

## Asosiasi Penggunaan Aspirin pada *Viral Infection* dengan Sindrom Reye

Ranti Ayu Puspita Sari<sup>1</sup>, Nur Ayu virginia Irawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Sindrom reye, merupakan penyakit yang jarang terjadi yang dapat merusak beberapa organ tubuh, terutama otak dan hati. Sindrom reye pertama kali ditemukan oleh seorang berkebangsaan Australia bernama R. Douglas Reye pada tahun 1963. Baral melaporkan sebanyak 11 dari 21 pasien pada kasus yang ditemukan tersebut diberikan aspirin sebelum onset terjadinya sindrom tersebut dan memiliki riwayat penggunaan salisilat seperti krim topikal dan *shampoo*. Penggunaan salisilat ditemukan dalam darah pada 82% pasien. Di Indonesia sindrom reye pernah dilaporkan di Rumah Sakit Adam Malik Sumatera Utara pada anak laki-laki berusia 2 tahun, yang memiliki riwayat penggunaan aspirin. Pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan penyakit lain berupa pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan histologis. Mekanisme pasti terjadinya sindrom reye masih idiopatik. Akan tetapi, sindrom reye diperkirakan terkait dengan paparan toksin (salisilat pada 80% kasus) yang menyebabkan disfungsi mitokondria yang menghambat fosforilase oksidatif dan oksidasi asam lemak  $\beta$  pada penyakit infeksi virus. Sebagian besar *evidence-based* menyatakan bahwa terdapat asosiasi antara penggunaan aspirin saat fase prodormal penyakit dengan sindrom reye. Namun, belum ada penelitian yang membuktikan korelasi dosis aspirin dengan derajat keparahan sindrom reye. Sehingga pernyataan bahwa aspirin sebagai penyebab langsung dari sindrom reye belum dapat dibuktikan.

**Kata kunci:** Sindrom Reye, penggunaan aspirin, asam asetilsalisilat, *viral infection*

## Association Aspirin Administration in Viral Infection with Reye's Syndrome

### Abstract

Reye's Syndrome, is a rare disease which can damage several organs, especially brain and liver. At the first time, Reye's syndrome was found by an Australian named R. Douglas Reye in 1963s. Baral reported that 11 of 21 patients in case which was found were given an aspirin before onset of that syndrome and had a history of using salicylic acid like topical cream and shampoo. The using salicylic was found on the blood of 82% patient. In Indonesia Reye's Syndrome had been reported in Adam Malik Hospital South Sumatera in a 2 years old boy, who had a history of aspirin ingestion. Workups to exclude other disease are laboratory test and histologic test. The mechanism of incidence Reye's syndrome is idiopathic. However, reye's syndrome is predicted associated with toxin exposure (salicylic in 80% cases) which caused mitochondrial disfunction inhibits phosphorilation oxidative and oxidation fatty acid  $\beta$  in viral illness. A huge of number evidence based claims that there was association between using aspirin in prodormal phase with Reye's syndrome. But, there's none of study which proof the correlation dosage of aspirin and deepest degree of Reye's Syndrome. So, the statement that aspirin is a direct causal of Reye's syndrome has not been proven.

**Keywords:** Reye's Syndrome, aspirin ingestion, asetilsalicylic acid, viral infection

**Korespondensi:** Ranti Ayu Puspita Sari, alamat Jalan Soemantri Bojonegoro no. 1 Universitas Lampung, Rajabasa Bandar Lampung, HP. 085325928250, e-mail rantiyup1@gmail.com

### Pendahuluan

Sindrom Reye, merupakan penyakit yang jarang terjadi yang dapat merusak beberapa organ tubuh, terutama otak dan hati. Karakteristik sindrom reye yaitu ensefalopati noninflamasi akut dan gagal hati. Sindrom reye pertama kali ditemukan oleh seorang berkebangsaan Australia R. Douglas Reye pada tahun 1963. Sebutan sindrom reye diberikan setelah R. Douglas Reye bersama Graeme Morgan dan Jim Baral melaporkan beberapa kasus anak di *The Royal Alexandra Hospital for Children di Sydney*.<sup>1</sup> Pada tahun 1963, semula laporan dari Reye tidak menyebutkan adanya penggunaan aspirin, kemudian pada tahun 1988

Baral melaporkan sebanyak 11 dari 21 pasien pada kasus yang ditemukan tersebut diberikan aspirin sebelum onset terjadinya sindrom tersebut dan memiliki riwayat penggunaan salisilat seperti krim topikal dan *shampoo*).<sup>1,2</sup>

### Isi

Etiologi yang menyebabkan sindrom reye masih belum diketahui secara pasti, namun beberapa kondisi seperti infeksi virus, influenza, varicella, atau gastroenteritis dan penggunaan aspirin dikaitkan dengan kejadian sindrom reye. Berdasarkan statistik surveilans Centers for Disease Control and Prevention (CDC) pada tahun 1980-1997, sebanyak 93%

dari 1160 pasien memiliki sedikitnya 1 penyakit infeksi virus pada 3 minggu pertama onset sindrom reye. Di Indonesia sindrom reye pernah dilaporkan di Rumah Sakit Adam Malik Sumatera Utara yang mengenai anak laki-laki berusia 2 tahun, yang memiliki riwayat penggunaan aspirin.<sup>2</sup> Beberapa penyakit terkait sindrom reye yaitu 73% infeksi saluran napas bagian atas terutama yang diakibatkan oleh virus. Sebanyak 21% disebabkan oleh varicella, 14% gastroenteritis dan penyakit lain dengan eksantema sebanyak 5%. Penggunaan salisilat ditemukan dalam darah pada 82% pasien.<sup>2,3</sup>

Tanda dan gejala sindrom reye yang dapat ditemukan berupa muntah hebat, dengan atau tanpa klinis dehidrasi, hepatomegali pada 50% pasien, jaundice yang minimal, dan letargi progresif yang mengarah ensefalopati, koma, kejang dan paralisis. Perlu diingat bahwa pasien tidak demam. Meskipun gejala dari sindrom reye tidak khas, namun kriteria klinis berdasarkan National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) CDC, suatu penyakit yang memiliki semua kriteria berikut:<sup>4</sup>

- Akut, ensefalopati noninflamasi yang ditemukan secara klinis melalui a) perubahan tingkat kesadaran dan jika ada b) riwayat hasil *cerebrospinal fluid* (CSF) yang mengandung kurang dari atau sama dengan 8 leukosit/cu.mm atau spesimen histologis yang menunjukkan edema serebral tanpa inflamasi perivaskular atau meningeal
- Hepatopati yang ditemukan melalui a) biopsi hati atau otopsi yang dapat dipertimbangkan untuk diagnosis sindrom reye atau b) peningkatan serum *glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT), serum *glutamic-pyruvic transaminase* (SGPT), atau serum amonia sebanyak 3 kali atau lebih
- Tidak ada temuan kelainan otak dan hati yang lain.

Adapun stadium klinis yang digunakan oleh CDC merupakan stadium yang dikembangkan dan dimodifikasi oleh Hurwitz, yang membagi menjadi 0-5 stadium, termasuk stadium nonklinis (stadium 0). CDC menggunakan

klasifikasi Hurwitz namun ditambahkan stadium 6. Stadium 0 tidak termasuk dalam kriteria CDC karena tidak termasuk kriteria ensefalopati. Stadium yang digunakan CDC untuk klasifikasi sindrom reye adalah sebagai berikut:<sup>3</sup>

- Stadium 0 – Sadar, belum ada manifestasi klinis, hasil lab sebelumnya pernah atau menunjukkan hasil yang sesuai dengan sindrom reye
- Stadium 1 – Muntah terus menerus, mengantuk, letargi, mimpi buruk
- Stadium 2 – Gelisah, emosi tidak terkendali, disorientasi, delirium, takikardia, hiperventilasi, dilatasi pupil dengan respon lambat, hiperrefleksia, refleks babinski positif, masih berespon terhadap rangsang nyeri
- Stadium 3 – Koma, kaku, tidak ada respon terhadap rangsang nyeri, kadang terdapat edema otak jarang gagal respirasi
- Stadium 4 – Koma yang dalam pupil dilatasi dan menetap, kehilangan refleks okulovestibular, dan gangguan hati yang minimal
- Stadium 5 – Kejang, paralisis flasid, kehilangan refleks tendon dalam, tidak ada respon pupil, gagal nafas
- Stadium 6 – Pasien yang tidak dapat diklasifikasikan karena telah terjadi perubahan tingkat kesadaran pengaruh obat

#### **Pemeriksaan Penunjang Sindrom Reye**

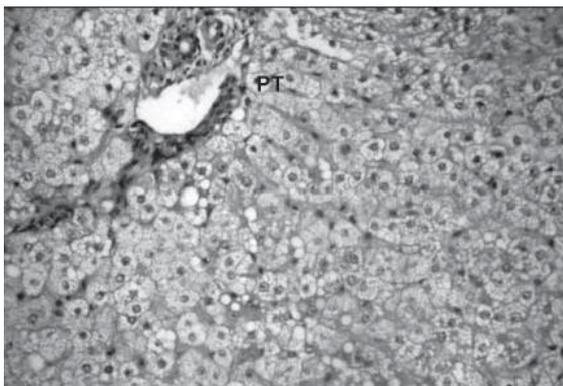
Apabila diagnosis klinis sulit ditegakan, maka perlu dilakukan pemeriksaan penunjang untuk memperkuat temuan klinis. Adapun pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan meliputi pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan histologis.<sup>5</sup>

##### **a. Pemeriksaan laboratorium**

- Tes Fungsi Hati. Peningkatan kadar amonia 1,5 kali diatas kadar normal (sampai 1200mcg/dl) merupakan temuan tersering pada tes fungsi hati sampai 24-48 jam setelah terjadinya perubahan tingkat kesadaran. Pada stadium 4 dan 5, kadar amonia mungkin dapat kembali pada level normal. Kadar ALT dan AST dapat

meningkat 3 kali dari normal dan kembali normal pada stadium 4 dan 5.

- Kadar bilirubin. Pada 10-15% pasien kadar bilirubin >2 mg/dl (normalnya <3 mg/dl). Namun, perlu dipikirkan diagnosis lain apabila kadar bilirubin direk meningkat lebih dari 15% bilirubin total, atau jika bilirubin total >3 mg/dl.
  - *Prothrombin time* (PT) dan *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) memanjang >1,5 kali pada >50% pasien.
  - Kadar amilase dan lipase meningkat
  - Serum bikarbonat menurun setelah muntah
  - BUN dan kadar kreatinin meningkat
  - Umumnya pada anak umur <1 tahun terjadi hipoglikemia. Pemeriksaan glukosa serum diindikasikan pada anak dengan perubahan tingkat kesadaran
  - Terdapat perbedaan anion pada tes untuk asidosis metabolik
  - Berat jenis urin meningkat dan pada 80% pasien terjadi ketonuria
- b. Pemeriksaan histologis  
Biopsi perkutan dapat diindikasikan untuk menyingkirkan *Inborn Error of metabolism* atau penyakit keracunan hepar. Gambaran histologis hepar menunjukkan steatosis mikrovesikular.<sup>5,6</sup>



**Gambar 1. Steatosis mikrovesikular dengan inflamasi minimal. H&E, 200x.<sup>6</sup>**

### Patogenesis Sindrom Reye

Patogenesis sindrom reye diperkirakan terkait dengan paparan toksin (salisilat pada 80% kasus) yang menyebabkan disfungsi mitokondria yang menghambat fosforilase

oksidatif dan oksidasi asam lemak  $\beta$  pada penyakit infeksi virus yang mensensitasi orang yang terinfeksi. Kerusakan utama ada pada mitokondria yang menyebabkan menurunnya aktivitas enzim intramitokondria hati, termasuk *ornithine transcarbamylase* (CPS), dan *carbamyl phosphatase synthetase* (CPS), dan *pyruvat dehydrogenase* sampai kurang dari setengah kadar normal.<sup>2</sup> Selain itu proses ini dapat dikaitkan dengan kejadian ensefalopati non-inflamatorik dan peningkatan tekanan intrakranial, kenaikan enzim *aspartate transaminase*, *alanine transaminase*, kadar amonia, dan terdapat perubahan infiltrasi lemak hepar dengan pan-lobular mikrovesikuler pada histologi hati.<sup>7</sup>

Sindrom reye merupakan penyakit bifasik yang memiliki 2 fase. Fase pertama ditandai dengan infeksi prodormal virus yang berlangsung beberapa hari dan diikuti 1-5 hari tahap remisi. Fase kedua melibatkan onset akut dari beberapa gejala sebagai awal dari tampilan klinis lain. Berikut merupakan gejala yang dapat diperkirakan seperti muntah hebat dan sering, diikuti dengan perubahan neurologis yang cepat dengan menurun iritabilitas sampai kejang, dan kemudian penurunan status neurologis, secara umum terlihat pada penurunan nilai Glasgow Coma Scale (GCS) dan terkadang kematian pada lebih dari 40% kasus.<sup>2,7</sup>

Pada fase prodormal, orang tua seringkali memilih untuk menggunakan obat-obatan untuk menanggulangi gejala pada anak. Fenomena ini dimana hubungan antara aspirin dan sindrom reye didapatkan. Mayoritas dari kebanyakan anak yang mendapatkan aspirin pada saat infeksi virus tidak berkembang menjadi sindrom reye, namun studi case control telah mengemukakan keterkaitan yang erat antara konsumsi asam asetilsalisilat dengan sindrom reye. Selain aspirin, obat-obatan lain khususnya antiepilepsi seperti phenothiazine dan asam valproat juga pernah dikaitkan dengan sindrom reye.<sup>7</sup>

### Metabolisme Salisilat

Keterkaitan antara asam asetilsalisilat dan sindrom reye telah dikemukakan dengan bukti ilmiah dalam skala besar sebelumnya. Namun mekanisme pasti belum diketahui. Mekanisme aksi dari asam asetilsalisilat sebagai terapeutik yaitu, secara ireversibel mengikat dan menginaktivasi enzim *cyclooxygenase* (COX),

menyebabkan penurunan kadar prostaglandin dan tromboksan yang bertanggung jawab sebagai antiinflamasi. Asam asetilsalisilat juga diketahui memicu apoptosis sel hepatosit bahkan sampai kadar subtoksik (1-5 mmol/L), secara langsung menghambat proinflamatorik dan antiapoptotik nuclear factor kappa-light chain-enhancer dari aktivasi sel B (NF- $\kappa$ B). Kemudian asam asetilsalisilat dapat memicu kematian sel hepatosit melalui mitochondrial permeability transition (MPT) yang dikaitkan dengan jalur apoptosis.<sup>7</sup>

Insersi dari mitochondrial permeability transition pores (MPTP) kedalam membran dalam mitokondria menyebabkan pembengkakan dan depolarisasi intermembrane space, mengakibatkan kegagalan fosforilasi oksidatif. Kegagalan fosforilasi oksidatif memproduksi peningkatan kadar asetil Co-A dan penurunan Co-enzyme A bebas, menghasilkan hiperamonemia dan hipoglikemia. Aktivasi dari MPT ini pada hepatosit, dapat menyebabkan kematian sel.<sup>7</sup>

#### **Hubungan antara dosis dan respon**

Pilot studi oleh Public Health Service (PHS) di Amerika melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara dosis sehari-hari dari aspirin yang diterima per berat badan dengan derajat koma. Namun, penelitian utama PHS dan Yale keduanya memperlihatkan kelebihan dosis yang signifikan pada kelompok kasus yang mengalami sindrom reye dibandingkan kelompok kontrol yang mendapatkan aspirin, meskipun tidak ada penelitian yang menunjukan hubungan dosis dengan keparahan secara klinis.<sup>8</sup>

Akan tetapi, terdapat peningkatan risiko sindrom reye walaupun pada dosis rendah. Penelitian Yale menunjukan meski dalam dosis total yang rendah (<45mg/kg) memiliki asosiasi yang kuat dengan risiko sindrom reye. Pada penelitian utama PHS menunjukan bahwa meskipun kelompok kasus diberikan aspirin dengan dosis yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol, namun 3 dari 26 kasus sindrom reye mendapatkan aspirin dengan dosis <10 mg/kg/hari.<sup>8</sup> Ketiadaan hubungan antara respon dan dosis yang konsisten tidak dapat membenarkan konsep bahwa aspirin merupakan penyebab sindrom reye, melainkan sebagai peran tambahan atau *co-factor* yang dapat memicu terjadinya sindrom reye.

Penggunaan analgesik dan antipiretik untuk manajemen penyakit seperti infeksi virus merupakan suatu hal rutin yang sering kita jumpai. Sindrom reye merupakan kondisi yang jarang terjadi yang mengenai anak-anak, umumnya terjadi ketika fase pemulihan pada infeksi virus. Insidens sindrom reye telah berkurang lebih dari 20 tahun sejak puncak insiden pada akhir 1970an – awal 1980an. Beberapa orang berpendapat berkurangnya kasus sindrom reye akibat reduksi dari penggunaan aspirin pada anak dengan demam atau infeksi virus.<sup>7,9</sup>

Mekanisme pasti terjadinya sindrom reye masih idiopatik. Namun diduga terjadi disfungsi mitokondria sehingga terjadi penghambatan fosforilase oksidatif dan oksidasi asam lemak  $\beta$ . Lemberg *et al.*, melaporkan terdapat 12 kasus yang menunjukkan hiperamonemia dengan riwayat mengkonsumsi aspirin pada semua kasus. Hal ini diketahui sebagai penyakit liver akut, ensefalopati dengan derajat klinis yang berbeda-beda dan hiperamonemia yang mencirikan sindrom reye.<sup>10</sup>

Temuan kasus ini mengacu pada didapatkannya hasil observasi mikroskopik yang menunjukkan kerusakan hati yang memiliki karakteristik berupa *fatty liver pan lobular small droplets* yang umumnya ditemukan pada infeksi virus hepatitis C dan *severe jaundice* pada kehamilan.<sup>10</sup>

Sebuah pendapat dalam literatur mengemukakan bahwa banyak pasien dengan sindrom reye mengalami misdiagnosis dan ternyata mengalami *inborn error of metabolism*. Pendapat ini mengemukakan misdiagnosis dikarenakan definisi sindrom reye merupakan sindrom yang tidak diketahui penyebab yang menimbulkan gejala tersebut. Apabila terdeteksi adanya *inborn error of metabolism*, maka suatu kasus secara otomatis tidak memenuhi syarat definisi sindrom reye.<sup>9,10</sup>

Namun, sindrom reye cenderung muncul dikarenakan kombinasi dari penggunaan salisilat dan infeksi virus pada pasien yang telah memiliki defek metabolik. Defek metabolik ini mungkin terdeteksi bersamaan dengan gejala Reye muncul, atau setelah pasien bertahan, atau mungkin tidak terdeteksi dengan prosedur pemeriksaan.<sup>9</sup>

### Simpulan

Meskipun beberapa penelitian yang mengemukakan kemungkinan hubungan antara aspirin dan Sindrom Reye masih memiliki ketimpangan, secara keseluruhan sebagian besar *evidence-based* menyatakan bahwa terdapat asosiasi antara penggunaan aspirin saat fase prodromal penyakit dengan Sindrom reye. Namun hubungan aspirin sebagai penyebab sindrom reye secara langsung belum dapat dibuktikan.

### Ringkasan

Kejadian Sindrom reye merupakan kejadian yang jarang namun berdampak kerusakan yang fatal pada sebagian besar organ terutama pada otak dan hati. Sebagian besar studi kasus melaporkan kejadian sindrom reye erat kaitannya dengan penggunaan aspirin. Aspirin diduga dapat menyebabkan disfungsi membran mitokondria yang menghambat fosforilasi oksidatif dan oksidasi asam lemak  $\beta$ . Belum ada penelitian yang membuktikan korelasi dosis aspirin dengan derajat keparahan sindrom reye. Sehingga pernyataan bahwa aspirin sebagai penyebab dari sindrom reye belum dapat dibuktikan.

### Daftar Pustaka

1. James S. Review of Aspirin/Reye's Syndrome warning statement [Internet]. Medicines Evaluation Committee Australian Government; 2004 [disitasi 19 Juli 2018]. Tersedia dari <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/review-aspirin-reyes-syndrome-0404.pdf>
2. Supriatmo. Reye's Syndrome in Children. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2006; 39:4. 443-7
3. Weiner DL, Bechtel KA. Reye Syndrome Clinical Presentation [Internet]. Medscape; 2018 [disitasi 20 Juli 2018]. Tersedia dari <https://emedicine.medscape.com/article/803683-clinical>
4. CDC. Reye Syndrome 1990 Case Definition [Internet]. Center for Disease Control and Prevention; 2015 [disitasi 20 Juli 2018]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/eye-syndrome/case-definition/1990/>
5. Rusli BH. Sindroma Reye: dari Etiologi hingga Penatalaksanaan. *JKM*. 2009. 8(2):188-97
6. Gosh A, et. al. Reye Syndrome-A case report with review of literature. *J Nepal Med Assoc*. 2008;47(169):34-7
7. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminan liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018. 45:117-21
8. Glasgow JF. Reye's Syndrome: The case for causal link with aspirin. *Drug Safety*. 2006. 29(12): 1111-21
9. James S. Review of aspirin / Reye's syndrome warning statement [Internet]. Medicines Evaluation Committee Australian Government Department of Health and Ageing; 2004 [disitasi 30 Agustus 2018]. Diakses dari <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/review-aspirin-reyes-syndrome-0404.pdf>
10. Lemberg et al.,. Reye's Syndrome, Encephalopathy, Hypermmonemia and Acetyl Salicylic Acid Ingestion in a City Hospital of Buenos Aires, Argentina. *Current Drug Safety*. 2009;4:1. 17-21