

Psikofarmaka sebagai Etiologi Stevens-Johnson Syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis: Tinjauan Literatur

Cokorda Bagus Jaya Lesmana¹ | Felisiana Kasman² | Lely Setyawati Kurniawan³ | I Gusti Agung Ayu Widyarini⁴

^{1,2,3}Departement Psikiatri, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

⁴Kelompok Staf Medis Jiwa, Rumah Sakit Udayana

Korespondensi: Felisiana Kasman (felisianakasman@unud.ac.id)

Receive: 20 Mei 2026 | **Accepted:** 15 Juni 2026 | **Published:** 29 Juni 2026

Abstrak — Latar Belakang: Stevens-Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi hipersensitivitas kulit yang mengancam jiwa, ditandai dengan nekrosis dan deskuamasi epidermis yang luas. Obat-obatan bertanggung jawab atas lebih dari 80% kasus SJS/TEN, dengan psikofarmaka khususnya antikonvulsan aromatik (karbamazepin, lamotrigin, fenitoin), antipsikotik atipikal tertentu (klozapin, olanzapin), dan beberapa antidepresan termasuk dalam kelompok obat berisiko tinggi. Metode: Tinjauan literatur ini disusun melalui penelusuran sistematis pada basis data PubMed, Embase, ClinicalKey, dan Google Scholar. Literatur yang dipilih mencakup artikel penelitian original, tinjauan sistematis, meta-analisis, laporan kasus, panduan klinis, dan referensi buku teks yang diterbitkan dalam kurun waktu 2018–2025. Pembahasan: Patomekanisme melibatkan interaksi kompleks antara metabolit reaktif obat, sistem Human Leukocyte Antigen (HLA), dan sel T CD8+ sitotoksik, dengan granulyisin sebagai mediator utama apoptosis keratinosit. Tinjauan literatur ini bertujuan memberikan tinjauan komprehensif mengenai psikofarmaka sebagai etiologi SJS/TEN, mencakup epidemiologi, patofisiologi, profil obat berisiko, aspek farmakogenetik, serta implikasi klinis bagi praktik psikiatri. Diskusi: Tinjauan literatur ini mengkonfirmasi bahwa psikofarmaka, terutama antikonvulsan aromatik, merupakan kontributor signifikan terhadap beban penyakit SJS/TEN secara global. Karbamazepin tetap menjadi agen tunggal yang paling sering dilaporkan dalam kasus SJS/TEN, suatu fakta yang memiliki implikasi klinis langsung bagi praktik psikiatri mengingat penggunaannya yang luas sebagai mood stabilizer pada gangguan bipolar dan beberapa kondisi psikiatri lainnya. Simpulan: Implikasi klinis bagi psikiater untuk meningkatkan keselamatan pasien mencakup: (1) seleksi obat yang mempertimbangkan profil risiko SJS/TEN; (2) implementasi skrining farmakogenetik HLA-B*15:02 sebelum inisiasi karbamazepin pada pasien Asia; (3) kepatuhan terhadap protokol titrasi dosis yang tepat untuk lamotrigin; (4) kewaspadaan klinis dan kemampuan pengenalan dini gejala prodromal SJS/TEN; (5) penghentian segera obat yang dicurigai; dan (6) tindak lanjut jangka panjang termasuk skrining dan tatalaksana komorbiditas psikiatri pasca-SJS/TEN.

Kata Kunci: Stevens-Johnson Syndrome; Toxic Epidermal Necrolysis; Psikofarmaka; Antikonvulsan; Farmakogenetik

I. Pendahuluan

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) merupakan reaksi hipersensitivitas kulit yang mengancam jiwa, ditandai dengan nekrosis dan deskuamasi epidermis yang luas. Kedua kondisi ini dianggap sebagai spektrum dari entitas penyakit yang sama, dibedakan berdasarkan luas permukaan tubuh (Body Surface Area/BSA) yang terdampak. Meskipun insidensinya tergolong jarang, mortalitas SJS/TEN tergolong tinggi dan dapat mencapai 25–35% pada kasus TEN berat.

Obat-obatan merupakan penyebab utama SJS dan TEN, bertanggung jawab atas lebih dari 80% kasus. Psikofarmaka, termasuk antikonvulsan/mood stabilizer, antipsikotik, dan antidepresan, teridentifikasi sebagai salah satu kelompok obat berisiko tinggi. Dalam konteks praktik psikiatri modern, pasien seringkali mendapatkan farmakoterapi jangka panjang dan kombinasi beberapa obat, sehingga kewaspadaan terhadap reaksi kulit berat ini menjadi aspek penting dalam tata laksana klinis.

Karbamazepin, lamotrigin, fenitoin, klozapin, dan olanzapin adalah di antara obat-obat psikiatri yang telah

terbukti secara konsisten dikaitkan dengan SJS/TEN. Mekanisme yang mendasarinya kompleks, melibatkan respons imun yang dimediasi sel T, interaksi farmakogenetik yang spesifik terutama alel HLA (Human Leukocyte Antigen), dan faktor metabolisme obat yang bervariasi antar individu.

Referat ini bertujuan memberikan tinjauan komprehensif dan mutakhir mengenai psikofarmaka sebagai etiologi SJS dan TEN, mencakup epidemiologi, patofisiologi, profil obat berisiko tinggi, farmakogenetik, serta implikasi klinis bagi praktik psikiatri.

II. Metode

Tinjauan literatur ini disusun melalui penelusuran sistematis pada basis data PubMed, Embase, ClinicalKey, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan meliputi: "Stevens-Johnson Syndrome", "Toxic Epidermal Necrolysis", "psikofarmaka", "antikonvulsan", "antipsikotik", "antidepresan", "farmakogenetik", "HLA", dan kombinasinya. Literatur yang dipilih mencakup artikel penelitian original, tinjauan sistematis, meta-analisis, laporan kasus, panduan klinis, dan referensi buku teks yang diterbitkan dalam kurun

waktu 2018–2025, dengan preferensi pada sumber primer terbaru. Seleksi literatur difokuskan pada relevansi klinis terhadap hubungan psikofarmaka dan SJS/TEN, kualitas metodologi, serta kesesuaian dengan konteks praktik psikiatri, khususnya di Asia.

III. Pembahasan

A. Definisi dan Klasifikasi SJS/TEN

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) dan Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) adalah reaksi mukokutan berat yang ditandai oleh nekrosis epidermal luas dan pelepasan kulit akibat apoptosis keratinosit yang masif. Kondisi ini pertama kali dideskripsikan oleh Albert Mason Stevens dan Frank Chambliss Johnson pada tahun 1922, sedangkan TEN dideskripsikan secara terpisah oleh Lyell pada tahun 1956. Saat ini, konsensus ilmiah menganggap SJS dan TEN sebagai spektrum kontinum dari penyakit yang sama dengan mekanisme patofisiologi serupa [1,4].

Klasifikasi SJS/TEN didasarkan pada persentase BSA yang mengalami deskuamasi atau detachment epidermal: SJS bila BSA <10%, overlap SJS-TEN bila BSA 10–30%, dan TEN bila BSA >30%. Lesi target atipikal dengan keterlibatan mukosa merupakan gambaran karakteristik yang membedakan SJS/TEN dari eritema multiforme mayor. Kriteria Bastuji-Garin yang dimodifikasi tetap menjadi acuan klasifikasi yang digunakan dalam praktik klinis maupun penelitian [4,5].

B. Epidemiologi

Insidensi SJS dan TEN secara global bervariasi, dengan estimasi 1–6 kasus per juta penduduk per tahun untuk SJS, dan 0,4–1,2 kasus per juta penduduk per tahun untuk TEN. Sebuah analisis database klaim asuransi kesehatan di Amerika Serikat antara tahun 2009–2018 menunjukkan insidensi SJS sebesar 9,2 kasus per juta orang per tahun [8].

Faktor demografis yang meningkatkan risiko meliputi: usia lanjut, jenis kelamin perempuan (rasio perempuan:laki-laki sekitar 1,5–2:1), status imunokompromi terutama HIV/AIDS dengan risiko meningkat 1000 kali lipat, serta kerentanan genetik tertentu. Mortalitas SJS berkisar 1–5%, sedangkan TEN mencapai 25–35%, dengan skor SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrosis) sebagai prediktor mortalitas terbaik [7,8].

Di Asia, insidensi SJS/TEN cenderung lebih tinggi dan berkaitan erat dengan frekuensi alel HLA tertentu yang lebih prevalent. Studi epidemiologi di Taiwan, Korea, Jepang, dan Thailand menunjukkan peran signifikan varian HLA dalam kerentanan terhadap obat-obatan spesifik, termasuk beberapa psikofarmaka yang umum diresepkan [9,15].

C. Etiologi dan Faktor Risiko

Obat-obatan merupakan penyebab utama SJS/TEN, bertanggung jawab atas >80% kasus. Sisanya berkaitan dengan infeksi terutama *Mycoplasma pneumoniae* dan Herpes Simplex Virus, keganasan, vaksinasi, dan kasus idiopatik. Obat-obatan dengan risiko SJS/TEN tertinggi secara umum meliputi: allopurinol (penyebab tersering di Asia), sulfonamid, antikonvulsan aromatik, NSAID, nevirapin, dan aminopenicillin [2,6].

Tabel 1. Daftar obat-obatan yang pernah dilaporkan sebagai etiologi SJS dan TEN [2]

No.	Golongan Obat	Nama Obat
1.	Antibiotik	Golongan sulfonamida: Trimethoprim-sulfamethoxazole. Obat lainnya: Amoksisilin/asam klavulanat, ampicilin, ciprofloxacin, levofloxacin, tetrasiklin, doksisiklin, azitromisin, eritromisin, cefixime, ceftriaxone, metronidazole, rifampisin, klindamisin, vankomisin.
2.	Antikonvulsan (AED)	Obat lama: Fenitoin, asam valproat, karbamazepin, fenobarbital. Obat baru: Lamotrigine, oxcarbazepine, zonisamide, rufinamide, clonazepam, dan levetiracetam.
3.	Benzodiazepin	Tetrazepam, klordiazepoksida, klobazam, flurazepam.
4.	Antidepresan	SSRI: Sertraline, fluoxetine. SNRI: Duloxetine. Antidepresan atipikal: Mirtazapine.
5.	Analgesik/NSAID	Ibuprofen, diklofenak, aspirin, piroksikam, naproxen, ketoprofen, parasetamol, celecoxib, etoricoxib.
6.	Inhibitor xantin oksidase	Allopurinol.
7.	Antivirus	Oseltamivir, nevirapine, efavirenz, asiklovir, adefovir, tenofovir.
8.	Antineoplastik	Docetaxel/cyclophosphamide, tegafur/gimeracil/oteracil (TS-1), brentuximab vedotin.
9.	Diuretik	Furosemide, torsemide, metolazone, spironolacton, acetazolamide.
10.	Obat lain	Sulfasalazine, mesalamin, antijamur (terbinafin), antiparasit (albendazole, ivermectin), kortikosteroid dosis tinggi.

Faktor risiko host meliputi genotip HLA tertentu, infeksi HIV aktif, keganasan hematologik, lupus eritematosus sistemik, disfungsi ginjal atau hati yang memengaruhi metabolisme obat. Faktor obat yang relevan meliputi: dosis tinggi, titrasi yang cepat khususnya untuk lamotrigine, kombinasi obat yang memengaruhi metabolisme, dan riwayat reaksi alergi sebelumnya [10,12].

D. Patogenesis

Patogenesis SJS/TEN melibatkan interaksi kompleks antara obat atau metabolitnya dengan sistem imun adaptif, yang berujung pada apoptosis masif keratinosit. Terdapat beberapa hipotesis mekanisme yang saling melengkapi: (1) hipotesis hapten-prohapten, di mana obat atau metabolit reaktifnya berikatan secara kovalen dengan protein endogen membentuk neoantigen; (2) hipotesis p-i (pharmacological interaction), di mana obat berinteraksi langsung dengan molekul MHC atau reseptor sel T secara non-kovalen; dan (3) konsep "altered peptide repertoire", di mana obat berikatan di dalam groove HLA dan mengubah presentasi peptida endogen sehingga memicu aktivasi sel T autoreaktif [4,16].

Mediator sitotoksik utama dalam SJS/TEN meliputi: granulyisin (protein sitotoksik yang disekresikan oleh sel T CD8+ dan sel NK, dianggap sebagai mediator utama apoptosis keratinosit), perforin-granzyme B, Fas-FasL (jalur apoptosis yang dimediasi reseptor kematian), serta sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , IL-6, dan IL-18. Tingkat granulyisin dalam cairan lepuh berkorelasi dengan tingkat keparahan SJS/TEN [4,16].

E. Manifestasi Klinis

SJS/TEN umumnya berkembang dalam tiga fase: fase prodromal (1–3 hari sebelum erupsi kulit), fase eruptif akut, dan fase penyembuhan. Fase prodromal ditandai gejala demam tinggi (>38,5°C), malaise, faringitis, konjungtivitis, dan nyeri kulit yang sering disalah-artikan sebagai infeksi saluran napas atas.

Fase eruptif dimulai dengan munculnya lesi target atipikal pada wajah, badan, dan ekstremitas proksimal yang berkembang menjadi bulla dan erosi luas. Tanda Nikolsky positif. Keterlibatan mukosa hampir selalu ada, mengenai membran mukosa oral, okular, genital, dan/atau esofagus. Komplikasi akut meliputi ketidakseimbangan elektrolit, sepsis (penyebab utama kematian), dan ARDS. Sekuele jangka panjang yang signifikan meliputi gangguan penglihatan, stenosis esofagus, dan gangguan psikologis berupa PTSD dan depresi [5,7].

F. Diagnosis dan Skoring

Diagnosis SJS/TEN bersifat klinis, didukung temuan histopatologi berupa nekrosis epidermal penuh-lapisan (full-thickness epidermal necrosis), apoptosis keratinosit, dan infiltrat inflamasi perivaskular minimal. Skor SCORTEN, yang terdiri dari 7 variabel independen (usia >40 tahun, keganasan, denyut jantung >120x/menit, BSA awal >10%, serum urea >10 mmol/L, glukosa serum >14 mmol/L, bikarbonat serum <20 mmol/L), merupakan prediktor mortalitas yang telah divalidasi luas. Skor SCORTEN ≥ 5 berkaitan dengan mortalitas >90% [7,8].

G. Tatalaksana

Prinsip utama tatalaksana SJS/TEN adalah: (1) penghentian segera obat penyebab yang dicurigai, terbukti menurunkan mortalitas; (2) perawatan suportif intensif menyerupai manajemen luka bakar, meliputi resusitasi cairan, perawatan luka dengan dressing non-adheren, nutrisi enteral dini, dan perawatan mata intensif; serta (3) terapi imunomodulator yang masih kontroversial. Siklosporin (3–5 mg/kgBB/hari) saat ini menunjukkan bukti manfaat paling konsisten. Transfer ke unit luka bakar direkomendasikan untuk kasus TEN luas [5,6].

H. Psikofarmaka sebagai Penyebab SJS/TEN

1. Antikonvulsan / Mood Stabilizer

Kelompok antikonvulsan aromatik (aromatic antiepileptic drugs/AED) merupakan kelompok psikofarmaka dengan risiko SJS/TEN tertinggi. Obat-obatan dalam kelompok ini (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, okskarbazepin, dan lamotrigin) berbagi struktur aromatik yang memungkinkan pembentukan metabolit epoksida reaktif yang berperan dalam sensitisasi imun [12,15].

Karbamazepin adalah obat yang paling banyak dilaporkan sebagai penyebab SJS/TEN di seluruh dunia, dengan estimasi risiko 1–6 per 10.000 pengguna baru. Asosiasi ini sangat kuat dengan alel HLA-B*15:02 (terutama pada populasi Asia Tenggara dan Cina Han) dan HLA-A*31:01 (terutama pada populasi Eropa dan Jepang). Skrining farmakogenetik HLA-B*15:02 sebelum inisiasi karbamazepin terbukti cost-effective dan berhasil mengurangi insidensi SJS/TEN di Taiwan, Thailand, dan beberapa negara Asia lainnya [14,15].

Lamotrigin memiliki risiko SJS/TEN yang signifikan terutama pada fase titrasi awal, dengan insidensi diestimasi 0,8–1 per 1.000 orang-tahun. Ko-administrasi dengan asam valproat, yang menghambat glukuronidasi lamotrigin oleh UGT1A4, melipatgandakan risiko reaksi kulit berat. Protokol titrasi lambat terbukti mengurangi insiden secara bermakna [10,13]. Fenitoin dan fenobarbital juga merupakan agen berisiko tinggi melalui mekanisme serupa. Asam valproat sendiri memiliki risiko SJS/TEN yang jauh lebih rendah dibanding antikonvulsan aromatik [4,12].

2. Antipsikotik

Antipsikotik, terutama antipsikotik generasi kedua, telah dilaporkan sebagai penyebab SJS/TEN meskipun insidensinya lebih rendah dibandingkan antikonvulsan aromatik. Klozapin merupakan antipsikotik yang paling sering dikaitkan dengan reaksi kulit berat, konsisten dengan profil efek samping imunologisnya. Metabolisme klozapin oleh CYP1A2 dan CYP3A4 menghasilkan metabolit reaktif

(klozapin N-oksida dan nitrenium ion) yang bersifat imunotoksik [6,14].

Olanzapin dikaitkan dengan beberapa kasus SJS; sebuah studi kohort berbasis database klaim asuransi di Korea menemukan peningkatan risiko SJS/TEN yang bermakna pada pengguna olanzapin (adjusted OR 2,47; 95% CI 1,18–5,18) [9]. Analisis VigiBase WHO menemukan sinyal farmakovigilans yang signifikan untuk quetiapine terhadap SJS, dengan mekanisme yang diduga melibatkan hipersensitivitas tipe IV dan sitotoksitas dimediasi sel T [3,14].

3. Antidepresan

Antidepresan secara keseluruhan memiliki risiko SJS/TEN lebih rendah dibandingkan antikonvulsan. SSRI merupakan kelompok antidepresan yang paling sering digunakan saat ini, dan beberapa anggotanya terutama fluoksetin dan sertraline telah dikaitkan dengan kasus SJS. Analisis data FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) periode 2004–2020 mengidentifikasi sinyal farmakovigilans untuk beberapa SSRI, dengan fluoksetin menunjukkan Proportional Reporting Ratio (PRR) yang meningkat [11]. Mirtazapin, duloksetin, venlafaksin, serta antidepresan trisiklik (amitriptilin, imipramin) juga tercatat dalam beberapa laporan kasus.

4. Ansiolitik dan Hipnotik-Sedatif

Benzodiazepin memiliki profil risiko SJS/TEN yang relatif rendah. Barbiturat (fenobarbital), yang kini lebih banyak digunakan sebagai antikonvulsan, memiliki risiko SJS/TEN yang jauh lebih tinggi dibanding benzodiazepin dan termasuk dalam kelompok antikonvulsan aromatik berisiko tinggi. Z-drugs (zolpidem, zopiklon, zaleplon) memiliki data farmakovigilans yang sangat terbatas terkait SJS/TEN [5,10].

I. Mekanisme Molekuler

Antikonvulsan aromatik dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (terutama CYP3A4, CYP2C9, dan CYP2C19) menjadi metabolit reaktif, terutama arenoksida (arene oxides) atau quinone imines. Metabolit-metabolit ini berpotensi berikatan secara kovalen dengan protein intraseluler dan protein membran sel, membentuk neoantigen yang memicu respons imun adaptif [12,16].

Sel T CD8⁺ sitotoksik yang teraktivasi melepaskan granulyisin dalam jumlah besar ke dalam blister fluid dan sirkulasi. Granulyisin bekerja dengan membentuk pori di membran sel target, menyebabkan influx ion kalsium dan memicu apoptosis. Selain granulyisin, perforin-granzyme B, TNF- α , dan Fas-FasL berkontribusi pada kaskade apoptosis keratinosit secara sinergistik. Variasi genetik dalam enzim CYP450 (polimorfisme CYP2C9, CYP2C19) dapat memengaruhi akumulasi metabolit reaktif dan berkontribusi pada variabilitas risiko antar individu [12,16].

J. Farmakogenetik dan Predisposisi Genetik

Asosiasi HLA-obat yang paling kuat saat ini adalah HLA-B*15:02 dengan karbamazepin (risiko relatif >1000 pada populasi Han-Cina dan Thailand) dan HLA-A*31:01 dengan karbamazepin (risiko relatif 6–25 pada populasi Eropa dan Jepang). Distribusi alel HLA bervariasi secara signifikan antar populasi etnis. Frekuensi HLA-B*15:02 pada populasi Asia Tenggara (termasuk Indonesia) berkisar 6–10%, jauh lebih tinggi dibandingkan populasi Eropa (<1%), menjelaskan tingginya insidensi SJS/TEN akibat karbamazepin di

Asia[14,15].

Selain HLA, polimorfisme pada gen yang mengkode enzim metabolisme obat juga berkontribusi. CYP2C9*3 dikaitkan dengan peningkatan risiko SJS pada pengguna fenitoin dan lamotrigin melalui akumulasi metabolit reaktif. Variasi pada UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 dapat memengaruhi kadar plasma lamotrigin dan risiko toksisitas [12]. FDA sejak 2007 merekomendasikan skrining HLA-B*15:02 sebelum inisiasi karbamazepin pada pasien keturunan Asia. Taiwan, Hong Kong, dan Thailand telah mengimplementasikan program skrining nasional dengan hasil yang sangat menjanjikan [17,18,19].

K. Implikasi Klinis untuk Praktik Psikiatri

Dalam hal seleksi obat dan strategi pencegahan, psikiater harus mempertimbangkan profil risiko SJS/TEN saat memilih agen terapi. Skrining HLA-B*15:02 sangat direkomendasikan sebelum inisiasi karbamazepin pada pasien keturunan Asia. Asam valproat dan lithium merupakan mood stabilizer dengan risiko SJS/TEN yang lebih rendah [10,11].

Protokol titrasi yang tepat sangat penting untuk lamotrigin, dimulai dari 25 mg setiap hari selama 2 minggu, kemudian 50 mg setiap hari selama 2 minggu, dengan peningkatan bertahap. Bila dikombinasi dengan asam valproat, dosis harus dikurangi setengahnya dan titrasi dilakukan lebih lambat. Edukasi pasien tentang gejala prodromal SJS/TEN merupakan komponen penting konseling pra-terapi [10,11].

Kewaspadaan klinis dan kemampuan pengenalan dini SJS/TEN merupakan kompetensi esensial bagi psikiater. Gejala prodromal seperti demam, rasa terbakar pada mata, nyeri kulit, faringitis, dan lesi mukosa pada pasien yang baru memulai psikofarmaka harus segera diinvestigasi. Penghentian obat yang dicurigai harus dilakukan segera tanpa menunggu konfirmasi diagnosis definitif, mengingat penghentian dini terbukti mengurangi mortalitas [5,7].

Aspek rehabilitasi psikiatri pasca-SJS/TEN juga perlu mendapat perhatian. Pasien yang bertahan berisiko tinggi mengalami PTSD, depresi, dan kecemasan. Informasi tentang obat kausal harus didokumentasikan secara permanen dalam rekam medis, dengan rekomendasi untuk menghindari seumur hidup tidak hanya obat spesifik penyebab, tetapi juga obat-obatan yang berpotensi cross-reactive [9,11].

Tabel 2. Kelompok psikofarmaka utama, estimasi risiko relatif SJS/TEN, asosiasi HLA yang relevan, dan rekomendasi klinis

Obat	Risiko Relatif SJS/TEN	Asosiasi HLA	Populasi Risiko Tinggi	Rekomendasi Klinis
Karbamazepin	Sangat Tinggi (1-6/10.000)	HLA-B*15:02 (Asia), HLA-A*31:01 (Eropa/Jepang)	Asia Tenggara, Han-Cina, Korea	Skrining HLA-B*15:02 wajib pada pasien Asia sebelum inisiasi
Lamotrigin	Tinggi (0,8-1/1.000)	HLA-B*15:02 (parsial)	Anak-anak, ko-administrasi asam valproat	Titirasi dosis sangat lambat; kurangi dosis 50% bila dikombinasi asam valproat
Fenitoin	Tinggi	HLA-B*15:02 (Asia), CYP2C9*3	Asia, poor metabolizer CYP2C9	Hindari pada pasien positif; pertimbangkan genotyping CYP2C9
Klozapin	Sedang	Data terbatas	Tidak spesifik etnis teridentifikasi	Monitor ketat; hentikan segera bila ada tanda prodromal
Olanzapin	Rendah-Sedang	Data terbatas	Tidak teridentifikasi spesifik	Kewaspadaan dalam 8 minggu pertama terapi
SSRI (mis. Fluoksetin)	Rendah	Tidak ada	Tidak spesifik	Kewaspadaan klinis rutin; hentikan bila ada erupsi pada fase awal
Asam Valproat	Rendah (monoterapi)	Tidak ada	Risiko meningkat bila dikombinasi lamotrigin	Aman relatif; waspada interaksi dengan lamotrigin

IV. Diskusi

Tinjauan literatur ini mengkonfirmasi bahwa psikofarmaka, terutama antikonvulsan aromatik, merupakan kontributor signifikan terhadap beban penyakit SJS/TEN secara global. Karbamazepin tetap menjadi agen tunggal yang paling sering dilaporkan dalam kasus SJS/TEN, suatu fakta yang memiliki implikasi klinis langsung bagi praktik psikiatri mengingat penggunaannya yang luas sebagai mood stabilizer pada gangguan bipolar dan beberapa kondisi psikiatri lainnya.

Temuan farmakogenetik yang menghubungkan HLA-B*15:02 dengan karbamazepin-induced SJS/TEN memberikan peluang unik untuk pencegahan primer yang tidak tersedia untuk sebagian besar reaksi obat yang merugikan. Keberhasilan program skrining nasional di Taiwan dan Thailand menunjukkan bahwa implementasi skrining farmakogenetik pra-terapi adalah layak secara klinis dan cost-effective. Indonesia, sebagai negara dengan prevalensi HLA-B*15:02 yang relevan pada populasinya, perlu mendorong kebijakan serupa, khususnya sebelum inisiasi karbamazepin.

Tingginya penggunaan antipsikotik atipikal dalam psikiatri kontemporer juga menjadi perhatian tersendiri. Meskipun risiko SJS/TEN dari kelompok ini lebih rendah dibandingkan antikonvulsan aromatik, laporan yang terus bertambah terkait klozapin dan olanzapin, serta sinyal farmakovigilans untuk quetiapine, menuntut kewaspadaan klinis yang lebih tinggi, terutama dalam 8 minggu pertama terapi.

Keterbatasan tinjauan ini meliputi sulitnya atribusi kausal pada kasus polifarmasi yang umum terjadi dalam praktik psikiatri, terbatasnya data farmakogenetik spesifik populasi Indonesia, dan minimnya uji klinis acak terkontrol pada subyek psikiatri karena pertimbangan etis. Penelitian lanjutan mengenai distribusi alel HLA pada populasi Indonesia yang beragam secara genetik dan pengaruhnya terhadap risiko SJS/TEN akibat psikofarmaka sangat diperlukan.

V. Kesimpulan

SJS dan TEN merupakan reaksi hipersensitivitas kulit berat yang mengancam jiwa dengan obat-obatan sebagai penyebab utama pada >80% kasus. Psikofarmaka, khususnya antikonvulsan aromatik seperti karbamazepin, lamotrigin, dan fenitoin, termasuk dalam kelompok obat dengan risiko SJS/TEN tertinggi. Antipsikotik atipikal tertentu (terutama klozapin dan olanzapin) dan beberapa antidepresan juga membawa risiko yang perlu diwaspadai.

Patomekanisme SJS/TEN akibat psikofarmaka melibatkan interaksi kompleks antara metabolit reaktif obat, sistem HLA, dan sel T CD8+ sitotoksik, dengan granulyisin sebagai mediator utama apoptosis keratinosit. Farmakogenetik mengidentifikasi asosiasi kuat antara genotip HLA-B*15:02 dan karbamazepin pada populasi Asia, membuka peluang pencegahan bermakna melalui skrining pra-terapi.

Implikasi klinis bagi psikiater mencakup: (1) seleksi obat yang mempertimbangkan profil risiko SJS/TEN; (2) implementasi skrining farmakogenetik HLA-B*15:02 sebelum inisiasi karbamazepin pada pasien Asia; (3) kepatuhan terhadap protokol titrasi dosis yang tepat untuk lamotrigin; (4) kewaspadaan klinis dan kemampuan pengenalan dini gejala prodromal SJS/TEN; (5) penghentian segera obat yang dicurigai; dan (6) tindak lanjut jangka panjang termasuk skrining dan tatalaksana komorbiditas psikiatri pasca-SJS/TEN.

Integrasi prinsip farmakogenetik ke dalam praktik psikiatri sehari-hari merupakan langkah krusial menuju farmakologi presisi yang meningkatkan keselamatan pasien.

Ucapan Terima Kasih

Dibawakan pada Pertemuan Ilmiah Bagian Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar, Mei 2026 dengan Pembimbing Prof. Dr. Cokorda Bagus Jaya Lesmana, dr., Sp.K.J., Subsp.K.(K), MARS. Penguji: Dr. Lely Setyawati Kurniawan, dr., Sp.K.J., Subsp.F.(K), M.H.Kes dan I Gusti Agung Ayu Widyarini, dr., Sp.K.J.

Referensi

- [1] Mathonie M, Claudia G, Wisan AB. Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) overlap with transaminitis in an Asian female: a case report. *Intisari Sains Medis*. 2023;14(2):612–615.
- [2] Abulatan IT, Ben-David SG, Morales-Colon LA, Beason E, Fakoya AO. A compilation of drug etiologies of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Cureus*. 2023;15(11):e48728. doi:10.7759/cureus.48728.
- [3] Gedik MS, Akben S, Mangir L. A rare case of severe cutaneous reaction associated with high-dose quetiapine in the emergency department. *Eurasian Journal of Toxicology*. 2025;7(2):37–39. doi:10.51262/ejtox.1713667.
- [4] Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Journal of Dermatology*. 2021;48(6):715–735. doi:10.1111/1346-8138.15859.
- [5] Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2017. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(6):1195–1223.
- [6] Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*. 2022;399(10318):3–17. doi:10.1016/S0140-6736(21)02136-7.
- [7] Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chemical Immunology and Allergy*. 2022;97:149–166. doi:10.1159/000543291.
- [8] Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1706–1717.
- [9] Kim DH, Gu A, Kim T, et al. Incidence and risk of severe cutaneous adverse drug reactions associated with the use of psychotropic drugs in South Korea. *Psychiatry Investigation*. 2022;19(3):179–188. doi:10.30773/pi.2021.0387.
- [10] Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical pattern, diagnosis, etiology, and therapeutic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):420. doi:10.1186/s13023-021-02037-7.
- [11] Nguyen DV, Vidal C, Schaefer P, et al. Antidepressants and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: pharmacovigilance analysis in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Drug Safety*. 2022;45(6):617–629.
- [12] Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(4):1054–1067.
- [13] Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of lamotrigine: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):434–444.
- [14] Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lieb K, Caudle KE. Association of adverse drug reactions with antipsychotics: A pharmacovigilance analysis of the WHO global individual case safety reports database, VigiBase. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;49:23–38.
- [15] Tangamornsuksan W, Chaikunapruk N, Somkruea R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1113–1118.
- [16] Watanabe H, Watanabe T, Nakayama M, et al. Molecular mechanisms of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An update and possible therapeutic approaches. *Front Med*. 2022;9:894360.
- [17] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: Carbamazepine and HLA-B*1502 genotype. U.S. Department of Health and Human Services; 2022.
- [18] European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Carbamazepine – HLA-B*1502 testing. EMA/CHMP/SWP/453181/2023.
- [19] Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). CPIC guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine. 2022. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-carbamazepine-and-hla/>.