

Penggunaan Aspirin sebagai Faktor Pemicu Sindrom Reye

Ghaniyyah Atifah Radwa^{1*}, Fatikha Rudia Ahda¹, Indri Setiawati¹, Khaula Karima¹, Ni Made Ayu Shinta Dewi¹, Arif Zuhan²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Staf Pengajar Bagian Saraf, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3174>

Article Info

Received : August 2, 2023

Revised : September 21, 2023

Accepted : September 27, 2023

Abstract: Reye syndrome (RS) is a rare metabolic disorder which primarily affects children. The disease is generally characterized by acute encephalopathy and fatty degeneration of several parenchymes, especially the liver. Reye syndrome is most commonly caused by viral pathogens like influenza A and B and varicella. Reye syndrome presents signs and symptoms of continued vomiting with or without dehydration, encephalopathy and, in 50% of patients, hepatomegaly. According to the clinical stage developed and modified by Hurwitz, the clinical stage of Reye syndrome is divided in 0-5, including the non-clinical stage (stage 0). The pathophysiological profile of Reye syndrome is unknown. However, it appears to be associated with mitochondrial dysfunction caused by the use of aspirin resulting in impaired fatty acid metabolism, reduced excretion, and impaired hepatic metabolism. A case-control study suggested a strong association between aspirin-taking behavior and the development of Reye's syndrome. Aspirin or acetylsalicylic acid is an over-the-counter drug as a solution to viral infection that would be the trigger for developing this syndrome. This literature will present a discussion of the relationship of aspirin as a trigger for Reye syndrome based on the etiology, pathophysiology, and pharmacodynamics of aspirin. The method used is literature review by collecting relevant references to the topic. Literature searched through the Google Scholar, PubMed, Garba Rujukan Digital, and ScienceDirect with search keywords Reye Syndrome, aspirin, trigger, virus infection, and Impaired Hepatic Metabolism.

Keywords: Sindrom Reye, Aspirin, Pemicu, Infeksi Virus, *Impaired Hepatic Metabolism*

Citation: Radwa, G.A., Ahda, F.R., Setiawati, I., Karima, K., Dewi, N.M.A.S., Zuhan, A. (2023). Penggunaan Aspirin sebagai Faktor Pemicu Sindrom Reye. *Lombok Medical Journal*, 2(3), 152-155. <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3174>

Pendahuluan

Sindrom reye (RS) merupakan suatu kelainan metabolik langka yang sebagian besar terjadi pada anak. Penyakit ini biasanya ditandai dengan ensefalopati akut dan degenerasi lemak dari beberapa parenkim terutama pada hati. Pada penyakit ini, terdapat sekitar 30-40% kasus kematian terjadi akibat dari disfungsi batang otak

(Ferretti et al., 2021). Aspirin (Asam Asetilsalisilat) merupakan obat bebas sebagai solusi mengatasi infeksi virus, diduga menjadi pemicu dalam perkembangan sindrom ini (Ogedegbe et al., 2022).

Pengawasan Nasional sindrom Reye di Amerika Serikat dimulai pada tahun 1973. Laporan kasus dari data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

Email: ghaniyyahradwa@gmail.com (*Corresponding Author)

antara tahun 1979-1980 yakni sebanyak 555 kasus. Pada tahun 1985-1986, rata-rata kasus sindrom reye menjadi 100 kasus per tahun. Setelah adanya peringatan penggunaan aspirin pada anak-anak di bawah usia 12 tahun, kasus sindrom reye semakin menurun menjadi 0,11 kasus per 100.000 pada tahun 1990-1991. Sejak 1994, sindrom reye menjadi diagnosis langka dengan kurang dari 2 kasus dilaporkan di Amerika Serikat (Chapman & Arnold, 2022).

Tujuan penulisan ini adalah untuk memberikan gambaran dan pengetahuan baru terkait Sindrom Reye dan aspirin sebagai faktor pemicu. Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan referensi yang relevan sesuai topik yang dibahas yakni aspirin sebagai faktor pemicu sindrom reye. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan website pencarian kepustakaan seperti Google Scholar, PubMed, Garba Rujukan Digital, dan ScienceDirect dengan kata kunci pencarian yaitu *Reye Syndrome*, *Aspirin*, *trigger*, *virus infection* dan *Impaired Hepatic Metabolism*. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah artikel.

Definisi dan Etiologi

Sindrom reye adalah kelainan metabolic yang umumnya dipicu oleh patogen virus seperti *influenza A* dan *B* serta *varicella*. Data dari *Center for Disease Control* (CDC) antara tahun 1980-1997 menunjukkan bahwa kejadian sindrom reye didahului oleh infeksi *influenza* 73%, infeksi *varicella* 21%, dan infeksi gastroenteritis 14%. Sedangkan virus yang jarang ditemukan adalah *parainfluenza*, *Epstein-Barr (EBV)*, *cytomegalovirus (CMV)*, *adenovirus*, dan *hepatitis*. Selain virus, bakteri patogen seperti *Chlamydia*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma*, dan *Shigella* juga berperan dalam perkembangan sindrom reye. Penelitian sebelumnya membuktikan terdapat hubungan antara penggunaan salisilat dengan perkembangan sindrom reye. Pada saat itu, lebih dari 80% anak yang didiagnosis mengalami sindrom reye sebelumnya telah mengkonsumsi aspirin selama 3 minggu (Chapman & Arnold, 2022).

Manifestasi Klinis

Sindrom reye memiliki manifestasi klinis berupa muntah persisten dengan atau tanpa dehidrasi, ikterus yang minimal, pada 50% pasien terdapat hepatomegali, letargi progresif yang merujuk ke ensefalopati, kejang, koma, paralisis, dan tanpa demam (Sari & Irawati, 2018). Berdasarkan stadium klinis yang dikembangkan dan dimodifikasi oleh Hurwitz, stadium klinis sindrom reye dibagi menjadi 0-5, termasuk

stadium non klinis (stadium 0). Namun pada CDC terdapat beberapa modifikasi yaitu tambahan stadium 6 dan menghilangkan stadium 0 karena karena tidak termasuk kriteria ensefalopati. Berikut merupakan stadium yang digunakan CDC untuk klasifikasi sindrom reye (Sari & Irawati, 2018) :

- Stadium 0 – Sadar, belum terdapat manifestasi klinis, pada hasil lab sebelumnya pernah atau menunjukkan hasil yang sesuai dengan diagnosis sindrom reye
- Stadium 1 – Terus menerus muntah, sering mengantuk, letargi, dan mimpi buruk
- Stadium 2 – Emosi tidak terkendali, disorientasi, delirium, gelisah, takikardi, hiperventilasi, hiperrefleksia, dilatasi pupil dengan respon lambat, refleks babinski positif, dapat berespon terhadap rangsang nyeri
- Stadium 3 – Koma, kaku, tidak dapat berespon terhadap rangsang nyeri, bisa terdapat edema otak, gagal respirasi
- Stadium 4 – Koma di dalam pupil menetap dan dilatasi, hilangnya refleks okulovestibular, dan gangguan hati yang minimal
- Stadium 5 – Kejang, paralisis flasid, hilangnya refleks pada tendon dalam, tidak ada respon pupil, dan gagal nafas
- Stadium 6 – Tidak dapat diklasifikasikan karena terdapat perubahan derajat kesadaran akibat pengaruh obat

Patofisiologi Sindrom Reye

Patofisiologi sindrom reye tidak diketahui secara pasti. Namun, sindrom ini memiliki hubungan dengan disfungsi mitokondria saat mengelola penyakit yang disebabkan virus. Kerusakan mitokondria dapat disebabkan oleh penggunaan aspirin sehingga mengakibatkan terganggunya metabolisme asam lemak. Selain itu, dapat juga menghambat fosforilasi oksidatif pada tubuh individu. Kerusakan utama terjadi di mitokondria yang mengakibatkan aktivitas enzim intra mitokondria hati menurun, termasuk *ornithine transcarbamylase (CPS)*, dan *carbamyl phosphatase synthetase (CPS)*, dan *pyruvate dehydrogenase* sampai kurang dari setengah kadar normal (Sari & Irawati, 2018).

Manifestasi klinis neurologis pada sindrom reye dapat disebabkan oleh disfungsi mitokondria hepar yang mengakibatkan peningkatan kadar amonia. Hiperamonia dapat menginduksi edema astrosit yang mengakibatkan edema serebral indifusi dan meningkatkan tekanan intrakranial (Chapman & Arnold, 2022). Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menegakkan sindrom reye dapat berupa pemeriksaan laboratorium yakni darah lengkap, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, dan glukosa serum. Selain itu, pemeriksaan radiologis seperti CT scan dapat dilakukan untuk memastikan ada atau tidaknya edema serebral (Hernowo Rusli, 2009).

Farmakodinamik Aspirin

Aspirin digunakan dalam tatalaksana penyakit kardiovaskular, nyeri, dan peradangan. Aspirin merupakan salah satu jenis obat dalam golongan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). OAINS termasuk aspirin dapat menimbulkan efek samping yang dapat mengenai susunan saraf pusat, kardiovaskular, saluran cerna, hematologik, hati, paru, kulit dan ginjal. Aspirin juga disebut dengan asam salisilat merupakan suatu turunan salisilat (Tisa Angelia, 2020). Aspirin merupakan asam organik dengan pKa 3,5. Asam salisilat akan diserap dengan cepat di lambung dan usus bagian atas, kadar salisilat plasma puncak akan tercapai dalam waktu 1 – 2 jam setelah diserap. Serum aspirin memiliki waktu paruh sekitar 15 menit kemudian akan dihidrolisis menjadi asam asetat dan salisilat oleh esterase di jaringan darah. Ikatan aspirin dengan albumin terjadi secara nonlinear. Konjugat hasil metabolisme aspirin diekskresikan lewat urin (Tisa Angelia, 2020).

Cyclooxygenase (COX) dan *prostaglandin endoperoxidase synthase* merupakan letak target kerja aspirin. Aspirin menyebabkan inhibisi COX-1 dan COX-2 dengan menghambat akses asam arakidonat ke tempat perlekatannya. Enzim COX terlibat dalam sintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan (Tisa Angelia, 2020). Aspirin dapat menekan pembentukan prostaglandin H2. Dalam kondisi normal, prostaglandin H2 (PGH2) memiliki peran penting dalam pengaturan hemodinamik ginjal, pelepasan renin, serta keseimbangan air dan garam. Selain itu, aspirin berperan dalam proses asetilasi dengan menonaktifkan siklooksigenase (COX)-1 namun secara irreversibel. Aspirin menghambat sintesis prostaglandin H2 melalui ikatan kovalen dengan sisi aktif enzim COX-1 (Ser529). Pada dosis harian yang dilakukan pengulangan, pemberian aspirin dengan dosis rendah dapat menghambat COX-1 secara keseluruhan (Yunita et al., 2020). Penggunaan aspirin pada anak-anak dengan

infeksi saluran pernapasan bagian atas (biasanya virus) berpengaruh pada perkembangan sindrom reye. Pada kasus sindrom reye, aspirin yang digunakan bisa menjadi mediator kerusakan mitokondria pasien sehingga mencegah oksidasi asam lemak di dalam hati. Ketidakmampuan lemak ini untuk dioksidasi menyebabkan akumulasi lemak yang dapat ditemukan pada steatosis mikrovessikuler (Ogedegbe et al., 2022).

Hubungan Aspirin dengan Perkembangan Sindrom Reye

Sindrom reye adalah suatu penyakit bifasik dengan 2 fase. Orang tua lebih sering memilih menggunakan obat-obatan untuk mengobati gejala yang dialami anak pada fase prodromal. Hubungan antara aspirin dengan sindrom reye didapatkan berdasarkan fenomena ini (Sari & Irawati, 2018). Biopsi hati yang dipelajari pada 218 anak-anak terdiagnosa sindrom reye pada tahun 1980 menunjukkan adanya hubungan antara kadar aspirin dengan sindrom reye. Hasil penelitian membuktikan bahwa peningkatan kadar aspirin pada pasien dapat disebabkan akibat dosis aspirin yang berlebihan, sehingga menyebabkan penurunan ekskresi dan gangguan metabolisme hati (Schrör, 2007).

Banyak artikel yang sampai pada kesimpulan bahwa aspirin dalam jumlah berapapun dosisnya tetap akan berbahaya bagi anak dengan infeksi virus (Gerasimenko et al., 2017). Berdasarkan penelitian utama yang dilakukan oleh PHS dan Yale menyebutkan bahwa kelebihan dosis secara signifikan pada kelompok kasus dengan sindrom reye dibanding dengan kelompok kontrol yang mendapat intervensi aspirin. Mayoritas dari anak yang mengkonsumsi aspirin ketika terjangkit infeksi virus tidak berkembang menjadi sindrom reye, tetapi sebuah studi case control mengemukakan adanya keterkaitan yang erat antara perilaku mengkonsumsi asam asetilsalisilat dengan kejadian sindrom reye. Sindrom reye diperkirakan memiliki keterkaitan dengan adanya paparan toksin (80% kasus menunjukkan salisilat) yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria sehingga fosforilase oksidatif dan oksidasi dari lemak β pada penyakit infeksi virus menjadi terhambat (Sari & Irawati, 2018).

Kesimpulan

Penggunaan aspirin atau asam asetilsalisilat sebagai OAINS yang dapat mengatasi infeksi virus pada anak berpengaruh pada perkembangan sindrom reye. Aspirin dapat menjadi mediator kerusakan mitokondria penderita sindrom reye, sehingga fosforilase oksidatif

dan oksidasi dari lemak β pada penderita menjadi semakin terganggu.

Referensi

- Chapman, J., & Arnold, J. K. (2022). Reye Syndrome. *Encyclopedia of Neuroscience, Cmv*, 353–356. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00609-4>
- Ferretti, S., Gatto, A., Curatola, A., Pansini, V., Graglia, B., & Chiaretti, A. (2021). Atypical Reye syndrome: Three cases of a problem that pediatricians should consider and remember. *Acta Biomedica*, 92(S1), 1–7. <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS1.10205>
- Gerasimenko, L., Sid, E., & Lychko, V. (2017). Characteristics of Changes in Cognitive Functions of the Patients With Hypertensive Disease. *Georgian Medical News*, 272, 80–86.
- Hernowo Rusli, B. (2009). SINDROMA REYE: dari Etiologi hingga Penatalaksanaan. *JKM*, 8(2), 188–197. <https://media.neliti.com/media/publications/150220-ID-sindroma-reye-dari-etologi-hingga-penat.pdf>
- Ogedegbe, O. J., Okun, O., Nnokam, N. P., Damkor, I. J., Agyemang, O. P., Osifo, S. E., Mejulu, E. O., Kolade, O. T., & Johnson, A. D. (2022). Reye Syndrome: Dangers of Aspirin Use in Children. *International Journal Of Scientific Advances*, 3(3), 479–481. <https://doi.org/10.51542/ijscia.v3i3.30>
- Sari, R., & Irawati, N. (2018). Asosiasi Penggunaan Aspirin pada Viral Infection dengan Sindrom Reye. *Majority*, 7(Cdc), 266–270. <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2089/2057>
- Schrör, K. (2007). Aspirin and Reye Syndrome: A Review of The Evidence. *Pediatric Drugs*, 9(3), 195–204. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709030-00008>
- Tisa Angelia. (2020). Efek Samping Aspirin. *Jurnal Medika Hutama*, 02(01), 402–406. <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/346>
- Yunita, E. P., Hidayanti, P. A. N., & Tjahjono, C. T. (2020). Evaluasi Penggunaan Aspirin Jangka Panjang terhadap Fungsi Ginjal Pasien Penyakit Jantung Koroner. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 10(3), 186. <https://doi.org/10.22146/jmpf.53312>