

Abstrak

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) atau *Lyell's syndrome* adalah kelainan kulit yang memerlukan penanganan segera. Prinsip terapinya yaitu mengatasi keadaan umum terutama pada TEN yang berat untuk *life saving* sesuai *SCORTEN*. Pengembalian fungsi *barrier* kulit dan mukosa secepat mungkin serta mencegah efek negatif rusaknya lapisan kulit merupakan hal terpenting. Pendekatan dapat dilakukan secara konservatif atau lebih agresif (operasi debridement). Perkembangan teknologi perawatan luka memberi pilihan untuk tatalaksana TEN.

PENANGANAN LUKA PADA *STEVENS-JOHNSON'S SYNDROME/ TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS*

Pendahuluan

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) atau *Lyell's syndrome* adalah kelainan kulit yang memerlukan penanganan segera yang paling banyak disebabkan oleh obat-obatan. Meskipun begitu, etiologi lainnya, termasuk infeksi, keganasan, dan vaksinasi, juga bisa menyebabkan penyakit ini. Toksik Epidermal Nekrolisis merupakan reaksi mukokutaneous khas onset akut dan berpotensi mematikan, yang biasanya terjadi setelah dimulainya pengobatan.¹

Kejadian penyakit ini di seluruh dunia adalah 0,4 sampai 1,2 kasus per 1 juta penduduk per tahun. Berdasarkan jenis kelamin, lebih sering mengenai wanita, dapat mengenai semua kelompok usia tetapi lebih umum pada orang tua. Kemungkinan karena meningkatnya jumlah obat yang dikonsumsi oleh kelompok usia tersebut.^{1,2}

Terdapat varian penyakit bulosa lain seperti sindrom *Steven-Johnson* (SJS) dan eritema multiforme tetapi TEN (*Toxic Epidermal Necrolysis*) merupakan varian yang paling berat. Semua kelainan tersebut memberikan gambaran lesi kulit yang menyebar luas, dan terutama pada badan dan wajah yang melibatkan satu atau lebih membran mukosa. Bila vesikel atau bula kurang dari 10% disebut SJS, 10-20% disebut SJS-TEN, >20% disebut TEN.^{1,2}

Prinsip terapi medikamentosa yaitu mengatasi keadaan umum terutama pada TEN yang berat untuk *life saving* sesuai *SCORTEN*. Pengembalian fungsi *barrier* kulit dan mukosa secepat mungkin serta mencegah efek negatif rusaknya lapisan kulit merupakan hal terpenting.

Definisi

SJS dan TEN merupakan reaksi simpang suatu zat pada kulit dan mukosa yang jarang, bersifat berat, dan mengancam nyawa. Sifat-sifat yang tumpang tindih secara klinis, etiologis, dan histopatologis pada keduanya menjadikannya suatu spektrum yang disebut sebagai “SJS/TEN”. Perbedaan utamanya hanya terletak pada luas permukaan tubuh yang terkena.. Bila vesikel atau bula kurang dari 10% disebut SJS, 10-20% disebut SJS-TEN, >20% disebut TEN.¹⁻³



Gambar 1 Anak dengan SJS/TEN dengan 78% BSA⁴

Etiologi

Etiologi TEN dan SJS adalah sama, yaitu dapat terjadi akibat reaksi *graft versus host*, infeksi (virus, jamur, bakteri, dan parasit), dan dapat pula disebabkan oleh reaksi terhadap suatu obat yang berjumlah hampir 95%¹. Hubungan antara intake obat dan onset penyakit ini merupakan faktor yang sangat penting. SJS dan TEN umumnya dimulai kurang dari 8 minggu³. Obat yang paling sering menyebabkan penyakit ini adalah³

Tabel 1: Obat berisiko untuk terjadi TEN.³

Pengobatan dan resiko untuk terjadi epidermal nekrolisis

Risiko tinggi	Risiko rendah	Risiko dipertanyakan	Tidak terbukti berisiko
- Allopurinol	- Asam asetat	-Paracetamol	-Aspirin
- Sulfamethoxazole	- Diclofenac	-Analgesik pyrazolone	-Sulfonylurea
- Sulfadazine	- Aminopenicillins	-OAINS lain selain aspirin	-Thiazide diuretics
- Sulfapyridine	- Cephalosporins	-Sertaline	-Furosemide
- Sulfasalazine	- Cyclins		-Aldactone
- Carbamazepine	- Macrolides		-Calcium channel blockers
- Lamatrigine			-B blockers
- Phenobarbital			-ACEIs
- Phenytoin			-Antagonis reseptor Angiotensin II
- Phenylbutazone			
- Nevirapine			-Statin
- OAINS-oxicam			-Hormon
- Thiacetazone			-Vitamin

Menunjuk satu agen penyebab spesifik sulit dilakukan, karena tidak ada uji laboratorium definitif untuk mengonfirmasi peran dari agen penyebab yang dicurigai tersebut. Pada anak, penyakit ini dapat lebih jelas berkaitan dengan obat karena sedikitnya obat yang digunakan pada kelompok umur tersebut. Ketika dicurigai diagnosis SJS/TEN, riwayat konsumsi obat secara mendetail dalam 8 minggu sebelum onset harus didapatkan, walaupun waktu yang paling penting adalah dalam 1-2 minggu sebelum onset erupsi.⁵

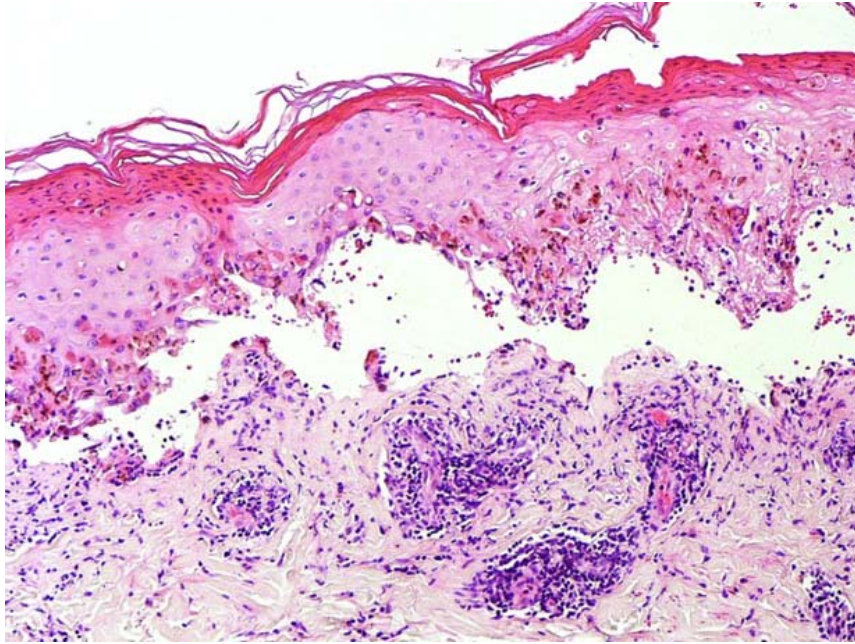
Satu hal yang penting, pada kebanyakan kasus anak dengan SJS/TEN, terdapat lebih dari satu obat yang mungkin diduga menyebabkan SJS/TEN. Maka, lebih kata-kata yang sebaiknya digunakan adalah agen “yang dicurigai” dibanding agen “penyebab”.⁵

Meski begitu, penyebab infeksius harus selalu disingkirkan dan harus dilakukan uji serologis (IgM dan IgG) serta PCR (untuk menilai replikasi virus) untuk virus herpes simpleks (HSV) 1 dan 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes virus 6 and 7, parvovirus and M pneumoniae.^{1,5}

Patofisiologi

Tanda histopatologis awal dari TEN diantaranya adanya nekrosis dari keratinosit yang tersebar sepanjang taut dermo-epidermal. Lesi TEN matur menunjukkan nekrosis epidermal, kadang disertai bula subepidermal. Terdapat sel inflamasi yang sebenarnya sangat sedikit. Maka, mekanisme yang menyebabkan SJS/TEN disebut dengan *pauci-inflammatory*.⁶

Sel mononuclear yang sedikit dapat terlihat pada epidermis dan berhubungan dengan keratinosit diskeratotik (nekrosis sel satelit), sebuah hal yang juga didapati pada penyakit *graft-versus-host*. Limfosit epidermal yang terlibat utamanya sel T CD8. Sel T sitotoksik terikat antigen juga umum dijumpai pada cairan bula pada TEN. Deposit antibody dan aktivasi komplemen di epidermis jarang terjadi. Hal ini menunjukkan kemungkinan reaksi sitotoksik dimediasi sel terhadap keratinosit. Mekanisme bagaimana obat dapat menginduksi reaksi ini tidak jelas, walaupun terdapat bukti bahwa perkembangan TEN berhubungan dengan perbedaan genetik pada reaksi metabolisme pasien terhadap obat seperti sulfonamide.^{6,7}



Gambar 2 Histopatologi SJS/TEN. Terdapat keratinosit apoptotik multipel pada seluruh ketebalan epidermis, dan pemisahan subepidermal membentuk bulla. Terdapat infiltrasi limfositik perivascular pada dermis.⁶

Tatalaksana Umum

Tatalaksana suportif merupakan tata laksana standar. Pasien yang umumnya datang dengan keadaan umum berat membutuhkan cairan dan elektrolit serta kebutuhan kalori dan protein yang sesuai secara parenteral. Pemberian cairan tergantung dari luasnya kelainan kulit dan mukosa yang terlibat. Pemberian nutrisi melalui pipa nasogastric dilakukan sampai mukosa oral kembali normal. Antibiotika hanya diberikan apabila dijumpai tanda infeksi, yang diberikan sesuai arahan mikrobiologis setempat. Pemberian antibiotik selanjutnya berdasarkan hasil biakan dan uji resistensi kuman dari sediaan lesi kulit dan darah.^{5, 8-10}

Pemberian kortikosteroid sistemik masih kontroversial. Penggunaan *human intravenous immunoglobulin* (IVIG) dapat menghentikan progresivitas penyakit. Antihistamin hanya diberikan bila diperlukan.⁵

Penanganan Luka pada Pasien SJS/TEN

Tidak ada konsensus tentang perawatan topikal. Pendekatan dapat dilakukan secara konservatif atau lebih agresif (operasi debridement). Menurut beberapa penelitian, perawatan konservatif lebih baik daripada metode bedah. Meskipun tidak ada studi yang jelas, berdasarkan pengalaman, daerah dengan Nikolski positif, yang mungkin terpisah oleh trauma akan sembuh jauh lebih cepat di mana epidermis dibiarkan melekat daripada di daerah yang sama di mana epidermis telah hilang. Epidermis yang terpisah dibiarkan di tempat dan dibalut hanya untuk melindunginya. Antiseptik topikal (0,5% perak nitrat atau 0,05% chlorhexidine) digunakan. Balut luka dapat berupa perban dengan petrolatum, perak nitrat, polyvidoneiodine, atau hidrogel. Beberapa penelitian menggunakan kulit biologis yang menutupi setelah pengelupasan epidermal. Balutan luka baru sedang diteliti: Apligraf, Biobrane, TransCyte, Aquacel Ag.^{11,12}

Pengelupasan luas kulit pada SJS/TEN sejalan dengan kehilangan cairan insensible dan disfungsi termoregulasi, dan instabilitas hemodinamik. Skuele lain yang menyertai kegagalan fungsi kulit diantaranya anemia, leukopenia, gagal ginjal, disfungsi hati, dan sepsis, yang menjadi penyebab tersering kematian. Maka, direkomendasikan bahwa pasien dengan kehilangan epidermis yang besar (>10%) dirawat di ICU untuk perawatan intensif. Karena kerusakan kulit pada SJS/TEN serupa dengan luka bakar, banyak pasien dirujuk ke pusat luka bakar dan diterapi intensif dengan fokus pada kulit. Staf dan paramedik pada unit luka bakar telah mengenal manajemen kegagalan fungsi kulit dan kehilangan kulit yang luas. Pasien yang dirawat di unit luka bakar berhubungan dengan angka kesintasan yang lebih tinggi, sedangkan keterlambatan rujukan berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas.^{5,8,9}

Di ruang rawat intensif atau unit luka bakar, pasien harus ditempatkan pada ruang isolasi atau *side room* yang memfasilitasi pencegahan infeksi dan penghangatan ruangan. Penelitian pada pasien luka bakar telah menunjukkan bahwa pada suhu ruang, *energy expenditure* meningkat hingga 40% dari *basal metabolic rate* (BMR) dengan kehilangan kulit 10% BSA, sedangkan pada 80% BSA dapat meningkat hingga 120% dari BMR. Disfungsi termoregulasi yang sama terjadi pada pasien dengan SJS/TEN, maka peningkatan suhu ruangan menjadi 25-28°C harus dilakukan untuk menurunkan konsumsi energy dan stress metabolik yang terkait. Pasien harus ditempatkan pada matras penghilang tekanan (*pressure relieving mattress*)^{5,13}

Prinsip umum berikut ini dapat diaplikasikan untuk seluruh pasien dengan SJS/TEN pada semua sentra pelayanan kesehatan:

1. Berikan perlindungan yang ketat untuk menurunkan infeksi nosocomial
2. Berhati-hati dalam penanganan kulit dan mengurangi gaya geser untuk memperkecil pengelupasan epidermal
3. Membatasi trauma epidermal dengan menghindari penggunaan manset sfigmomanometer, penyadapan elektrokardiografi adesif, balutan adesif, dan gelang identifikasi pasien.
4. Mengambil apusan untuk kultur bacterial dari tiga tempat yang berbeda, terutama pada area yang basah dan berkrusta, selang hari, pada fase akut dari SJS/TEN
5. Mengambil apusan untuk virus herpes bila terdapat kecurigaan
6. Berikan antibiotic sistemik hanya bila terdapat tanda klinis infeksi dengan pemilihan antibiotik sesuai anjuran mikrobiologis setempat.
7. Pada pasien dengan diare dan pada pasien immobile, penanganan feses dilakukan dengan hati-hati untuk mencegah pencemaran feses pada luka.

8. Awasi ketat perlunya sedasi atau manajemen nyeri.

Manajemen kulit dapat melibatkan pendekatan konservatif dan atau bedah tergantung dari penilaian harian oleh spesialis. Semua pasien harus dilakukan pendekatan konservatif sebagai berikut:

1. Pembersihan luka dan kulit intak dengan irigasi secara hati-hati dengan air steril atau salin atau cairan antimikrobal seperti chlorhexidine (1/5000) secara reguler
2. Pemberian emolien berminyak seperti campuran 50% paraffin putih lembut dengan 50% paraffin cair, diberikan ke seluruh epidermis, termasuk daerah yang terkelupas; pertimbangkan pemakaian formula aerosol untuk meminimalisir gesekan saat aplikasi topical. Hindari pemakaian bahan-bahan alergenik atau iritan.
3. Pemberian antimikrobal topical hanya pada daerah yang basah. Pilihan antibiotik topikal sesuai arahan mikrobiologis setempat. Pertimbangkan pemakaian balutan mengandung perak.
4. Epidermis yang telah mengelupas dapat dibiarkan *in situ* sebagai balutan. Bulla didekompresi dengan punksi dan aspirasi cairan dari jaringan.
5. Pergunakan bahan balutan yang non adesif pada daerah yang terkelupas. Balutan busa sekunder dapat dipergunakan untuk menyerap eksudat
6. Pertimbangkan perujukan ke sentra luka bakar untuk pasien dengan TEN dengan bukti adanya: perburukan klinis, perluasan pengelupasan epidermal, pus subepidermal, sepsis, penyembuhan lambat.



Gambar 3 Contoh balutan busa non adhesif

Pada sentra luka bakar, pasien tetap dilakukan terapi konservatif dan dapat ditambah dengan pendekatan bedah yang berupa:

1. Menghilangkan epidermis yang nekrotik, terlepas, atau terinfeksi dan membersihkan luka menggunakan antimikroba topikal (seperti betadin atau chlorhexidine) di bawah anestesi umum
2. Pertimbangkan debridemen menggunakan Versajet™
3. Penutupan fisiologis dengan Biobrane/allograft/xenograft pada pasien dengan area yang luas dan konfluen tanpa infeksi, yang datang secara dini.



Gambar 4 Debridemen menggunakan Versajet¹⁴

Ringkasan

SJS/TEN merupakan reaksi simpang suatu zat pada kulit dan mukosa yang jarang, bersifat berat, dan mengancam nyawa. SJS/TEN dapat terjadi akibat reaksi *graft versus host*, infeksi (virus, jamur, bakteri, dan parasit), dan dapat pula disebabkan oleh reaksi terhadap suatu obat yang berjumlah hampir 95%. Tanda histopatologis awal dari TEN diantaranya adanya nekrosis dari keratinosit yang tersebar sepanjang taut dermo-epidermal. Tatalaksana suportif merupakan tata laksana standar. . Pedekatan dapat dilakukan secara konservatif atau lebih agresif (operasi debridement)

DAFTAR PUSTAKA

1. Harr T, French. L Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39
2. Ferrandiz-Pulido, C. Garcia-Patos, V. A review of causes of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Arch Dis Child 2013;98:998–1003.
3. Goldsmith, L. Fitzpatrick, T. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 1st ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012
4. Spies M, Sanford A, Low J, Wolf S, Herndon D. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics. 2001;108(5):1162-1168.
5. Creamer D, Walsh S, Dziewulski P, Exton L, Lee H, Dart J et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. British Journal of Dermatology. 2016;174(6):1194-1227.
6. Becker, DS. Toxic epidermal necrolysis. Lancet 1998; 351: 1417–20
7. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. Journal of Dermatological Science. 2008;52(3):151-159.
8. Mahar P, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters D, Gin D et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. Burns. 2014;40(7):1245-1254.
9. Purdue G, Palmieri T, Spence R, Peck M, Saffle J, Jeng J et al. A Multicenter Review of Toxic Epidermal Necrolysis Treated in US Burn Centers at the End of the Twentieth Century. Journal of Burn Care & Rehabilitation. 2001;22:S65.

10. Chave T, Mortimer N, Sladden M, Hall A, Hutchinson P. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(2):241-253.
11. Pierre-Dominique Ghislain M.D., Jean-Claude Roujeau, M.D. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* 2011;8(1): 5
12. Huang S, Lin C, Chang K, Wu S, Lin S, Lai C et al. Clinical Evaluation Comparing the Efficacy of Aquacel Ag with Vaseline Gauze versus 1% Silver Sulfadiazine Cream in Toxic Epidermal Necrolysis. *Advances in Skin & Wound Care*. 2014;27(5):210-215.
13. Xia W, Mao C, Luo X, Xu J, Chen X, Lin C. A 13-year retrospective study evaluating the efficacy of using air-fluidised beds for toxic epidermal necrolysis patients. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;57(3):205-209.
14. Gurunluoglu R. Experiences with waterjet hydrosurgery system in wound debridement. *World Journal of Emergency Surgery*. 2007;2(1):10.