



Aspirin Sebagai Faktor Risiko Utama Sindrom Reye

¹Daffa Muhammad Rizky*, ²Fahmi Akbar Utomo, ³I Dewa Ayu Natih Canis Paloma, ⁴Karina Khilmi Adzuba, ⁵Muhammad Gasim Al Aydrus, ⁶Indah Sapta Wardani

^{1,2,3,4,5} Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

⁶ Staff Pengajar, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Email: daffamuhammad936@gmail.com

Intisari

Sindrom Reye adalah penyakit langka yang menyerang anak-anak dan dapat menyebabkan kondisi fatal berupa ensefalopati non-inflamasi akut dengan gagal hati dan infiltrasi lemak. Penggunaan aspirin untuk pengobatan infeksi virus pada anak-anak dianggap sebagai salah satu faktor risiko utama untuk sindrom Reye. Patofisiologi yang tepat dari Sindrom Reye masih belum sepenuhnya dipahami. Kurangnya pemahaman penuh tentang patofisiologi Sindrom Reye menunjukkan bahwa masih banyak kondisi dan etiologi lain yang juga masih belum diketahui.

Kata Kunci: Sindrom Reye, Faktor Risiko, Aspirin

Abstract

Reye's syndrome is a rare disease that affects children and can cause a fatal condition in the form of acute non-inflammatory encephalopathy with liver failure and fatty infiltration. The use of aspirin for the treatment of viral infections in children is considered to be one of the major risk factors for Reye's syndrome. The exact pathophysiology of Reye's Syndrome is still not fully understood. The lack of full understanding of the Reye's syndrome pathophysiology indicates that there are many other conditions and etiology that are also still unknown.

Keywords: Reye's Syndrome, Risk Factor, Aspirin.

PENDAHULUAN

Sindrom Reye adalah penyakit langka yang menyerang pediatrik dan dapat menyebabkan kondisi fatal berupa ensefalopati non inflamasi akut dengan gagal hati yang disertai infiltrasi lemak. Sindrom Reye merupakan diagnosis yang sangat langka. Namun, gejala Sindrom Reye dapat berakibat fatal bahkan berkembang dengan cepat menjadi koma hingga dapat menyebabkan kematian (Chapman & Arnold, 2021).

Etiologi yang menyebabkan Sindrom Reye masih belum diketahui secara pasti. Sindrom Reye paling sering dipicu oleh virus seperti influenza A dan B serta varicella yang dikaitkan dengan penggunaan aspirin (Sari & Irawati, 2018; Chapman & Arnold, 2021). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa aspirin dan kejadian Sindrom Reye memiliki hubungan yang kuat, konsisten, dan tidak bias. Namun, patofisiologi Sindrom Reye sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Artikel ini bertujuan untuk menelaah



peran aspirin sebagai faktor risiko kejadian Sindrom Reye (Chapman & Arnold, 2021).

SINDROM REYE

Sindrom Reye adalah penyakit langka yang menyerang pediatrik dan dapat menyebabkan kondisi fatal berupa ensefalopati non inflamasi akut dengan gagal hati yang disertai infiltrasi lemak. Sindrom ini pertama kali digambarkan oleh ahli patologi Australia pada tahun 1963. Pada tahun 1970-an pengawasan nasional yang ketat terhadap penggunaan aspirin pada anak-anak dimulai karena dicurigai sebagai faktor risiko utama sindrom ini. Sindrom ini sering timbul saat pemulihan terhadap penyakit yang disebabkan virus dan sebelumnya diobati menggunakan aspirin. Gejala Sindrom Reye umumnya muncul sebagai muntah dan kebingungan dan berkembang dengan cepat menjadi koma hingga dapat menyebabkan kematian. Sindrom Reye juga dapat dipengaruhi oleh kesalahan dalam metabolisme (khususnya metabolisme asam lemak) dan reaksi terhadap beberapa obat dan toksin. Hingga saat ini belum ditemukan tes untuk mendiagnosis Sindrom Reye dan diagnosis didasarkan oleh gejala klinis yang muncul serta menggunakan pemeriksaan laboratorium (Chapman & Arnold, 2021).

Epidemiologi

Sindrom Reye merupakan diagnosis yang sangat langka. Sekitar kurang dari 2 kasus dilaporkan tiap tahun sejak tahun 1994. Namun, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tidak lagi mewajibkan pelaporan kasus Sindrom Reye sehingga jumlah kejadian sebenarnya mungkin tidak diketahui

dengan pasti. Penelusuran dan pencatatan kasus Sindrom Reye dimulai sejak tahun 1973. CDC melaporkan 555 kasus antara tahun 1979 dan 1980. Kemudian antara Desember 1980 hingga November 1997, CDC melaporkan 1207 kasus Sindrom Reye di Amerika Serikat terjadi pada pasien berusia kurang dari 18 tahun, 93 % diantaranya merupakan ras kulit putih dan 52% diantaranya berjenis kelamin perempuan. Insiden mulai turun dari rata-rata 100 kasus per tahun pada 1985 dan 1986 menjadi rata-rata 36 kasus per tahun antara 1987 dan 1993. Kasus kemudian menurun drastis sejak 1991 hingga 0,2 hingga 1,1 kasus per juta dilaporkan di Amerika Serikat pada 1991-1994. Tingkat kematian kasus secara keseluruhan adalah 31 persen dengan tingkat kematian tertinggi pada anak usia dibawah 5 tahun dimana pada kasus-kasus ini ditemukan kadar ammonia serum di atas 45 g/dl (26 mol/L) (Belay et al., 1999; Chapman & Arnold, 2021). Jumlah kasus Sindrom Reye mulai turun sejalan dengan peringatan penggunaan aspirin pada anak-anak dikeluarkan di Amerika Serikat pada tahun 1980. Pola penurunan jumlah kasus ini juga diamati di Inggris pada tahun 1986 dimana Inggris mengeluarkan peringatan penggunaan aspirin untuk anak usia dibawah 12 tahun. Setelah peringatan tersebut dikeluarkan, insidensi Sindrom Reye turun dari 0,63 kasus per 100.000 pada 1983-1984 menjadi 0,11 kasus per 100.000 pada 1990-1991. Penurunan serupa juga terjadi di Prancis (Chapman & Arnold, 2021).

Etiologi

Etiologi yang menyebabkan Sindrom Reye masih belum diketahui secara pasti, namun Sindrom Reye paling

sering dipicu oleh virus seperti influenza A dan B serta varicella yang dikaitkan dengan penggunaan aspirin. Data surveilans CDC pada tahun 1980-1997 menemukan bahwa kasus Sindrom Reye didahului oleh infeksi influenza sebanyak 73%, infeksi varicella 21%, dan infeksi gastroenteritis 14%. Studi epidemiologi juga menemukan adanya hubungan penggunaan salisilat dengan perkembangan Sindrom Reye, dimana kurang dari 0,1% anak yang menggunakan aspirin mengalami Sindrom Reye dan lebih dari 80% anak yang didiagnosis Sindrom Reye memiliki riwayat konsumsi aspirin dalam kurun waktu 3 minggu sebelumnya. Di Indonesia sendiri Sindrom Reye pernah dilaporkan terjadi pada anak laki-laki berusia 2 tahun dengan riwayat penggunaan aspirin (Sari & Irawati, 2018; Chapman & Arnold, 2021)

Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala dari Sindrom Reye dapat muncul dan berkembang antara 12 jam hingga 3 minggu setelah seseorang pulih dari penyakit yang disebabkan virus, seperti infeksi saluran pernapasan bagian atas dan gastroenteritis. Kejadian muntah dapat terjadi umumnya dalam 3 hingga 6 hari setelah penyakit virus (Chapman & Arnold, 2021). *Center for Disease Control & Prevention* (CDC) telah menerangkan perkembangan klinis Sindrom Reye dalam 5 stadium:

- Stadium 1: Muntah yang berlebihan dan terus menerus, letargi, mengantuk, mimpi buruk.
- Stadium 2: Stupor, delirium, disorientasi, hiperrefleksia, refleks babinski positif, hiperventilasi, kurang merespon terhadap rangsang nyeri, pupil melebar, takikardia.

- Stadium 3: Koma, tidak ada respon terhadap rangsang nyeri, kekakuan dekortikasi.
- Stadium 4: Respon pupil yang minimal terhadap cahaya atau pupil melebar dan menetap, koma dengan kekakuan deserebrasi.
- Stadium 5: Kejang, paralisis flasid, hilangnya refleks tendon dalam, pupil tidak merespon, henti napas, dan kematian (Chapman & Arnold, 2021).

ASPIRIN SEBAGAI FAKTOR RISIKO

Aspirin dan Sindrom Reye

Aspirin dan kejadian Sindrom Reye memiliki hubungan yang kuat, konsisten, dan tidak bias. Hal ini didapatkan dari hasil beberapa penelitian case control seperti Studi Yale yang dianggap memiliki akurasi yang cukup kuat. Penelusuran epidemiologis kemudian juga menguatkan asumsi ini.

Secara epidemiologis, kasus Sindrom Reye menunjukkan penurunan yang signifikan sejak adanya peringatan massif terkait bahaya penggunaan aspirin untuk mengobati infeksi virus pada anak-anak. Peringatan ini dikeluarkan sebagai respon terhadap data yang menunjukkan bahwa 80% pasien Sindrom Reye terdeteksi mengkonsumsi aspirin pada kurun waktu 3 minggu sebelum terdiagnosis (Chapman & Arnold, 2021). Walaupun demikian, perlu diingat bahwa aspirin bukan merupakan etiologi dari Sindrom Reye dan hanya 0,1% anak yang mengkonsumsi aspirin mengalami penyakit ini, sehingga penggunaannya untuk terapi beberapa kondisi medis tertentu seperti Kawasaki Disease masih diperbolehkan walaupun harus dalam monitoring yang ketat (Chapman & Arnold, 2021).

Metabolisme Aspirin

Memahami metabolisme aspirin dalam tubuh penting untuk mengetahui bagaimana aspirin dapat memicu terjadinya Sindrom Reye. Setelah diabsorpsi, aspirin akan segera dimetabolisme menjadi asam salisilat.

Asam salisilat kemudian dimetabolisme menjadi asam hidroksi hippuric (hydroxyl hippuric acid (HHA)) dan asam gentisat di mitokondria dan retikulum endoplasma sel-sel hepatosit (Glasgow & Middleton, 2001). Pada Sindrom Reye, metabolit aspirin ini dapat bertahan dalam konsentrasi millimolar selama beberapa waktu (Glasgow & Middleton, 2001).

Mekanisme Aspirin Menyebabkan Sindrom Reye

Patofisiologi Sindrom Reye sampai saat ini belum diketahui dengan pasti. Akan tetapi, berdasarkan bukti dan hasil penelitian-penelitian yang telah dilakukan, patofisiologi Sindrom Reye kemungkinan besar berhubungan dengan hepatotoksitas akibat rusaknya mitokondria pada kondisi infeksi virus (Chapman & Arnold, 2021).

Penghambatan fosforilasi oksidatif dan oksidasi asam lemak rantai panjang dianggap sebagai penyebab utama dalam disfungsi mitokondria yang terjadi pada penderita Sindrom Reye. Di sinilah kemudian peran aspirin dalam patofisiologi Sindrom Reye penting untuk diperhatikan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa aspirin sangat mungkin dapat menyebabkan atau memperburuk kondisi kerusakan mitokondria melalui inhibisi fosforilasi oksidatif dan oksidasi asam lemak rantai

panjang. Aspirin juga dianggap dapat mempengaruhi proses kematian sel yang semakin memperburuk kerusakan metabolisme yang sudah terjadi (James, 2004).

Hasil penelitian yang mendukung adanya peran aspirin dalam patofisiologi Sindrom Reye ini diantaranya adalah sebagai berikut:

- Menurut Kwan-Sa-You (1983), Aspirin telah terbukti memiliki efek toksik pada mitokondria tikus yang diisolasi, termasuk pelepasan fosforilasi oksidatif, penghambatan oksidasi asam lemak dan penghambatan sintesis urea.
- Menurut Glezen (1982), Aspirin telah terbukti mengganggu respon imun terhadap infeksi virus dengan menghambat transformasi limfosit dan produksi interferon.
- Menurut Larrick et al (1986), Aspirin telah terbukti meningkatkan pelepasan faktor nekrosis tumor secara in vitro oleh makrofag tikus. Faktor nekrosis tumor menghambat oksidasi asam lemak dan merusak mitokondria. Telah dilaporkan juga bahwa hewan yang belum dewasa lebih sensitif terhadap efek toksik dari faktor nekrosis tumor.
- Menurut Glasgow et al (1999), Fibroblas pada pasien Sindrom Reye telah terbukti lebih sensitif terhadap penghambatan oksidasi yang disebabkan oleh asam salisilat daripada sel kontrol. Efek dari dosis terapi aspirin mungkin lebih besar pada pasien Sindrom Reye dibandingkan pada anak normal. Tomasova et al (1984), menunjukkan penurunan aktivitas aspirin esterase pada Sindrom Reye (James, 2004).
- Aspirin dan asam salisilat pada dosis 1-5 mM juga bisa menghambat

pelepasan sitokin pro inflamasi dan antiapoptotic nuclear factor kB yang akan semakin mendukung terjadinya kematian dini sel (Cooperstock MS, et al., 1975).

Walaupun demikian, terdapat juga studi lain seperti review dari Karsten Schror (2007) yang menganggap bahwa aspirin mungkin tidak benar-benar berkaitan dengan Sindrom Reye dan *Inborn error of metabolism* (IEM) mitokondria mungkin memiliki peran yang lebih besar dalam patofisiologi penyakit ini (Schror, 2007). Schror berpendapat bahwa manifestasi klinis yang ditunjukkan pasien dengan Sindrom Reye memiliki beberapa perbedaan mendasar dengan kondisi toksisitas hati yang berkaitan dengan aspirin. Hal ini menurutnya menunjukkan bahwa patofisiologi dibalik terjadinya Sindrom Reye berbeda dari patofisiologi kerusakan liver akibat penggunaan aspirin (Schror, 2007).

Studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa ada faktor lain selain penyakit virus dan paparan aspirin yang terlibat seperti kecenderungan faktor genetik, karena tidak semua anak dengan penyakit virus yang terpapar aspirin akan berkembang menjadi Sindrom Reye dan beberapa anak dengan penyakit virus tanpa konsumsi aspirin dapat berkembang menjadi Sindrom Reye (James, 2004). Hasil dari studi-studi ini menunjukkan bahwa Sindrom Reye bukanlah suatu kondisi yang disebabkan oleh satu penyebab tunggal, melainkan kombinasi faktor-faktor dan kondisi tertentu yang sampai saat ini belum dipahami secara menyeluruh.

Hubungan Dosis dan Respon

Sebuah studi yang dilakukan oleh *US Public Health Service* (PHS) melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah harian aspirin yang diterima dengan berat badan dan tingkat koma. Namun, penelitian besar dari PHS dan Universitas Yale telah menunjukkan overdosis yang signifikan pada kelompok Sindrom Reye dibandingkan dengan kontrol yang diobati dengan aspirin, tetapi tidak ada penelitian yang menunjukkan hubungan antara dosis dengan keparahan secara klinis. Penelitian Universitas Yale menunjukkan, risiko Sindrom Reye tetap memiliki hubungan yang kuat meskipun pasien menerima aspirin dalam dosis total yang rendah (<45mg/kg). Dalam studi utama, PHS menunjukkan bahwa kelompok kasus menerima dosis aspirin yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol, tetapi 3 dari 26 kasus dengan Sindrom Reye menerima aspirin dengan dosis yang sama yaitu <10 mg/kg/hari. Sehingga, dilihat dari hubungan antara respon dan dosis yang diberikan, aspirin menjadi *co-factor* atau faktor tambahan yang dapat memicu terjadinya Sindrom Reye (Sari and Irawati, 2018).

KOMPLIKASI

Dengan berkembangnya metode diagnosis dan pengobatan Sindrom Reye, sebagian besar penderita anak-anak dan remaja dapat sembuh sepenuhnya dari kondisi ini. Namun pada beberapa kasus, Sindrom Reye dapat menyebabkan seseorang mengalami kerusakan otak permanen akibat pembengkakan otak. Komplikasi lain yang mungkin dapat terjadi antara lain: kejang, herniasi otak, pneumonia aspirasi, aritmia jantung, kolaps kardiovaskular, pankreatitis,



perdarahan gastrointestinal, kegagalan pernafasan, gagal ginjal, sepsis, kematian (Chapman & Arnold, 2021).

PROGNOSIS

Prognosis Sindrom Reye akan tergantung pada deteksi dini dan terapi agresif yang diberikan. Jika fase neurologis Sindrom Reye sembuh, fungsi viseral diharapkan pulih sepenuhnya dalam beberapa hari. Namun, tingkat keparahan dan durasi efek metabolik dan hidrostatis pada sistem saraf akan menentukan prognosis. Meskipun patogenesis pembengkakan otak masih belum diketahui dengan jelas, tetapi hasilnya bisa sangat jelas dengan peningkatan tekanan intrakranial. Jika terjadi lebih parah, ditandai dengan penurunan tekanan perfusi serebral. Tekanan perfusi serebral 40 mm Hg atau kurang pada Sindrom Reye akan membawa hasil yang sangat buruk. Penyakit ini berpotensi fatal, tetapi kematian umumnya dapat dihindari bila perfusi serebral dan peningkatan tekanan intrakranial dapat dicegah. Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa, peningkatan kadar amonia, ada kecenderungan mengalami defisit neurologis sisa yang terkait dengan risiko kematian (Glasgow & Middleton, 2001).

KESIMPULAN

Sindrom Reye merupakan penyakit langka yang menyerang anak-anak dan dapat menyebabkan kondisi fatal berupa ensefalopati non inflamasi akut dengan gagal hati yang disertai infiltrasi lemak. Penggunaan aspirin untuk pengobatan infeksi virus pada anak dianggap menjadi salah satu faktor risiko utama Sindrom Reye. Patofisiologi pasti bagaimana

terjadinya Sindrom Reye masih belum dipahami sampai saat ini. Belum dipahaminya patofisiologi Sindrom Reye secara menyeluruh menandakan bahwa masih banyak kondisi dan etiologi lain yang juga belum diketahui. Penyakit ini kemungkinan tidak hanya disebabkan oleh satu hal saja melainkan kombinasi dari berbagai kondisi. Aspirin mungkin memang telah terbukti berhubungan dengan kejadian Sindrom Reye, tetapi perlu diingat bahwa penyakit ini merupakan penyakit sangat langka dan tidak semua kasusnya berkaitan dengan penggunaan aspirin. Untuk itu, penelitian lebih lanjut untuk memahami patofisiologi Sindrom Reye secara pasti penting untuk dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Belay, E. D. et al. (1999) 'Reye's Syndrome in the United States from 1981 through 1997', *New England Journal of Medicine*. Available at: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199905063401801?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov.
- Chapman, J., & Arnold, J. (2021). Reye Syndrome. In *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/>
- Glasgow, J. F., & Middleton, B. (2001). Reye syndrome—insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*, 351-353.
- James S. Review of Aspirin/Reye's Syndrome warning statement [Internet]. *Medicines Evaluation*



- Committe Australian Government;
2004 [cited 27 August 2021].
Retrieved from
<https://www.tga.gov.au/publication/review-aspirin-reyes-syndrome-warning-statement>
- Schorr, K. (2007). Aspirin and Reye Syndrome: a Review of the Evidence. *Pediatric Drugs*, 9(3), 195-204.
- doi:10.2165/00148581-200709030-00008
- Sari, R. and Irawati, N. (2018) 'Asosiasi penggunaan aspirin pada viral infection dengan Sindrom Reye', *Majority*, 7(Cdc), pp. 266–270.