



REAKSI ANAFILAKSIS AKIBAT OBAT PARASETAMOL

Adrian Adinata Candra¹, I Ketut Suardamana.²

¹*Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia*

²*Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia*

Corresponding Author: Adrian Adinata Candra, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia

Email: adnata23@gmail.com

Received 07 Maret 2023; **Accepted** 10 Maret 2023; **Online Published** 29 April 2023

Abstrak

Anafilaksis adalah sindroma klinik (kompleks gejala) yang timbul secara mendadak sebagai akibat perubahan permeabilitas vaskuler dan hiperaktivitas bronkial karena kerja dari mediator – mediator endogen yang dihasilkan oleh sel – sel mast dan basofil akibat stimulasi antigen. Di Amerika Serikat diperkirakan 1-2% pasien yang disuntik dengan antibiotik mengalami reaksi anafilaksis dan 400-800 di antaranya meninggal per tahun. 15% dari populasi Amerika Serikat mempunyai risiko untuk reaksi anafilaksis. Insiden kasus anafilaksis yang dicetuskan oleh obat diperkirakan 0,04 hingga 3,1 % dan reaksi anafilaksis yang dipicu oleh obat ini bertanggungjawab untuk 1 dari 4000 kasus di unit gawat darurat. Fatality rate mencapai 0,65%. Sebagian besar obat yang memicu terjadinya anafilaksis adalah golongan antibiotik dan NSAID, 48,7–57,8% of insiden reaksi anafilaksis dipicu oleh penggunaan NSAID, dan 14,3% insiden reaksi anafilaksis dipicu oleh penggunaan antibiotik golongan beta lactam terutama amoxicillin. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan untuk obat lain dapat memicu terjadinya reaksi anafilaksis. Berikut akan kami laporkan suatu kasus anafilaksis akibat obat yang tidak biasa yaitu parasetamol.

Kata Kunci : Anafilaksis, parasetamol, NSAID, Antibiotik

PENDAHULUAN

Definisi anafilaksis adalah sindroma klinik (kompleks gejala) yang timbul secara mendadak sebagai akibat perubahan permeabilitas vaskuler dan hiperaktivitas

bronkial karena kerja dari mediator – mediator endogen yang dihasilkan oleh sel – sel mast dan basofil akibat stimulasi antigen. Jadi anafilaksis merupakan reaksi antigen – antibody (reaksi hipersensitivitas). Penderita yang terlambat

mendapat penanganan reaksi anafilaksis akan berlanjut ke fase syok anafilaksis. Syok anafilaksis termasuk dalam kegawatan medis dan harus segera ditangani karena dapat segera jatuh ke situasi yang membahayakan bahkan fatal.¹ Angka kejadian yang pasti sukar diperoleh karena sering tidak dilaporkan. Di Amerika Serikat diperkirakan 1-2% pasien yang disuntik dengan antibiotik mengalami reaksi anafilaksis dan 400-800 di antaranya meninggal per tahun. 15% dari populasi Amerika Serikat mempunyai risiko untuk reaksi anafilaksis.

Sejumlah 500 hingga 1,000 kasus fatal anafilaksis per tahun diestimasi akan terjadi di Amerika Serikat. Reaksi ini lebih sering terjadi pada mereka yang mempunyai riwayat atopi atau reaksi alergi sebelumnya. Umumnya tidak ditemukan predisposisi ras, jenis kelamin, umur atau musim. Reaksi anafilaksis karena obat lebih sering pada mereka yang sudah menggunakan obat yang sama berulang-ulang.

Insiden kasus anafilaksis yang dicetuskan oleh obat diperkirakan 0,04 hingga 3,1 % dan reaksi anafilaksis yang di picu oleh obat ini bertanggungjawab untuk 1 dari 4000 kasus di unit gawat darurat. Fatality rate mencapai 0,65%. Sejak tahun 1997 hingga 2005 insiden anafilaksis yang di picu oleh obat

meningkat hingga 150% dan mortalitas meningkat 300%. Sebagian besar obat yang memicu terjadinya anafilaksis adalah golongan antibiotik dan NSAID, 48.7–57.8% of insiden reaksi anafilaksis dipicu oleh penggunaan NSAID, dan 14,3% insiden reaksi anafilaksis dipicu oleh penggunaan antibiotik golongan beta lactam terutama amoxicillin. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan untuk obat lain dapat memicu terjadinya reaksi anafilaksis. Berikut akan kami laporkan suatu kasus anafilaksis akibat obat yang tidak biasa yaitu parasetamol.

KASUS

Pasien perempuan 44 tahun mengeluh sesak napas sejak \pm 17 jam sebelum masuk rumah sakit setelah disuntik obat. Sesak dirasakan timbul secara tiba-tiba seperti sulit untuk mengambil napas dan tidak membaik dengan perubahan posisi. Sesak awalnya terasa ringan, namun dalam setengah jam semakin memberat. Pasien mengatakan sesak napas muncul setelah mengkonsumsi parasetamol 1 jam sebelumnya. Pasien juga mengeluh bengkak di kedua mata dan bibirnya sejak \pm 30 menit setelah mengkonsumsi parasetamol. Mata dirasakan semakin bengkak dan kemerahan. Sensasi seperti terbakar juga dirasakan pada bibir pasien.

Pasien juga mengeluh gatal dan kemerahan pada seluruh tubuhnya sejak \pm 30 menit mengkonsumsi parasetamol terutama pada tangan dan kakinya. Gatal tidak berkurang dengan garukan. Pasien juga mengeluh mual setelah timbul kemerahan pada seluruh tubuh \pm 40 menit setelah mengkonsumsi parasetamol. Mual tidak disertai dengan muntah. Mual dirasakan terus menerus, disertai rasa tidak enak pada tenggorokan. Keluhan sesak dan nyeri dada yang menyertai batuk disangkal. Pasien juga mengeluh demam sejak 5 hari. Pasien memiliki riwayat alergi udang dan parasetamol, pasien terpaksa meminum parasetamol karena di rumah pasien tidak ditemukan obat penurun demam lainnya. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit baik asma jantung, DM, maupun penyakit ginjal. Pasien merupakan seorang pegawai negeri sipil. Riwayat merokok tidak ada.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan laju respirasi 22 kali per menit, tanda vital lainnya masih dalam batas normal, pada pemeriksaan mata dan bibir, didapatkan edema palpebra dan edema pada bibir. Pada pemeriksaan thorak didapatkan suara napas vesikuler disertai dengan suara napas tambahan wheezing di semua lapangan paru. Pada pemeriksaan

abdomen didapatkan bising usus normal, tidak ada nyeri tekan, hepar maupun lien tidak teraba.

PEMBAHASAN

Reaksi anafilaksis adalah reaksi hipersensitivitas tipe 1 atau tipe cepat, sistemik, mengancam hidup pada orang yang sensitif terhadap antigen tertentu, yang timbul dalam beberapa menit setelah terpapar antigen tersebut. Menurut kriteria Sampson HA, et al. JACI 2006 ada tiga kriteria klinis dalam mendiagnosis anafilaksis yaitu :

1. Onset yang akut (terjadi dalam beberapa menit sampai jam) dengan melibatkan kulit, jaringan mukosa, atau keduanya. Contoh gatal diseluruh permukaan kulit, pembengkakan di bibir, lidah, atau uvula. Dengan disertai satu dari dua kelainan dibawah :
 - a. Kelainan sistem respirasi (dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia).
 - b. Penurunan tekanan darah atau keterlibatan gejala disfungsi organ (hipotonia, pingsan, inkontinensia).
2. Dua atau lebih gejala dibawah yang terjadi setelah terpapar alergen yang terjadi dalam beberapa menit sampai jam :

- a. Keterlibatan kulit dan mukosa (contoh gatal diseluruh permukaan kulit, pembengkakan di bibir, lidah, atau uvula)
- b. Kelainan respirasi (dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia).
- c. Penurunan tekanan darah atau keterlibatan gejala disfungsi organ (hipotonia, pingsan, inkontinensia).
- d. Gejala gastrointestinal yang persisten (contoh kram abdomen, nyeri, atau muntah)

3. Penurunan tekanan darah setelah terpapar alergen dalam beberapa menit atau jam :

- a. Bayi dan anak-anak : tekanan darah sistolik yang rendah atau dibawah 30% dari darah sistolik normal.
- b. Dewasa : tekanan darah sistolik kurang dari 90 mmHg atau penurunan tekanan darah dibawah 30% dari tekanan darah ormal orang tersebut.

Pada kasus diatas memenuhi ketiga kriteria Sampson HA, et al. JACI 2006. Pasien terjadi keluhan di kulit dan mukosa seperti gatal-gatal dan kemerahan diseluruh tubuh, disertai bengkak pada kelopak mata dan bibir. Pasien diinjeksikan obat secara intravena \pm 30

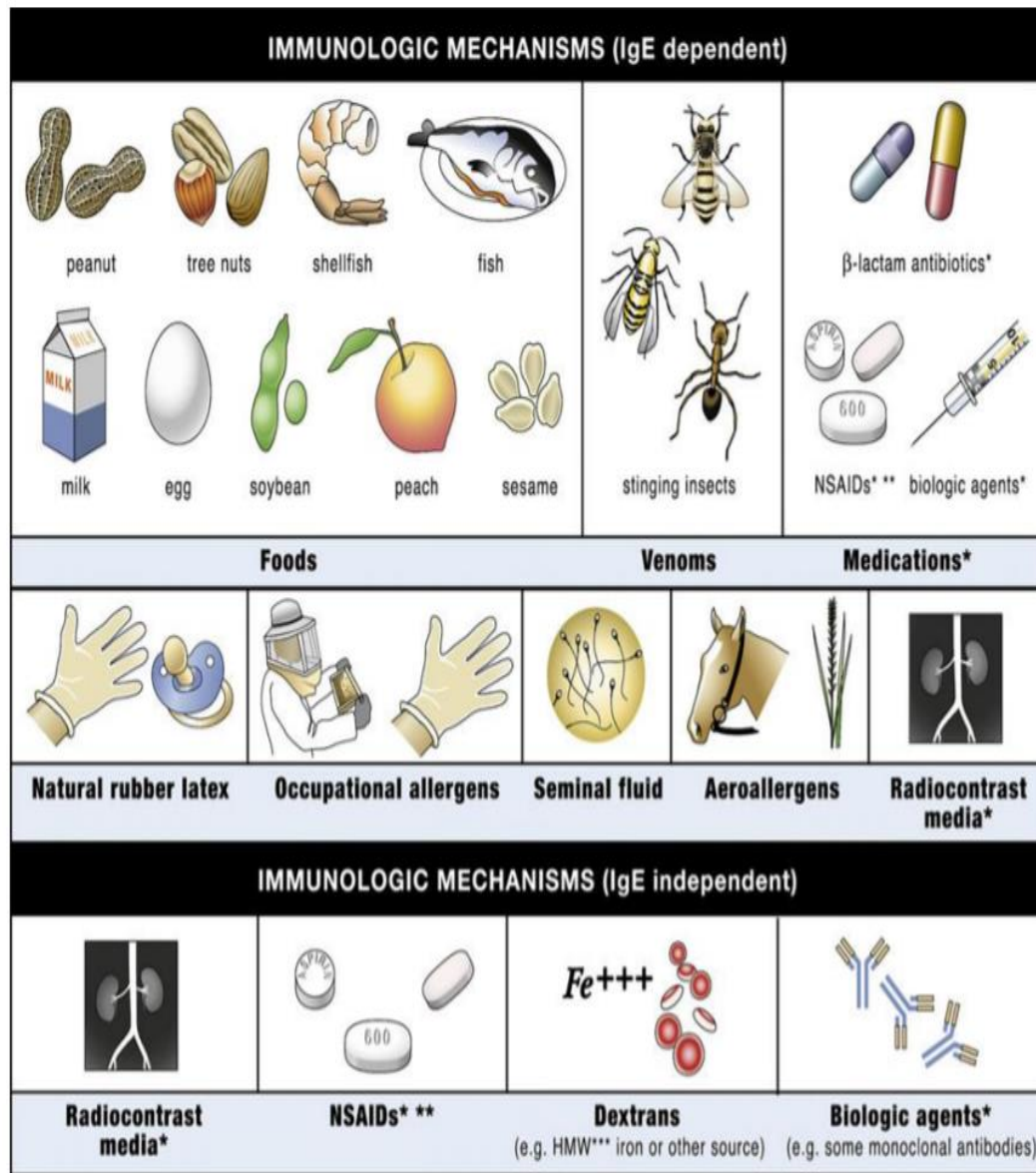
menit yang lalu. Pasien terpapar allergen dari suntikan tersebut dan keluhan yang terjadi dalam \pm 30 menit. Yang artinya memenuhi kriteria, kejadian terpapar allergen dalam beberapa menit sampai jam. Pasien juga mengeluhkan adanya sesak nafas yang terjadi bersamaan dengan keluhan yang lain. Jadi pada pasien ini memenuhi kriteria Sampson HA, et al. JACI 2006 untuk mendiagnosis anafilaksis secara klinis. Reaksi anafilaksis terjadi akibat pajanan ulang alergen yang sama yang dimediasi oleh Ig E spesifik yang melekat pada dinding mastosit dan basofil. Reaksi ini dapat diperberat dan diperpanjang oleh mediator sekunder yang dikeluarkan oleh sel-sel radang yang tertarik ke lokasi reaksi.

Manifestasi klinis yang terjadi merupakan efek mediator kimia akibat reaksi antigen dengan Ig E yang telah terbentuk yang menyebabkan kontraksi otot polos, meningkatnya permeabilitas kapiler serta hipersekresi kelenjar mucus. Kejang bronkus gejalanya berupa sesak. Kadang-kadang kejang bronkus disertai kejang laring. Bila disertai edema laring keadaan ini bisa sangat gawat karena pasien tidak dapat atau sangat sulit bernapas. Manifestasi klinis renjatan anafilaksis dapat terjadi dalam waktu 30 menit setelah pemberian obat. Karena hal tersebut mengenai beberapa organ dan secara potensial

membahayakan, reaksi ini sering disebut sebagai anafilaksis. Pada tipe I ini terjadi beberapa fase yaitu:

- a) Fase sensitasi, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk pembentukan IgE.
- b) Fase aktivasi, yaitu fase yang terjadi karena paparan ulang antigen spesifik. Akibat aktivasi ini sel mast/basofil mengeluarkan kandungan yang berbentuk granula yang dapat menimbulkan reaksi.
- c) Fase efektor, yaitu fase terjadinya respons imun yang kompleks akibat pelepasan mediator.

Faktor Predisposisi dan Etiologi
Beberapa faktor yang diduga dapat meningkatkan risiko anafilaksis adalah sifat alergen, jalur pemberian obat, riwayat atopi, dan kesinambungan paparan alergen. Golongan alergen yang sering menimbulkan reaksi anafilaksis adalah makanan, obat-obatan, sengatan serangga, dan lateks. Udang, kepiting, kerang, ikan kacang-kacangan, biji-bijian, buah beri, putih telur, dan susu adalah makanan yang biasanya menyebabkan suatu reaksi anafilaksis. Obat-obatan yang bisa menyebabkan anafilaksis seperti antibiotik khususnya penisilin, obat anestesi intravena, relaksan otot, aspirin, NSAID, opioid, vitamin B1, asam folat, dan lain-lain. Media kontras intravena, transfusi darah, latihan fisik, dan cuaca dingin juga bisa menyebabkan anafilaksis.



Gambar 1. Faktor-faktor yang bisa mencetuskan anafilaksis pada pasien

Coomb dan Gell (1963) mengelompokkan anafilaksis dalam hipersensitivitas tipe I (Immediate type reaction). Mekanisme anafilaksis melalui 2 fase, yaitu:

1. fase sensitisasi merupakan waktu yang dibutuhkan untuk

pembentukan Ig E sampai diikatnya oleh reseptor spesifik pada permukaan mastosit dan basofil.

2. fase aktivasi merupakan waktu selama terjadinya pemaparan

ulang dengan antigen yang sama sampai timbulnya gejala.

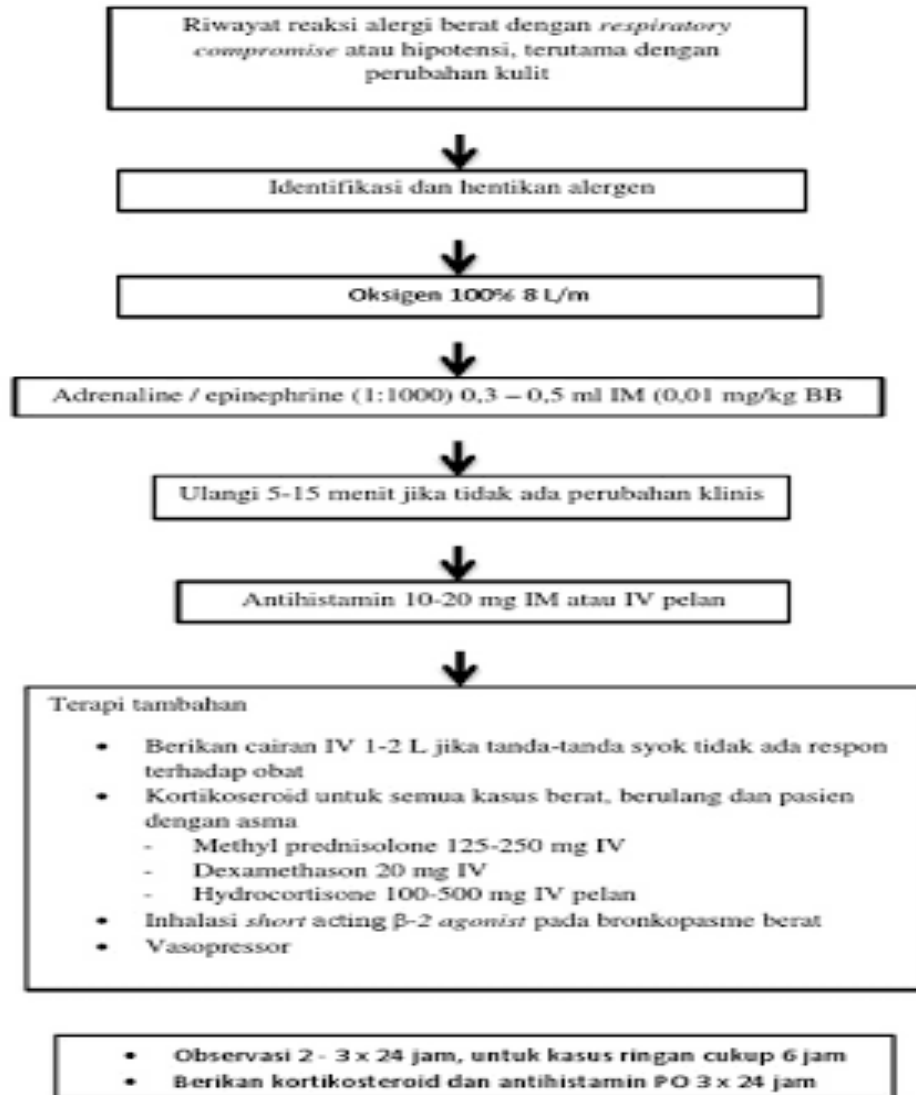
Alergen yang masuk lewat kulit, mukosa, saluran nafas atau saluran makan ditangkap oleh Makrofag. Makrofag segera mempresentasikan antigen tersebut kepada Limfosit T, dimana ia akan mensekresikan sitokin (IL4, IL13) yang menginduksi Limfosit B berproliferasi menjadi sel Plasma (Plasmosit). Sel plasma memproduksi Ig E spesifik untuk antigen tersebut kemudian terikat pada reseptor permukaan sel Mast (Mastosit) dan basofil. Mastosit dan basofil melepaskan isinya yang berupa granula yang menimbulkan reaksi pada paparan ulang. Pada kesempatan lain masuk alergen yang sama ke dalam tubuh. Alergen yang sama tadi akan diikat oleh Ig E spesifik dan memicu terjadinya reaksi segera yaitu pelepasan mediator vasoaktif antara lain histamin, serotonin, bradikinin dan beberapa bahan vasoaktif lain dari granula yang disebut dengan istilah preformed mediators. Ikatan antigen-antibodi merangsang degradasi asam arakidonat dari membran sel yang akan menghasilkan leukotrien (LT) dan prostaglandin (PG) yang terjadi beberapa waktu setelah degranulasi yang disebut newly formed mediators.

Fase Efektor adalah waktu terjadinya respon yang kompleks (anafilaksis) sebagai

efek mediator yang dilepas mastosit atau basofil dengan aktivitas farmakologik pada organ organ tertentu. Histamin memberikan efek bronkokonstriksi, meningkatkan permeabilitas kapiler yang nantinya menyebabkan edema, sekresi mucus, dan vasodilatasi. Serotonin meningkatkan permeabilitas vaskuler dan Bradikinin menyebabkan kontraksi otot polos. Platelet activating factor (PAF) berefek bronkospasme dan meningkatkan permeabilitas vaskuler, agregasi dan aktivasi trombosit. Beberapa faktor kemotaktik menarik eosinofil dan neutrofil. Prostaglandin leukotrien yang dihasilkan menyebabkan bronkokonstriksi. Vasodilatasi pembuluh darah yang terjadi mendadak menyebabkan terjadinya fenomena maldistribusi dari volume dan aliran darah. Hal ini menyebabkan penurunan aliran darah balik sehingga curah jantung menurun yang diikuti dengan penurunan tekanan darah. Kemudian terjadi penurunan tekanan perfusi yang berlanjut pada hipoksia ataupun anoksia jaringan yang berimplikasi pada keadaan syok yang membahayakan penderita.

Reaksi anafilaksis harus ditanggulangi secara cepat dan tepat. Pasien dengan simptom anafilaksis yang berat harus diberikan intervensi yang standar. Intervensi tersebut

antara lain pemberian oksigen, cardiac monitoring dan akses IV



Gambar 2. Penatalaksanaan dasar anafilaksis

Langkah-langkah pengobatan :

1. Hentikan faktor-faktor yang dicurigai menimbulkan anafilaksis.
2. Baringkan pasien dengan kaki lebih tinggi daripada kepala.

3. Segera suntikkan adrenalin 0,3-0,5 ml intramuscular di lengan atas atau paha depan. Bila anafilaksis oleh sengatan serangga, ikan atau binatang lain atau suntikan pada ekstremitas, absorpsi

allergen dapat dihambat dengan turniket di proksimal tempat masuknya antigen. Di tempat tersebut diinfiltrasi dengan 0,2 ml adrenalin. Suntikan adrenalin kalau perlu dapat diulang setiap 5-15 menit, biasanya cukup 1-4 kali suntikan.

4. Dengan segera evaluasi saluran nafas karena kemungkinan bisa terjadi edema atau bronkospasm. Apabila pasien tidak sadar dilakukan ekstensi kepala, dorong mandibula ke depan dan buka mulut. Pada keadaan reaksi anafilaksis yang berat sampai terjadi edema laring, krikotireotomi atau catheter jet ventilation bisa menyelamatkan nyawa pasien.
5. IVline harus kaliber yang besar karena diperlukan volume cairan IV yang banyak untuk resusitasi cairan. Cairan kristaloid yang isotonis seperti larutan salin atau Ringer lactate bisa digunakan.
6. Jika hipotensi tidak membaik dengan adrenalin intramuscular, dapat diberikan adrenalin intravena 1-5ml larutan 1:10000 dengan cairan fisiologis + 1 liter dalam 15-30 menit pertama dan seterusnya bisa sampai 6 liter dalam 12 jam. Apabila renjatan belum teratasi dapat diberikan vasopressor seperti dopamine 2-

20mg/kgBB per menit untuk mempertahankan tensi di atas 80mmHg.

7. Antihistamin pada fase akut dapat menghilangkan pruritus. Urtikaria dan angioedema dapat ditanggulangi dengan memberikan 10-20 mg diphenhidramin intravena secara perlahan-lahan. Jika pasien mengalami syok, pemberian antihistamin diberikan setelah keadaan pasien mulai stabil.
8. Kortikosteroid tidak bermanfaat pada fase akut tapi diberikan untuk mengurangi insiden dan bahaya dari reaksi biphasic atau reaksi lambat. Dapat diberikan metilprednisolon 125 mg secara intravena.
9. Observasi harus dilakukan 2-4 jam, oleh karena ada $\pm 20\%$ kasus muncul kembali setelah beberapa jam.
10. Konsultasi kepada ahli alergi imunologi jika perlu dan untuk follow-up seterusnya

Pada pasien telah diberikan penatalaksanaan reaksi anafilaksis sesuai protocol. Klinis membaik setelah pemberian adrenalin, sesak membaik, tidak ada suara napas wheezing. Bengkak pada mata dan bibir juga membaik setelah pemberian adrenalin sesuai dosis 1 kali pemberian,

KESIMPULAN

Telah dilaporkan pasien perempuan 44 tahun, Pasien mengatakan sesak napas muncul ± 30 menit setelah mengkonsumsi parasetamol, pasien juga mengeluh bengkak pada mata dan bibir, serta mual muntah setelah mengkonsumsi parasetamol. Pasien memiliki riwayat alergi parasetamol. Pada pemeriksaan fisik didapatkan respirasi rate mencapai 22 kali per menit, edema pada palpebra dan mukosa bibir,. Pasien didiagnosis dengan reaksi anafilaksis akibat obat diduga parasetamol. Pada pasien telah diberikan injeksi adrenalin sesuai dosis, sebanyak 1 kali dan gejala reaksi anafilaksis membaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Estelle F. et all. 2011. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. 2011 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. WAO Journal 2011; 4:13–37
2. Estelle F. et all. 2011. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. 2011 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2011;127:587-93.
3. Jirapongsananuruk O, et all, 2007. Features of Patients with Anaphylaxis Admitted To a University Hospital. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007 Feb; 98(2):157-62
4. Merati T. P., Djauzi S. Respons Imun Infeksi HIV; Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi Keempat; Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006; 272-276
5. Haupt M. T. ,Fujii T. K. et al (2005) Anaphylactic Reactions. In :Text Book of Critical care. Eds : Ake Grenvvik, Stephen M. Ayres,Peter R,William C.Shoemaker 4th edWB Saunders company. Philadelphia-Tokyo.pp246-56.
6. Brown S.G. . Clinical features and severity grading of anaphylaxis J. Allergy Clin Immunol 2004, 114(2) : 371-6.
7. Soar Jasmeet, et all. 2008. Emergency Treatment of Anaphylactic Reactions : Guidelines for Health Care. 2008 January.