazol

HASIL PENELITIAN

Jumlah, karakteristik pasien dan terapi

Jumlah keseluruhan kunjungan pasien periode 2006-2008 sebanyak 26.598 orang, yang terdiri atas 9.922 orang pada tahun 2006, 9.400 orang pada tahun 2007, dan 7.276 orang pada tahun 2008. (Tabel 3)

Tabel 3. Jumlah kunjungan pasien keseluruhan di Poliklinik IKKK RSUP MH periode 2006-2008

	Tahun			Total
	2006	2007	2008	
Kunjungan	9.922	9.400	7.276	26.598

Jumlah pasien NE ialah 43 orang. Kasus terbanyak ialah SSJ 35 orang (81,4%) atau $35/26.598=0,13\%$ dari total pasien, kemudian SSJ/NET overlap 5 orang (11,6%) atau $5/26.598=0,02\%$, dan NET 3 orang (7,0%) atau $3/26.598=0,001\%$. Kejadian tertinggi SJ terdapat pada tahun 2007, SSJ/NET terdapat pada tahun 2006, dan NET hanya terdapat pada tahun 2007. (Tabel 4)

Tabel 4. Jumlah kasus nekrosis epidermal rawat di RSUP MH periode 2006-2008

Jenis kasus rawat	Tahun			Total
	2006	2007	2008	
Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)	14	15	6	35
SSJ/NET overlap	4	0	1	5
Nekrolisis epidermal toksik (NET)	0	3	0	3
Total	18	18	7	43

Kelompok usia terbanyak NE ialah kelompok usia 26-36 tahun (25,6%), kemudian kelompok usia 4-14 tahun (23,3%), dan kelompok usia 37-47 tahun (18,6%). Kelompok usia terbanyak ke-4 terdapat pada kelompok usia 48-58 tahun (13,9%) dan kelompok usia 15-25 tahun (11,6%). (Tabel 5)

Tabel 5. Distribusi usia kasus nekrolisis epidermal rawat di RSUP MH periode 2006-2008

Interval kelas (tahun)	Jumlah kasus	%
4 – 14	10	23,3%
15 – 25	5	11,6%
26 – 36	11	25,6%
37 – 47	8	18,6%
48 – 58	6	13,9%
59 – 69	3	7,0%
	43	100,00%

Kasus SSJ terdapat pada semua kelompok usia, tertinggi pada kelompok usia 26-36 tahun ($9/43=20,9\%$), kemudian kelompok usia 4-14 tahun ($8/43=18,6\%$) dan kelompok usia 37-47 tahun ($7/43=16,3\%$). (Tabel 6)

Kasus SSJ/NET hanya terdapat pada kelompok usia <37 tahun ($5/43=11,6\%$), dan kasus NET hanya terdapat pada kelompok usia ≥ 37 tahun ($3/43=7,0\%$).

Tabel 6. Distribusi NE berdasarkan kelompok usia dari pasien rawat inap di RSUP MH periode 2008-2009

Interval kelas (tahun)	Jumlah kasus			Total
	SSJ	SSJ/NET	NET	
4 – 14	8	2	0	10 (18,6%)
15 – 25	4	1	0	5
26 – 36	9	2	0	11 (20,9%)
37 – 47	7	0	1	8 (16,3%)
48 – 58	4	0	2	6
59 – 69	3	0	0	3
Total	35	5	3	43

Distribusi jenis kelamin memperlihatkan pasien laki-laki sebanyak 24 orang (55,8%) dan pasien perempuan sebanyak 19 orang (44,2%). (Tabel 7)

Tabel 7. Distribusi jenis kelamin kasus nekrolisis epidermal rawat di RSUP MH periode 2006-2008

Jenis penyakit	Laki-laki	Perempuan	Jumlah
SSJ	20	16	36
SSJ/NET overlap	2	3	5
NET	2	0	2
Jumlah	24 (55,8%)	19 (44,2%)	43

Pada tabel 8, obat yang terbanyak dicurigai berturut-turut ialah parasetamol, amoksisilin, tetrasiklin, kotrimoksazol, metampiron, siprofloksasin, karbamazepin, piroksikam, dan alopurinol.

Tabel 8. Jenis obat penyebab NE yang dirawat di RSUP MH periode 2006-2008

Obat
Parasetamol
Amoksisilin
Tetrasiklin
Kotrimoksazol
Metampiron
Siprofloksasin
Karbamazepin
Piroksikam
Kloroquin
Alopurinol

Sebanyak 43 pasien yang dirawat, 6 orang dinyatakan pulang paksa sehingga kondisi pasien paska keluar rumah sakit tidak dapat diketahui. Rerata lama perawatan 35 kasus SSJ: 8.91 ± 5.52 hari, rerata lama perawatan kasus SSJ/NET: 13.20 ± 3.89 hari, sedangkan kasus NET tidak dapat dinilai. Kondisi 37 pasien paska perawatan menunjukkan perbaikan. (Tabel 8)

Tabel 8. Lama perawatan dan kondisi pasca perawatan pasien nekrolisis epidermal

Jumlah	Jenis penyakit	Lama perawatan (hari)	Kondisi pasca perawatan
4	SSJ	0	Td/pp
2	NET	0	Td/pp
5	SSJ	1-7	S
24	SSJ	8-14	S
2	SSJ	15+	S
1	NET	8-14	S
1	SSJ/NET	1-7	S
3	SSJ/NET	15+	S
N=43	08 (1-29)	S=37	Td=6

Keterangan: S=Sembuh Td/pp=Tidak diketahui/pulang paksa

PEMBAHASAN

Jumlah kasus SSJ yang dirawat ialah 18 orang pada tahun 2006, 18 orang pada tahun 2007, dan 7 orang pada tahun 2008. Angka kejadian SSJ pada tahun 2006 ialah $18/9.922$ (0,2% atau 1.810 kasus/juta/tahun), $18/9.400$ (0,2% atau 1.910 kasus/juta/tahun) pada tahun 2007, dan $7/7.276$ (0,1% atau 960 kasus/juta/tahun) pada tahun 2008. Angka kejadian SSJ di RSUP MH jauh lebih tinggi dibandingkan angka kejadian SSJ yang dilaporkan oleh Valeyrie (1-6 kasus/juta/tahun). Penulis memperkirakan tingginya angka kejadian akibat kurangnya tingkat pendidikan masyarakat, selain kemudahan memperoleh obat di toko obat.

Distribusi jenis kelamin pasien SSJ menunjukkan pasien laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan pasien perempuan (24:19). Hasil penelitian ini sesuai dengan studi yang dilaporkan.³ Distribusi frekuensi kasus NE di RSUP MH periode 2006-2008 memperlihatkan kasus SSJ menduduki peringkat tertinggi yaitu 35 kasus (81,4%), menyusul kasus SSJ/NET sebanyak 5 kasus (11,6%), dan kasus NET 3 kasus (7,0%).

Kelompok usia terbanyak ialah kelompok usia 26-36 tahun (25,6%), kemudian kelompok usia 4-14 tahun (23,2%), dan kelompok usia 37-47 tahun (18,6%). Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kelompok usia terbanyak sesuai dengan penelitian Parillo, Parillo, 2008.

Kasus SSJ terdapat hampir semua kelompok usia, terbanyak pada kelompok usia 26-36 tahun ($9/43=20,9\%$), kemudian kelompok usia 4-14 tahun ($8/43=18,6\%$) dan

kelompok usia 37-47 tahun ($7/43=16,3\%$). Kasus SSJ/NET hanya terdapat pada kelompok usia <37 tahun ($5/43=11,6\%$), dan kasus NET hanya terdapat pada kelompok usia ≥ 37 tahun ($3/43=7,0\%$).

Obat yang paling banyak menyebabkan NE pada pasien NE di RSUP MH periode 2006-2008 ialah parasetamol, amoksisilin dan tetrasiklin. Hasil tersebut berbeda dari laporan Valeyrie, dimana parasetamol justru termasuk kategori obat yang meragukan, dan amoksisilin serta tetrasiklin yang termasuk kategori risiko rendah. Penulis memperkirakan perbedaan tersebut akibat mudahnya mendapatkan obat di atas di pasaran.

Jumlah pasien NE yang dirawat inap ialah 43 orang, 6 orang di antaranya pulang paksa, sehingga tidak dapat dievaluasi hasil pengobatannya. Sebanyak 37 pasien dalam keadaan sembuh pada saat pulang. Hal tersebut menunjukkan bahwa angka kematian pasien NE ialah 0%. Angka kematian tersebut berbeda dari angka kematian yang dilaporkan Parrillo, Parrillo, 2008, (1-5%) dan Valeyrie, Roujeau 2008 (5-15%). Perbedaan angka kematian tersebut diperkirakan oleh kecilnya luas permukaan lesi kulit dan skala SCORTEN pasien penelitian ini dibandingkan kepustakaan, atau karena perbedaan cara penatalaksanaan. Penatalaksanaan pasien NE pada laporan ini semuanya memakai kortikosteroid per infus yang diberikan sejak awal perawatan sehingga proses epidermolisis dapat dipersingkat.

Rerata lama perawatan 35 kasus SSJ adalah $8,9 \pm 5,5$ hari, rerata lama perawatan kasus SSJ/NET adalah $13,2 \pm 3,9$ hari, sedangkan kasus NET tidak dapat dinilai. Kondisi 37 pasien paska perawatan menunjukkan perbaikan.

Pada penelitian ini tidak dapat menentukan skor (dengan SCORTEN) karena data tidak lengkap, tidak didapatkan pada catatan medik (tidak ada data kadar bikarbonat dalam serum).

SIMPULAN

Penelitian retrospektif ini mengungkap tingginya angka kejadian NE di RSUP MH periode 2006-2008, dibandingkan angka kejadian yang dilaporkan dalam kepustakaan.

Penelitian ini memperoleh data obat yang menyebabkan NE pada pasien rawat inap. Kemudahan memperoleh obat tanpa resep dokter dapat menjadi bahan pertimbangan bagi pemegang kebijakan regulasi obat di daerah maupun pusat. Perbedaan obat penyebab NE di RSUP MH dari obat dilaporkan dalam kepustakaan, menunjukkan bahwa obat yang tergolong risiko tinggi di suatu daerah belum tentu merupakan risiko tinggi untuk daerah lain.

Silang pendapat mengenai pengobatan spesifik NE perlu ditindaklanjuti untuk mendapatkan pengobatan spesifik baku yang diharapkan akan mengurangi angka kesakitan dan angka kematian penyakit NE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Valeyrie-Allanore L, Roujeau J-C. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc, 2008; p349-355.
2. Foster CS, Letko E. Stevens-Johnson syndrome. eMedicine. 2007;1-11.
3. Parrillo SJ, Parrillo CV. Stevens-Johnson syndrome. eMedicine. 2008:1-11.
4. Bastuji-Garin et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *Invest Dermatol*. 2000; 115-149.
5. Roujeau J-C, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-8.
6. Blume JE. Drug eruptions. Available from: eMedicine-Drug Eruptions – Blume 2007.mht
7. French LE. Epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55:8-16.
8. Ghislain P-D, Roujeau J-C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2006;8(1):5.
9. Tegelberg-Stassar MH, va Vloten WA, Baart de la Faille. Management of staphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow up study of 16 cases histories. *Dermatologica*. 1990;180:124-9.
10. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revus J, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis inpatients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol*. 1995;131:669-72.