



ISSN 1693 - 3079

SUSUNAN REDAKSI

Penanggung Jawab

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Univ. Prof. Dr. Moestopo (Beragama)

Pimpinan Redaksi

Komang Krisna Dewi, drg., M.Pd

Sekretaris

Poetry Oktanauli, drg., M.Si

Bendahara

Pinka Taher, drg., M. Biomed

Redaksi Pelaksana

Irsan Ibrahim, drg., M.Si
Ferry Jaya, drg., M.Si
Sandy Pamadya, drg

Editor

Pricillia Priska Sianita, drg., M. Kes, Sp.Ort
Sinta Deviyanti, drg., M. Biomed
Yulia Rachma Wijayanti, drg., Sp.Perio
Dr. Sari Dewiyanti, drg., Sp.KG
Evie Lamtiur Pakpahan, drg., Sp.Ort
Ika Ratna Maulani, drg., Sp.BM
Fransiska Nuning, drg., Sp.Pro
Yufitri Mayasari, drg., M.Kes
Rini Triani, drg., Sp.KGA
Herlia Nur Istindiah, drg., M. Si, Sp.Ort
Mirza Aryanto, drg., Sp.KG

Konsulen

Prof. Dr. Hadi Sunartyo, drg., MSc, Sp. PM
Prof. Dr. Budiharto, drg., SKM
Prof. Dr. Narlan, drg., Sp.KG
Dr. Ananta Rurri, drg., Sp.PM

Promosi

Lisbeth Aswan, drg
Retno Damayanti, drg., M.Kes

Teknologi Informasi

Kristanto Sempurno, drg

Alamat Redaksi

JITEKGI
Fakultas Kedokteran Gigi
Univ. Prof. Dr. Moestopo (B)
Jl. Bintaro Permai Raya No. 3
Telp 021-7388 5254
ext. 302 (Komang)
ext. 202 (Poetry, Pinka)
E-mail : jitekgimoestopo@yahoo.com



Fakultas Kedokteran Gigi
Univ. Prof. DR. Moestopo (B)

Jurnal ilmiah dan teknologi kedokteran gigi

Vol. 11 - No. 1 - Mei 2014



DAFTAR ISI

Variasi Anatomis Nervus Alveolaris Inferior Intramandibular (Kajian Pustaka)	1	✓
Andy Hidayat		
Pengaruh Faktor Genetik Dan Mekanisme Immunopatologik Terhadap Perkembangan Penyakit <i>Steven-Johnson Syndrome</i> (Kajian Pustaka)	4	✓
Sinta Deviyanti, Widyani Trista Putri		
Seleksi Kasus Dalam Perawatan Endodontik	8	✓
Sari Dewiyani		
Tinjauan Umum Manajemen Dental Penderita Glomerulonefritis	13	✓
Retno Damayanti		
Teraan Gigitan Dalam Kedokteran Gigi Modern (Kajian Pustaka)	20	✓
Pricillia Priska Sianita		
Evaluasi Status Periodontal Pada Vegetarian Dan Non-Vegetarian	24	
(Studi Pada Peserta Pusdiklat Buddhis Maitreyawira Jakarta)		
Rahmi Hermanda Putri, Maria Shisze Francia, Robert Lessang, Yulianti Kemal Yuniarti Soeroso, Fatimah Maria Tadjoeidin		
Tingkat Nyeri Pada Penggunaan Alat Ortodonti Lepas Rahang Bawah	30	✓
Evie Lamtiur Pakapahan, Veny A.G		
Tingkat Nyeri Pada Penggunaan Alat Ortodonti Lepas Rahang Atas	34	✓
Evie Lamtiur Pakpahan, Adhika Muty Asfia		

PENGARUH FAKTOR GENETIK DAN MEKANISME IMUNOPATOLOGIK TERHADAP PERKEMBANGAN PENYAKIT *STEVEN-JOHNSON SYNDROME* (Kajian Pustaka)

Sinta Deviyanti*, Widyani Trista Putri**

* Staf Pengajar Bagian Biologi FKG UPDM (B)

**Mahasiswi Program Profesi FKG UPDM (B)

ABSTRAK

Steven-Johnson Syndrome (SJS) adalah suatu reaksi hipersensitivitas sebagai sindrom gangguan imunitas tubuh pada kulit dan membran mukosa terutama mukosa rongga mulut, alat kelamin dan mata). Beberapa faktor berkontribusi sebagai etiologi SJS, namun reaksi alergi atau hipersensitivitas terhadap obat merupakan faktor etiologi terpenting dari SJS. Gejala awal dari SJS biasanya dimulai dengan demam, nyeri tenggorokan, rasa tidak enak badan, diikuti oleh timbulnya makula yang berkembang cepat dan serentak membentuk lepuhan disertai keterlibatan mukosa dengan pengelupasan kulit tubuh yang terkena kurang dari 10%. Meskipun insidennya rendah, komplikasi dari SJS dapat menyebabkan kematian dengan tingkat kematian 10-40% atau cacat pada individu yang awalnya sehat. Pemeriksaan histopatologi secara bermakna menunjukkan gambaran pemisahan (pengelupasan) epidermis dari dermis dalam jumlah besar yang diinduksi oleh apoptosis keratinosit secara luas pada SJS. Penelitian terbaru membuktikan bahwa mediator-mediator imun terutama *granulysin* serta faktor genetik berkaitan dengan alel *Human Leucocyte Antigen* (HLA) spesifik yang membentuk kompleks dengan obat, mampu menginisiasi respon imun sitotoksik yang berperan penting terhadap perkembangan SJS. *Granulysin* sebagai suatu protein sitotoksik yang dihasilkan oleh limfosit T sitotoksik (CTLs) dan sel pembunuh alami (NK) secara nyata “menyalakan” (menginduksi) apoptosis keratinosit secara luas pada penderita SJS. Makalah ini bertujuan memberikan pemahaman lebih rinci tentang pengaruh faktor genetik dan mekanisme imunopatologik yang berkontribusi dan terlibat pada perkembangan penyakit SJS.

Kata kunci : *Steven-Johnson Syndrome* (SJS), reaksi hipersensitivitas, apoptosis keratinosit, *granulysin*.

ABSTRACT

Steven-Johnson Syndrome (SJS) is a hypersensitivity reactions that have been considered as an immune disorder which affect the skin, mucosa membrane (mainly oral mucosa, genitalia and the eyes). Some factor contribute as the etiologic of SJS but drug allergic or hypersensitivity reactions are the most important etiologic factor. Early symptom of the SJS usually start with fever, sore throat, malaise, following by rapidly developing blistering exanthema of macules accompanied mucosal involvement with less than 10% of skin detachment. Although having a low incidence, complication of SJS can result in death with presenting 10-40% mortality rate or disability in previous healthy people. The histopathology finding show that the significant feature of large portion epidermis separation from dermis is induced by massive keratinocyte apoptosis in SJS. Recent studies further revealed that immune mediators mainly *granulysin* and genetic factor association with *Human Leucocyte Antigen* (HLA) specific alleles that have complex form with drugs, initiated cytotoxic immune response were important for the development of SJS. *Granulysin*, a cytotoxic protein produce by cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and Natural Killer (NK) cells, is one actually “turn on” the extensive apoptosis in keratinocytes of the SJS patient. This article aims to give us a better understanding of the genetic factor and immunopathologic mechanism which contribute and involvement for the development of SJS.

Key words : *Steven-Johnson Syndrome* (SJS), hypersensitivity reaction, keratinocyte apoptosis, *granulysin*

PENDAHULUAN

S *teven-Johnson Syndrome* (SJS) adalah suatu reaksi hipersensitivitas sebagai sindrom gangguan imunitas tubuh pada kulit dan membran mukosa (terutama mukosa rongga mulut alat

kelamin serta mata). Keadaan umum dari penderita SJS dapat bervariasi dari ringan hingga parah tergantung pada luas kerusakan permukaan tubuh yang terlibat. Beberapa faktor dianggap berkontribusi sebagai etiologi SJS, namun reaksi hipersensitivitas atau alergi obat dan

metabolitnya merupakan faktor etiologi terpenting dari SJS.^{1,2,3,4}

Beberapa hal yang masih menjadi kendala pada penyakit SJS ini antara lain adalah sulit diprediksi (sebagai suatu reaksi hipersensitivitas) dan memiliki gejala awal yang tidak spesifik. Perkembangan penyakit SJS pada derajat yang lebih parah dapat menyebabkan apoptosis dari keratinosit pada kulit hingga terkelupasnya lapisan epidermis yang berdampak buruk pada psikologi penderitanya serta beresiko fatal menyebabkan kematian. Keterlibatan faktor genetik dalam hal ini berkaitan dengan alel-alel *Human Leucocyte Antigen* (HLA) spesifik yang diduga menginisiasi respon imun pada penderita SJS serta mekanisme imunopatologik yang berperan pada terjadinya apoptosis (kematian sel secara terprogram) dari keratinosit dan perkembangan penyakit SJS hingga kini masih belum banyak dipahami dan masih terus diteliti.^{1,2}

Tujuan penulisan makalah ini adalah memberi informasi dan mengkaji lebih rinci tentang pengaruh faktor genetik yang menginisiasi respon imun pada penderita penyakit SJS serta mekanisme imunopatologik yang berkontribusi dan berpengaruh pada perkembangan penyakit SJS. Manfaat penulisan makalah ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dasar dan membantu pembaca terutama praktisi di bidang kedokteran umum maupun kedokteran gigi untuk memahami keterlibatan faktor genetik yang menginisiasi respon imun pada penderita SJS serta mekanisme imunopatologik yang berpengaruh pada perkembangan penyakit SJS sehingga dapat lebih waspada dan cermat dalam memilih jenis obat (yang terbukti mampu berikatan dengan alel HLA spesifik) selama atau setelah melakukan tindakan perawatan medis. Pengetahuan dasar tersebut juga diharapkan dapat dimanfaatkan untuk pengembangan diagnosa dini dan terapi yang lebih efektif terhadap penyakit SJS.

KAJIAN PUSTAKA

Definisi, Insiden dan Tingkat Kematian pada Penyakit *Steven-Johnson Syndrome*

Steven-Johnson Syndrome (SJS) adalah suatu reaksi hipersensitivitas sebagai sindrom gangguan imunitas tubuh yang mengenai daerah kulit dan membran mukosa tubuh (terutama mukosa rongga mulut, alat kelamin serta mata). Keadaan umum dari penderita SJS dapat bervariasi dari ringan hingga parah tergantung pada luas kerusakan permukaan tubuh yang terlibat. Penyakit SJS sebagai suatu reaksi *mucocutaneous* bersifat akut yang dapat mengancam jiwa penderitanya. Penyakit ini ditandai dengan nekrosis yang ekstensif dan terlepasnya lapisan epidermis kulit. Insiden penyakit SJS secara umum diperkirakan mencapai satu sampai enam kasus tiap juta orang dalam setahun. Tingkat kematian yang diakibatkan oleh penyakit SJS ini berkisar antara 10-40%.^{1,2,3,4} Hilangnya epitel permukaan luar tubuh pada penderita SJS merupakan faktor predisposisi

terhadap infeksi bakteri dan jamur yang menjadi penyebab utama kematian. Sepsis merupakan komplikasi utama yang menyebabkan kematian pada penderita SJS.²

Etiologi Penyakit *Steven-Johnson Syndrome*

Etiologi utama penyakit SJS adalah hipersensitivitas atau alergi terhadap obat dan metabolitnya (>50%). Faktor etiologi SJS lainnya meliputi agen infeksi, vaksinasi, penyakit *graft versus host*, neoplasma dan agen fisik (radiasi). Obat-obatan yang beresiko tinggi memicu SJS antara lain *antibacterial sulfonamide, aromatic anticonvulsants, allopurinol, oxicam nonsteroid anti inflammatory drugs, lamotrigine dan nevirapine*.^{2,3,4} Resiko alergi terhadap obat-obatan tersebut pada penderita SJS, dapat terlihat pertama kali setelah penggunaan obat selama 8 minggu (umumnya 4 sampai 30 hari setelah paparan obat)². Beberapa agen infeksi yang beresiko memicu timbulnya penyakit SJS misalnya virus herpes simplek (HSV), bakteri *Streptococcus* pada infeksi saluran pernafasan dan bakteri *Mycoplasma pneumoniae*.^{2,3,5}

Selain beberapa faktor etiologi tersebut, faktor genetik juga dianggap sebagai salah satu faktor yang berperan penting sebagai etiologi SJS. Terdapat kaitan erat yang telah diamati antara kerentanan genetik individu dengan jenis *Human Leucocyte Antigen* (HLA) spesifik pada beberapa populasi penduduk dunia (etnis) yang diinduksi oleh obat tertentu (misalnya *carbamazepine* dan *allopurinol*) terhadap timbulnya penyakit SJS.^{1,2}

Diagnosis Penyakit *Steven-Johnson Syndrome*

Diagnosis terhadap penyakit SJS ditegakkan berdasarkan beberapa hal yaitu manifestasi klinis sistemik, manifestasi klinis rongga mulut dan pemeriksaan histopatologis.^{2,4,6} Manifestasi klinis sistemik yang dikenal sebagai trias kelainan pada SJS dapat berupa kelainan kulit, membran mukosa (selaput lendir) dan mata. Gejala prodromal yang tidak spesifik berupa demam, nyeri tenggorokan, rasa tidak enak badan pusing, mual, pilek dan nyeri otot dapat terjadi selama 1-3 hari sebelum pemunculan lesi *mucocutaneous* (lesi kulit dan mukosa).^{2,4}

Kelainan atau lesi kulit yang awalnya terdistribusi simetris pada wajah, tubuh bagian atas dan tungkai daerah proksimal, terdiri dari makula eritema, vesikel dan bula. Vesikel dan bula kemudian akan memecah sehingga terjadi lepuhan atau erosi yang luas. Disamping itu dapat juga terjadi purpura. Bagian *distal* dari lengan dan kaki biasanya tidak terkena, namun ruam dapat menyebar dengan cepat ke bagian tubuh lainnya dalam waktu beberapa hari atau bahkan beberapa jam.^{2,4}

Kelainan atau lesi pada membran mukosa terjadi pada 90% kasus penderita SJS. Pada tahap awal dapat berupa lesi kemerahan yang berlanjut menjadi vesikel, bula, erosi, ekskoriasi dan krusta berwarna hitam (gambar 1). Umumnya terjadi di rongga mulut (100%), lubang alat kelamin (50%), lubang hidung (8%) dan

lubang anus (4%).^{2,4}

Kelainan atau lesi pada mata yang hampir dialami oleh 80% penderita SJS, terutama adalah lesi konjungtivitis dengan manifestasi utama hiperemi, fotofobia, erosi dan lakrimasi. Bulu mata juga dapat terlepas. Selain itu dapat juga berupa konjungtivitis purulen, perdarahan, simblefaron, ulkus kornea dan iritis.^{2,4,6}

Manifestasi klinis di mukosa rongga mulut dan batas tepi bibir pada penderita SJS dapat berupa erosi *hemorrhagic* yang nyeri dilapisi *pseudomembrane* putih keabu-abuan serta krusta hitam yang tebal. *Angular chilitis* dapat juga terjadi di sudut bibir. Gusi dapat membengkak, sakit, sensitif serta mudah berdarah saat menyikat gigi. Lesi di mukosa mulut dapat pula terjadi di faring, saluran pernafasan atas dan *oesophagus*. Stomatitis dapat menyebabkan pasien sukar menelan dan *pseudomembrane* di faring dapat menyebabkan penderita SJS sulit bernafas.^{3,4,6}



GAMBAR 1. Manifestasi SJS pada kulit dan mukosa membran⁷

Pemeriksaan histopatologis pada penderita SJS akan memperlihatkan gambaran apoptosis keratinosit dan pengelupasan lapisan epidermis kulit serta infiltrat sel mononuklear (terutama limfosit dan makrofag) di lapisan dermis kulit. Juga tampak adanya sel T sitotoksik diantara populasi sel Limfosit T sebagai petunjuk adanya reaksi imunologi yang diperantarai oleh sel.²

Pengaruh Faktor Genetik yang Menginisiasi Respon Imun pada Penyakit Steven Johnson Syndrome

Beberapa penelitian pada etnis atau populasi penduduk dunia telah menunjukkan adanya hubungan erat antara faktor genetik yang melibatkan alel-alel HLA (*Human Leucocyte Antigen*) spesifik dengan penyakit SJS. Keterlibatan HLA spesifik yang membentuk suatu kompleks dengan obat atau metabolit yang dipresentasikan sebagai suatu antigen, diduga mampu menginisiasi respon imun sitotoksik pada penderita SJS melalui aktivasi sel Limfosit T sitotoksik atau *CD8+ cytotoxic T-cell* (CTLs) setelah dikenali oleh *T cell receptor* (TCR) dari *CD8+ cytotoxic T-cell* (CTLs) di kulit. Aktivasi CTLs tersebut nantinya akan memicu apoptosis keratinosit pada kulit penderita SJS.²

Penelitian Chung WH *et al*, telah menunjukkan adanya hubungan erat (prevalensi 100%) antara individu yang secara genetik memiliki alel HLA-B* 1502 dengan reaksi hipersensitivitas terhadap obat *carbamazepine*

sebagai obat anti epilepsi pada populasi etnis Cina yang menginduksi penyakit SJS⁷. Hal serupa juga telah berhasil dibuktikan pada penelitian Lochareonkul *et al* pada populasi penduduk di Thailand.⁹

Penelitian Hung SI *et al* menunjukkan bahwa Alel HLA-B* 5801 dianggap dapat menjadi penanda genetik untuk penyakit SJS yang dipicu oleh hipersensitivitas terhadap obat *allupurinol* (prevalensi 100%) sebagai obat penurun kadar asam urat pada populasi di Taiwan.¹⁰ Variasi alel HLA spesifik lainnya yaitu Alel HLA-B* 5901 diyakini sebagai penanda genetik untuk penyakit SJS yang diinduksi oleh obat *carbamazepine* pada etnis Jepang sebagaimana yang dilaporkan dari hasil penelitian Ikeda *et al*¹¹. Alel HLA-B*5701 selanjutnya telah terbukti dari hasil penelitian Mallal *et al*, dapat menjadi penanda genetik untuk penyakit SJS yang diinduksi oleh hipersensitivitas terhadap *abacavir* sebagai obat anti retrovirus pada etnis Kaukasia dengan prevalensi sebesar 100%.¹²

Mekanisme Immunopatologik yang Berpengaruh terhadap Perkembangan Penyakit Steven-Johnson Syndrome

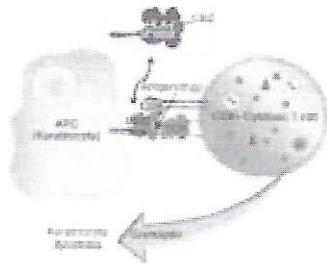
Meskipun proses molekular dan selular dari mekanisme immunopatologik penyakit SJS belum sepenuhnya dipahami hingga saat ini, berbagai penelitian yang telah dilakukan, dianggap dapat memberi beberapa petunjuk penting. Pola imunologi dari lesi awal yang terjadi pada kasus penderita SJS diyakini para ilmuwan sebagai suatu reaksi sitotoksik terhadap keratinosit di kulit yang menimbulkan apoptosis secara luas.²

Reaksi sitotoksik sebagai salah satu jenis reaksi hipersensitivitas yang merupakan suatu respon atau reaksi imun tubuh bersifat patologis pada penderita SJS yang dipicu terutama oleh senyawa obat dan metabolitnya dalam hal ini bertindak sebagai antigen^{1,13}. Reaksi hipersensitivitas diartikan sebagai peningkatan reaktivitas atau sensitivitas terhadap paparan antigen yang pernah dikenal sebelumnya.¹³

Penelitian-penelitian immunopatologik pada lesi bula penderita SJS telah menunjukkan keberadaan *CD8+ cytotoxic T-cell* (CTLs) atau limfosit T sitotoksik serta beberapa sel yang mirip dengan sel pembunuh alami atau sel *Natural Killer* (NK) di lapisan epidermis dan dermis kulit selama fase awal penyakit SJS. Pada fase lanjut dari penyakit SJS, ditemukan keberadaan sel monosit.²

Penelitian terbaru Chung WH dan Hung SI tahun 2010, telah berhasil menjelaskan suatu model mekanisme immunopatologik dari apoptosis keratinosit yang terjadi di kulit penderita SJS. Mekanisme ini diinduksi oleh jalinan interaksi senyawa obat sebagai antigen dengan HLA (*Human Leucocyte Antigen*) spesifik dan TCR (*T cell receptor*). Respon imun dapat dipicu oleh kompleks atau ikatan antara senyawa obat bersifat antigen (misalnya obat *carbamazepine* = CBZ) dengan alel HLA spesifik (misalnya alel HLA-B*1502)

di keratinosit sebagai suatu APC (*Antigen Presenting Cell*) pada penderita SJS. Selanjutnya TCR dari CTLs (*CD8+ cytotoxic T-cell*) akan mengenali kompleks senyawa obat-HLA. Selama aktivasi, CTLs dan sel NK (*natural killer*) akan menghasilkan sitokin, kemokin dan protein sitotoksik terutama *granulysin* yang selanjutnya menimbulkan peristiwa apoptosis keratinosit (gambar 2). Proses apoptosis keratinosit secara luas yang diikuti oleh nekrosis akan menyebabkan pemisahan atau pengelupasan lapisan epidermis dari dermis pada kulit penderita SJS.²



GAMBAR 2. Mekanisme imunopatologik dari apoptosis keratinosit pada kulit penderita SJS¹

Selain terjadi lewat jalur protein sitotoksik *granulysin*, apoptosis keratinosit pada penderita SJS juga dapat terjadi melalui interaksi *Fas-FasL* (*FasLigand*), *perforin-granzyme*, dan berbagai sitokin yaitu *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , *interferon* (IFN)- α , *interleukin* 10 (IL-10).¹

Fas merupakan reseptor yang terspesialisasi pada permukaan CTLs yang bila berikatan dengan *FasL* dapat memicu apoptosis keratinosit melalui perekrutan *Fas-Associated Death Domain protein* (FADD) untuk degradasi DNA (*Deoxiribonucleic acid*) sebagai materi genetik inti sel keratinosit di kulit penderita SJS. Namun peran jalur interaksi *Fas-FasL* kini masih menjadi perdebatan para ahli karena ternyata beberapa penelitian menjelaskan keberadaan *Fas-FasL* tidak di keratinosit melainkan cenderung berpindah dari permukaan sel selama terjadi kerusakan pada keratinosit.¹

Apoptosis keratinosit pada penderita SJS selanjutnya juga dapat terjadi melalui jalur *perforin-granzyme* sebagai mediator sitotoksik yang dihasilkan oleh CTLs dan sel NK yang teraktivasi. Namun dari berbagai jalur diatas, *granulysin* dianggap sebagai molekul sitotoksik utama yang berperan pada apoptosis keratinosit penderita SJS karena konsentrasinya pada cairan lesi bula penderita SJS ditemukan 2-4 kali lipat lebih banyak dibanding *Fas-FasL* dan *perforin-granzyme*. Peningkatan kadar *granulysin* dalam serum kini dapat dijadikan penanda biologis (*biomarker*) untuk diagnosis penyakit SJS.¹

RINGKASAN

Alel HLA yang berhubungan dengan dengan penyakit SJS memiliki variasi pada etnis atau populasi manusia yang berbeda. Keterlibatan alel-alel HLA

(*Human Leucocyte Antigen*) sebagai faktor genetik yang membentuk kompleks dengan antigen (dalam hal ini senyawa obat dan metabolitnya) pada penderita SJS berperan penting memicu respon imun sitotoksik melalui aktivasi *CD8+ cytotoxic T-cell* (CTLs) yang berdampak menimbulkan apoptosis keratinosit.. Proses apoptosis keratinosit secara luas yang diikuti oleh nekrosis akan menyebabkan pemisahan atau pengelupasan lapisan epidermis dari dermis pada kulit penderita SJS. Mekanisme imunopatologik dari proses apoptosis keratinosit pada kulit penderita SJS diperankan terutama oleh protein sitotoksik *granulysin* sebagai produk aktivasi *CD8+ cytotoxic T-cell* (CTLs) dan sel *Natural Killer* (NK) yang terkandung dalam cairan lesi bula penderita SJS. Jalur mekanisme imunopatologik lainnya dari proses apoptosis keratinosit di kulit penderita SJS dapat terjadi melalui interaksi *Fas-FasL* (*FasLigand*), *perforin-granzyme*, dan berbagai sitokin yaitu *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , *interferon* (IFN)- α dan *interleukin* 10 (IL-10).

DAFTAR PUSTAKA

1. Chung WH dan Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergology International*, 2010;59:325-332.
2. Wolff K et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th edition. 2008 : 349-355.
3. Greenberg MS, Glick MG, Ship JA. *Burket's oral medicine*. 11th edition, Tokyo :BC Decker Inc, 2008: 53-55.
4. Djuanda A dan Hamzah M. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Edisi keenam, Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2010 : 163-165.
5. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine*. 11th edition, Ontario: BC Decker Inc, 2008: 53-55.
6. Langlais RP, Miller SS, Gehring JSN. *Color atlas of common oral diseases*. 4th edition, Philadelphia : Wolters Kluwer Lippincott William & Wilkin, 2009 : 168.
7. Labreze CL, Lamireau T, Chawki D, Malaville J, Taieb Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Steven-Johnson syndrome. *J Arch Dis Child*, 2000;83:347-352.
8. Chung WH, Hung SI, Hong HS. Medical genetics: a marker for Steven-Johnson Syndrome. *J Nature*, 2004:428-486.
9. Locharernkul C, Loplumert J, Limotai C. Carbamazepine and phenytoin induced Steven Johnson Syndrome is associated with HLA-B* 1502 allele in Thai population. *J. Epilepsia*, 2008;49:2087-91.
10. Hung SI, Chung WH, Liou LB. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *J Proc Natl Acad USA*, 2005;102:4143-9.
11. Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine induced cutaneous adverse reactions. *J Epilepsia*, 2010;51:297-300.
12. Mallal S, Phillips E, Carosi G. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008;358: 568-79.
13. Baratawijaya K dan Iris R. *Imunologi dasar*. Edisi kesepuluh. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2012 :27-135