

PENGARUH PENGGUNAAN ANTIBIOTIK TERHADAP KASUS *STEVENS JOHNSON SYNDROME*

Reva Dwi Yanty¹, Rasmi Zakiah Oktarlina²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

²Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia
e-mail : ¹revadwiyanty@gmail.com, ²rasmizakiahoktarlina@gmail.com

ABSTRAK

Antibiotik memiliki kemampuan untuk melukai atau membunuh mikroorganisme penginfeksi tanpa melukai sel inangnya. Penggunaan obat antibiotik haruslah digunakan secara rasional meliputi tepat dalam hal indikasi, tepat pasien, tepat dosis, tepat obat dan tepat cara dan lama penggunaan. World Health Organization (WHO) menerima laporan bahwa masih terdapat penggunaan obat yang tidak rasional. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dan tidak tepat dosis, dapat menggagalkan terapi pengobatan yang sedang dilakukan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam, hipersensitivitas dan toksisitas termasuk dalam efek samping antibiotik secara langsung. Hipersensitivitas yang dimediasi kompleks imun yang disebabkan oleh obat-obatan biasanya menimbulkan kelainan *Stevens Johnson Syndrome*. *Stevens Johnson Syndrome* (SJS) merupakan kumpulan gejala klinis *mucocutaneous eruption* berupa kelainan pada kulit, mukosa dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan sampai berat yang bersifat mengancam jiwa. Banyak penelitian yang dilakukan mengenai SJS, diketahui bahwa obat-obatan adalah etiologi utama yang dapat terjadi pada orang dewasa atau anak-anak. Gejala SJS muncul tidak lama setelah obat disuntikkan atau diminum, gejala yang ditimbulkan sangat ditentukan oleh reaksi tubuh pasien dan tidak berhubungan langsung dengan dosis obat yang dikonsumsi. Terdapat lebih dari 100 obat yang dikenal sebagai penyebab SJS. Obat golongan antibiotik memiliki peran dalam meningkatkan angka kejadian SJS. Antibiotik diduga sebagai penyebab tersering pada kasus SJS, antara lain penisilin, amoksisilin, rifampisin, sefadroksil, dan siprofloksasin.

Kata Kunci : Antibiotik, hipersensitivitas, *Stevens Johnson Syndrome*.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi atau penyakit menular sering terjadi di negara berkembang khususnya Indonesia, dan merupakan salah satu masalah kesehatan yang menyebabkan risiko kematian cukup tinggi pada anak-anak dan dewasa muda (Yuningsih, 2015). Salah satu terapi untuk mengatasi masalah penyakit infeksi tersebut adalah dengan memberikan antimikroba seperti antibakteri/antibiotik, antijamur, antivirus dan antiprotozoa. Diantara keempat obat tersebut, yang paling banyak digunakan adalah antibiotik (Kemenkes, 2015).

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, dan bersifat dapat memusnahkan mikroba jenis lain.

Antibiotik memiliki kemampuan untuk melukai atau membunuh mikroorganisme penginfeksi tanpa melukai sel inangnya (Harvey dan Champe, 2013). Antibiotik merupakan zat yang bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan dan replikasi bakteri atau membunuhnya secara langsung (Furhmann, 2015).

Penggunaan obat antibiotik harus digunakan secara rasional meliputi tepat dalam hal indikasi, tepat pasien, tepat dosis, tepat obat dan tepat cara dan lama penggunaan. World Health Organization (WHO) menerima laporan bahwa masih terdapat penggunaan obat yang tidak rasional dimana lebih dari 50% dari seluruh penggunaan obat-obatan tidak tepat dalam peresepan, penyiapan, ataupun penjualannya,

sedangkan 50% lainnya dilaporkan bahwa pasien tidak tepat dalam hal cara dan lama penggunaan mengkonsumsi antibiotik (Ihsan dkk, 2018).

Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dan tidak tepat dosis, dapat menggagalkan terapi pengobatan yang sedang dilakukan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya. Selain itu dapat menimbulkan bahaya seperti efek toksik, alergi, atau biologis (Anwar, 2016). Efek samping yang disebabkan oleh antibiotik dapat diklasifikasikan sebagai efek secara langsung dan tidak langsung. Hipersensitivitas dan toksisitas termasuk dalam efek samping antibiotik secara langsung. Sedangkan efek samping tidak langsung yaitu efek pada flora normal dan lingkungan (Dhakal dkk, 2018).

Hipersensitivitas yang dimediasi kompleks imun yang disebabkan oleh obat-obatan biasanya menimbulkan kelainan *Stevens Johnson Syndrome*. *Stevens Johnson Syndrome* (SJS) adalah penyakit kulit yang disebabkan oleh alergi atau infeksi, sindrom tersebut mengancam kondisi kulit yang mengakibatkan kematian sel-sel kulit sehingga epidermis mengelupas dan memisahkan dari dermis. Sindrom ini dianggap sebagai hipersensitivitas kompleks yang memengaruhi kulit dan selaput lendir (Fitriany dan Alratisda, 2019).

Keseluruhan insidensi SSJ diperkirakan 2 sampai 7 kasus per 1 juta orang per tahun. Insidensi SJS diperkirakan 2-3% perjuta populasi setiap tahun di Eropa dan Amerika Serikat. Sedangkan di bagian kulit RSCM tiap tahun kira-kira terdapat 12 pasien, yang umumnya dewasa. Sejak 2 Januari 2001 sampai 31 Desember 2005 di SMF Penyakit Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung, telah dirawat 26 pasien SSJ yang terdiri atas 11 orang (42,3%) laki-laki dan 15 orang (57,7%) perempuan dengan usia termuda 11 tahun dan tertua 53 tahun (Agusmansyah dan Sukohar, 2016).

Stevens Johnson Syndrome (SJS) memiliki angka mortalitas yang tinggi yaitu

mencapai 25%-70%, dan tingkat mortalitas tertinggi ditemukan terjadi pada usia tua. Tingkat mortalitas pada usia anak ditemukan lebih rendah daripada usia tua, namun setengah dari anak-anak yang terkena penyakit SJS menderita komplikasi jangka panjang. Selain itu, SJS memiliki angka rekurensi yang tinggi yaitu 1 dari 5 penderita dapat terjadi kekambuhan yang dapat meningkatkan tingkat mortalitas dari SJS dan potensi terjadinya predisposisi genetik (Fitriana, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Antibiotik merupakan zat anti bakteri yang diproduksi oleh berbagai spesies mikroorganisme (bakteri, jamur, dan *actinomycota*) yang dapat menekan pertumbuhan dan atau membunuh mikroorganisme lainnya (Gilman, 2007). Secara umum penggolongan antibiotik dapat dibagi dalam beberapa klasifikasi yaitu berdasarkan struktur kimia, sifat toksisitas selektif, dan aktivitasnya.

Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia, terdiri dari:

Senyawa Beta-laktam dan Penghambat Sintesis Dinding Sel Lainnya

Mekanisme aksi penisilin dan antibiotika yang mempunyai struktur mirip dengan β -laktam adalah menghambat pertumbuhan bakteri melalui pengaruhnya terhadap sintesis dinding sel. Dinding sel ini tidak ditemukan pada sel-sel tubuh manusia dan hewan, antara lain: golongan penisilin, sefalosporin dan sefamisin serta betalaktam lainnya.

Kloramfenikol, Tetrasiklin, Makrolida, Clindamisin dan Streptogramin

Golongan agen ini berperan dalam penghambatan sintesis protein bakteri dengan cara mengikat dan mengganggu ribosom, antara lain: kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida, klindamisin, streptogramin, oksazolidinon.

Aminoglikosida

Golongan aminoglikosida, antara lain: streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin,

gentamisin, tobramisin, sisomicin, etilmicin, dan lain-lain.

Sulfonamida, Trimethoprim, dan Quinolones

Sulfonamida merupakan antibiotika yang bekerja secara kompetitif menghambat sintesis dihidropteroat. Antibiotika golongan sulfonamida, antara lain sulfasitin, sulfisoksazole, sulfamethizole, sulfadiazine, sulfamethoksazole, sulfapiridin, dan sulfadoxine. Golongan trimethoprim dan kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol merupakan antibiotika yang cara kerjanya menghambat bakteri melalui jalur asam dihidrofolat reduktase dan menghambat aktivitas reduktase asam dihidrofolik protozoa sehingga menghasilkan efek yang sinergis. Fluoroquinolon adalah quinolones yang mempunyai mekanisme menghambat sintesis DNA bakteri pada topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV. Golongan obat ini adalah asam nalidiksik, asam oksolinat, sinoksasin, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, enoksasin, gatifloksasin, lomefloksasin, moxifloksasin, norfloksasin, ofloksasin, sparfloksasin dan trovafloksasin dan lain-lain (Katzung dkk, 2013).

Berdasarkan sifat toksisitas selektif, penggolongan antibiotik dibagi menjadi dua, yaitu:

Pertama, obat-obat bakteriostatik bekerja dengan cara menahan pertumbuhan dan replikasi bakteri pada kadar serum yang dapat dicapai oleh pasien, sehingga menghambat penyebaran infeksi saat sistem kekebalan tubuh menyerang, memindahkan, dan mengeleminasi patogen.

Kedua, obat-obat bakterisidal membunuh bakteri pada kadar obat dalam serum yang dapat dicapai pasien (Harvey dan Champe, 2013).

Berdasarkan aktivitasnya, antibiotik dikelompokkan menjadi dua, yaitu:

Pertama, antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) merupakan antibiotik yang dapat menghambat atau membunuh bakteri golongan gram positif maupun negatif. Termasuk golongan ini yaitu tetrasiklin dan

derivatnya, ampicilin, kloramfenikol, sefalosporin, carbapenem dan lain-lain. Antibiotik berspektrum luas digunakan untuk mengobati penyakit infeksi yang belum teridentifikasi dengan pembiakan dan sensitifitas.

Kedua, antibiotik berspektrum sempit (*narrow spectrum*) efektif untuk melawan satu jenis organisme. Contohnya eritromisin dan penisilin yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif (Pratiwi, 2008).

Obat merupakan kebutuhan yang esensial bagi pasien, dalam terapi farmakologi farmasi bertanggungjawab memilihkan obat yang paling aman dan efektif bagi pasien. Namun pada kenyataannya untuk penggunaan antibiotik didapatkan 36,85% melebihi yang ditargetkan oleh WHO yaitu $\leq 30\%$. Penggunaan antibiotik secara tidak tepat dapat menimbulkan terjadinya peningkatan efek samping dan toksisitas antibiotika, pemborosan biaya dan tidak tercapainya manfaat klinik yang optimal dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit infeksi. Oleh karena itu, dasar penggunaan antibiotik harus tepat dan sesuai dengan penyebab timbulnya penyakit (Ihsan dkk, 2018).

Pada beberapa kasus, pasien mengalami *Adverse Drug Reaction* (ADR), yaitu reaksi yang tidak dikehendaki dan bersifat merugikan akibat respon pemakaian obat pada dosis sesuai anjuran untuk keperluan terapi, profilaksis, diagnosis, maupun untuk modifikasi fungsi fisiologis (Wulan, 2017). Diperkirakan 2-3% pasien mengalami gangguan kulit karena obat dan banyak obat-obatan yang lazim digunakan menjadi penyebab gangguan lokal maupun sistemik.

Gangguan tersebut sulit diprediksi dan tingkat keparahannya berkisar dari ringan hingga mengancam jiwa. Mekanisme patologinya bisa karena nonalergi, namun kebanyakan gangguan kulit karena obat disebabkan karena reaksi hipersensitivitas terkait imunologi. Salah satu gangguan karena ADR adalah *Stevens Johnson Syndrome*. *Stevens Johnson Syndrome* (SJS) merupakan kumpulan gejala klinis mukokutan akut

dengan gejala stomatitis berat dengan nekrosis mukosa yang luas, purpura, dan dapat disertai konjungtivitis bernanah. Pada SJS, nekrosis mukokutan yang berat dan berkepanjangan tersebut berpotensi mematikan yang penyebab terbesarnya adalah karena obat (Wulan, 2017).

Meskipun etiologi SJS masih belum diketahui secara pasti, namun sekarang diketahui obat-obatan adalah etiologi utama yang dapat terjadi pada orang dewasa atau anak-anak. Terdapat lebih dari 100 obat yang dikenal sebagai penyebab SJS. Sebuah penelitian *case control* mengevaluasi resiko SJS yang berhubungan dengan pengobatan (Zubir dan Fahila, 2017). *Stevens Johnson Syndrome* (SJS) muncul biasanya tidak lama setelah obat disuntik atau diminum, dan besarnya kerusakan yang ditimbulkan kadang tidak berhubungan langsung dengan dosis, namun sangat ditentukan oleh reaksi tubuh pasien (Fitriany dan Alratisda, 2019).

Patogenesis SJS belum jelas, disangka disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe III dan IV. Reaksi hipersensitivitas tipe III terjadi akibat terbentuknya kompleks antigen antibodi yang mikro presitipasi sehingga terjadi aktifitas sistem komplemen. Akibatnya terjadi akumulasi neutrofil yang kemudian melepaskan enzim dan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ sasaran (target organ). Hal ini terjadi sewaktu kompleks antigen antibodi yang bersirkulasi dalam darah mengendap di dalam pembuluh darah atau jaringan. Dalam hal ini, antibiotik terperangkap dalam jaringan kapilernya sehingga antigen asing dapat melekat ke jaringan menyebabkan terbentuknya kompleks antigen antibodi ditempat tersebut (Fitriany dan Alratisda, 2019).

Reaksi tipe IV terjadi akibat limfosit T yang tersensitisasi berkontak kembali dengan antigen yang sama, penelitian imunopatologis menemukan adanya CD8+ killer lymphocytes (sel NK) pada epidermis yang mengakibatkan kematian sel serta kerusakan jaringan dan CD4+ pada dermis yang mengakibatkan terjadinya proses inflamasi. Jumlah sel CD4+ ini dijumpai meninggi pada darah perifer penderita SJS (Zubir dan Fahila, 2017).

Stevens Johnson Syndrome (SJS) dipertimbangkan sebagai fase penyakit yang berbeda, dan diagnosis didasarkan pada manifestasi klinis. Gejala prodromal termasuk demam, batuk, sakit tenggorokan, dan ketidaknyamanan lainnya. Fase akut biasanya terjadi selama 8-12 hari pertama dengan penyebaran cepat kematian selaput lendir dan positif hasil untuk tanda Nicolsky (Wang dan Mei, 2017). Tanda Nikolsky adalah tanda dermatologis, yaitu pelepasan epidermis superfisial utuh oleh gaya geser, yang menunjukkan bidang pembelahan pada kulit di persimpangan dermal-epidermis. Gambaran histologis melibatkan perlekatan yang lebih tipis, lebih lemah dari lesi kulit itu sendiri ke kulit normal - yang menghasilkan pelepasan yang lebih mudah.

Insiden keseluruhan SJS diperkirakan 1-6 kasus/juta/tahun, dapat mengenai semua ras. rasio laki-laki/perempuan ialah 2:1. 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 tahun, dan 30-40 tahun. Risiko mendapat penyakit dari pasien dengan infeksi HIV>penyakit jaringan ikat>kanker. Angka kematian SJS 5–21% (Thaha, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian dari Hamzah SM di RSUD DR. Abdul Moeloek Bandar Lampung menyatakan bahwa obat yang diduga sebagai penyebab tersering berturut-turut pada kasus *Stevens Johnson Syndrome*, yaitu golongan penisilin 10 pasien (38,5%), analgetik/antipiretik 8 pasien (30,8%), karbamazepin 5 pasien (19,2%) dan 3 pasien (11,5%) tidak diketahui penyebabnya (Hamzah, 2007). Hal ini hampir sama dijumpai di berbagai pusat pendidikan di Indonesia, seperti yang dilaporkan Wartini, dkk. di Bandung dan Waworuntu LV, dkk. di Manado (Wartini, 2001., Waworuntu, 2004). Penisilin sebagai penyebab terbanyak hingga saat ini masih banyak digunakan secara luas dengan berbagai macam merek dagang serta mudah didapat dan seringkali pasien kurang memperoleh informasi tentang reaksi simpangnya (Waworuntu, 2004).

Berdasarkan hasil studi retrospektif oleh Yuli Wahyu Rahmawati, dkk. di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan jumlah keseluruhan pasien SJS selama periode 2011-2014 adalah 28 (1,8%) dari total keseluruhan pasien di Instalasi Rawat Inap Kemuning yakni 1550 pasien. Riwayat penggunaan obat antibiotik pada pasien SJS sebanyak 17 (23,8%) menempati urutan kedua yang menunjukkan sebagai salah satu etiologi SJS karena penggunaan obat. Riwayat penggunaan obat antibiotik yang digunakan meliputi: amoksisilin 6, sefadroksil 4, siprofloksasin 2, rifampisin 1, klaritromisin 1, tetrasiklin 1, tiamfenikol 1, streptomisin 1 (Rahmawati dan Indramaya, 2016). Hal ini serupa dengan hasil penelitian dari Suwarsa dkk. di RSUD Dr. Hasan Sadikin Bandung menyatakan bahwa semua kasus SJS adalah disebabkan oleh obat-obatan, salah satunya antibiotik yaitu amoksisilin (5,73%) dan rifampisin (3,18%) (Suwarsa dkk, 2016).

Diagnosis dini dengan pengenalan dini dan penghentian segera dari segala obat-obatan yang diduga menjadi penyebab sangat menentukan hasil akhir. Terapi SJS antara lain yaitu penghentian obat sedini mungkin, terapi suportif dan terapi spesifik. Secepatnya menghentikan obat yang diduga (mengeliminasi obat) akan menurunkan angka mortalitas dari 26% menjadi 5% (Rahmawati dan Indramaya, 2016).

SIMPULAN

Stevens Johnson Syndrome (SJS) merupakan kumpulan gejala klinis *mucocutaneous eruption* berupa kelainan pada kulit, mukosa dan mata dengan keadaan umum bervariasi dari ringan sampai berat yang bersifat mengancam jiwa yang penyebab terbesarnya adalah karena obat dan terjadi oleh reaksi hipersensitivitas tipe III dan IV. Terdapat lebih dari 100 obat yang dikenal sebagai penyebab SJS.

Obat golongan antibiotik memiliki peran dalam meningkatkan angka kejadian SJS. Antibiotik diduga sebagai penyebab tersering pada kasus SJS, antara lain penisilin,

amoksisilin, rifampisin, sefadroksil, dan siprofloksasin.

Diagnosis dini dengan pengenalan dini dan penghentian segera dari segala obat-obatan yang diduga menjadi penyebab sangat menentukan hasil akhir. Terapi SJS antara lain yaitu penghentian obat sedini mungkin, terapi suportif dan terapi spesifik. Secepatnya menghentikan obat yang diduga (mengeliminasi obat) akan menurunkan angka mortalitas dari 26% menjadi 5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Agusmansyah S, Sukohar A. 2016. *Pengaruh Obat Golongan Antipiretik dan Antibiotik Terhadap Peningkatan Angka Kejadian Steven-Johnson Syndrome di Rsud Dr. Abdul Moeloek Bandar Lampung*. Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
- Anwar S. 2016. *Panduan Umum Penggunaan Antimikroba*. Malang: Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (Kpra) RSUD Dr Saiful Anwar Malang.
- Dhokal GP, Pedon K, Penjor K, Gurung M, Chuki P, Jamtsho S. 2018. *National Antibiotic Guidelines*. The British Journal Of Psychiatry. 112(483): 211–12.
- Fitriana A, Endaryanto A, Hidayati AN. 2018. *Gambaran Klinis Steven Johnson Syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis Pada Pasien Anak (Clinical Presentation Of Stevens Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) in Pediatric Patient)*. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Fitriany J, Alratista F. 2019. *Stevens Johnson Syndrome*. Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Aceh, Indonesia
- Fuhrmann J. 2015. *Antibiotic Resistance: A Challenge for The 21st Century*. Society For General Microbiology. United Kingdom: Education Department, Microbiology Society.

- Gilman, A.G. 2007. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi X*. Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Edisi X, 877. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hamzah SM. 2007. *Sindrom Steven Johnson di RSUD DR. Abdul Moeloek Bandar Lampung (Januari 2001 sampai dengan Desember 2005)*. Bagian/SMF 1K Kulit dan Kelamin FK Universitas Lampung/RSUD DR. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Lampung.
- Harvey RA, Champe PC. 2013. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi Ke-4. Edited By A. Tjahyanto And C. Salim. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ihsan S, Sabarudin, Leorita M, Syukriadi ASZ, Ibrahim MH. 2018. *Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Ditinjau dari Indikator Peresepan Menurut World Health Organization (WHO) Di Seluruh Puskesmas Kota Kendari Tahun 2016*. Farmasi Universitas Halu Oleo Kendari.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2013. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Penggunaan Antibiotik Bijak dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi*. Kementerian Kesehatan RI.
- Pratiwi S. 2008. *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Erlangga.
- Rahmawati YW, Indramaya DM. 2016. *Studi Retrospektif: Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik (A Retrospective Study: Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis)*. Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo. Surabaya.
- Suwarsa, Yuwita W, Dharmadji HP, Sutedja E. 2016. *Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia from 2009–2013*. Division of Allergy-Immunology, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran - Dr. Hasan Sadikin General Hospital. Bandung.
- Thaha, MA. 2009. *Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik di RSUP MH Palembang Periode 2006-2008*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Jawa Tengah.
- Wang L, Mei XL. 2017. *Retrospective Analysis of Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in 88 Chinese Patients*. Department Dermatology, Allergy and Clinical Immunology Centre, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China.
- Wartini R, Sasmojo M, Adi S. 2001. *Tinjauan Retrospektif Pasien Stevens Johnson Syndrome Di Bagian/SMF IP*. Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Hasan Sadikin. Bandung.
- Waworuntu LV, Niode Nj, Pandaleke HEJ, Warouw WFT. 2004. *Sindroma Stevens Johnson di Bagian IP*. Kulit dan Kelamin RSUP Manado Januari 1998-Desember 2002. Manado.
- Wulan R. 2017. *Identifikasi Dugaan Penyebab dan Terapi Sindrom Steven-Johnson di Rsup Dr. Sardjito Tahun 2015*. Universitas Gadjah Mada.
- Yuningsih R. 2015. *Penanggulangan Wabah Penyakit Menular di Kabupaten Bantul Tahun 2014*. Jurnal DPR RI. 20(1): 17–30.
- Zubir Z, Fahila R. 2017. *Sindroma Stevens Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksik*. Universitas Sumatera Utara. Medan.