

ASOSIASI CARA PEMBERIAN OBAT DENGAN ONSET DAN DERAJAT KLINIS REAKSI HIPERSENSITIFITAS AKUT/ANAFILAKSIS PADA PENDERITA YANG DIRAWAT DI RSUP SANGLAH DENPASAR BALI

I GN Eka Imbawan, Ketut Suryana, Ketut Suardamana
Divisi Alergi Imunologi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah
Email: eka_imbawan@yahoo.com

ABSTRACT

Acute hypersensitivity reaction/anaphylaxis is a post exposure acute reaction involving dermatologic system/mucosal and subcutaneous tissue; while anaphylaxis is an acute systemic reaction involving two or more organ systems (the skin/mucosa and subcutaneous tissue, respiratory system, cardiovascular system, gastrointestinal system). Drugs as allergens can trigger these reactions orally, parenteral, or topically (contact). Different modes of drug administration are known to relate with onset and degree of the resulting clinical features. We conduct a cross sectional study to determine the association between modes of drugs administration with onset and clinical degree in patients hospitalized at Sanglah General Hospital Denpasar.

This study involved 205 patients with acute hypersensitivity reactions/anaphylaxis (105 male and 100 female). Mean age was 33.12 (12 – 80) years, 131 persons (63.9%) were triggered by drugs, while 57 patients (27.8%) were triggered by food, 13 patients (6.3%) by insect sting, and 3 patients (1.5%) by other allergens. Of 131 patients with drugs as the trigger, 108 patients (82.4%) were given orally, 22 patients (16.8%) were given parenterally and 1 patient (0.8%) was triggered via contact. The mean onset of an acute hypersensitivity reaction/anaphylaxis triggered by oral and parenteral drugs were 4.2 hours and 0.6 hours respectively ($p < 0.01$). We conclude that modes of drug administration are associated with the onset of symptoms, but not with the degree of clinical manifestation of acute hypersensitivity reaction/anaphylaxis.

Keywords: acute hypersensitivity reactions/anaphylaxis, triggering allergen, onset, clinical degrees

PENDAHULUAN

Reaksi hipersensitivitas akut merupakan reaksi alergi pasca paparan yang melibatkan sistem kulit/mukosa dan jaringan bawah kulit. Sedangkan anafilaksis merupakan reaksi alergi sistemik akut yang melibatkan 2 sistem organ atau lebih (sistem kulit/mukosa dan jaringan bawah kulit, sistem respirasi, sistem kardiovaskular, sistem gastrointestinal). Gambaran klinis dapat berupa urtika, pruritus dan atau angioedema (reaksi hipersensitifitas akut). Sedangkan bila disertai dengan manifestasi yang melibatkan

organ sistemik seperti hipotensi, syok, bronkospasme, kongesti hidung, manifestasi neurologis disebut anafilaksis. Rasa tidak enak ditenggorokan bahkan dapat terjadinya sumbatan jalan nafas atas, gatal dan berair pada mata, kemerahan pada konjungtiva.¹ Gambaran klinis dari sistem gastrointestinal berupa nyeri perut, mual, muntah dan diare dapat terjadi tetapi jarang kecuali pada kasus alergi makanan. Diagnosis reaksi hipersensitifitas akut/anafilaksis didasarkan pada gambaran klinis yang terjadi. Kriteria diagnosis klinis dari reaksi hipersensitifitas akut/anafilaksis yaitu onset akut dari penyakit (menit-beberapa jam)

yang berkaitan dengan paparan sebelumnya dengan melibatkan sistem kulit/mukosa dan jaringan bawah kulit (reaksi hipersensitifitas akut). Sedangkan bila disertai manifestasi 1 atau lebih (sistem respirasi, sistem kardiovaskuler, sistem gastrointestinal) disebut anafilaksis. Triptase dilepaskan oleh sel mast baik pada reaksi anafilaksis maupun reaksi anafilaktoid dan kadarnya selalu meningkat pada reaksi berat. Peningkatan serum triptase didalam serum adalah sementara, mencapai puncaknya rata-rata 1 jam pasca timbulnya reaksi.²

Derajat klinis dari reaksi hipersensitifitas akut/anafilaksis dibedakan oleh Brown (2004), menjadi: 1). Ringan (hanya melibatkan kulit dan jaringan dibawah kulit) seperti: eritema generalisata, urtikaria, angioedema/edema periorbita. 2). Sedang (melibatkan sistem respirasi, kardiovaskuler, gastrointestinal) seperti : sesak nafas, stridor, mengi, mual, muntah, pusing (*pre syncope*), rasa tidak enak di tenggorokan dan dada serta nyeri perut. 3). Berat (hipoksia, hipotensi, syok dan manifestasi neurologis) seperti: sianosis ($SpO_2 \leq 90\%$), hipotensi (SBP < 90 mmHg pada dewasa), kolaps, penurunan kesadaran dan inkontinensia. Reaksi dengan derajat ringan dikenal sebagai reaksi hipersensitifitas akut, sedangkan untuk derajat sedang dan berat merupakan gambaran klinis anafilaksis.¹

Faktor risiko yang berasosiasi dengan beratnya derajat klinis antara lain umur, jenis kelamin, alergen (antibiotik, analgetik, makanan), sengatan serangga, riwayat alergi dan asma, derajat hipersensitifitas/respon imun penderita. Cara atau jalur pemberian obat sebagai faktor risiko diketahui berasosiasi dengan onset dan beratnya derajat klinis yang timbul. Sejauh mana asosiasi antara cara pemberian obat dengan onset dan derajat klinis yang timbul pada penderita reaksi anafilaksis akut/anafilaksis akan disampaikan pada penelitian berikut ini.

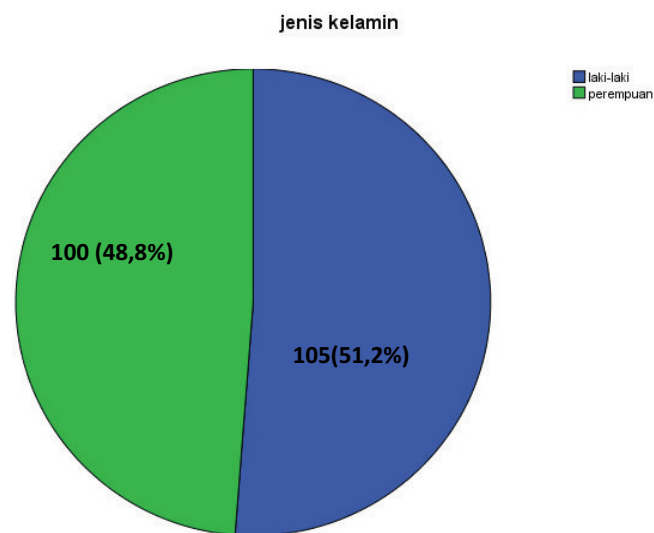
Penelitian ini merupakan suatu Studi potong lintang yang melibatkan 205 penderita hipersensitifitas akut/anafilaksis yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar periode 2007 sampai Juni 2010. Cara

pemberian obat yang dimaksud disini yaitu cara masuknya obat ke dalam tubuh baik secara oral, parenteral maupun kontak (topikal). Onset dari reaksi adalah waktu dari paparan dengan timbulnya gambaran klinis. Derajat klinis dari reaksi hipersensitifitas akut atau anafilaksis sesuai dengan klasifikasi dari Brown SGA, 2004.

Setelah data terkumpul, distribusi dan homogenitas dari variabel dianalisis dengan menggunakan tes Kolmogorov-Smirnov dan Levine's karena data lebih dari 50 sampel. Juga ditampilkan data deskriptif dan analisa asosiasi komparatif dengan menggunakan *t-test*.

HASIL

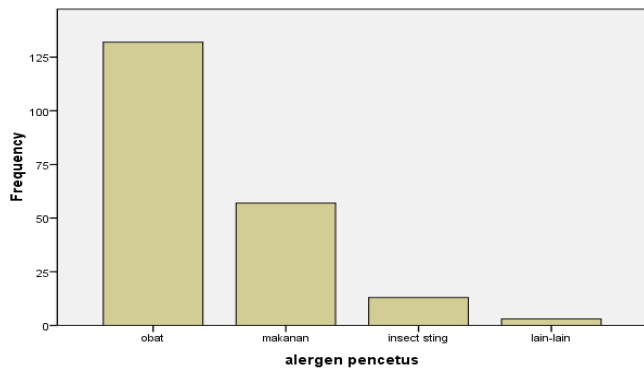
Penelitian ini melibatkan 205 penderita reaksi hipersensitifitas akut/anafilaksis, terdiri dari 105 laki-laki dan 100 penderita perempuan (Gambar 1) dengan rerata umur 33,12 (12 – 80) tahun.



Gambar 1. Distribusi jenis kelamin sampel (n = 205)

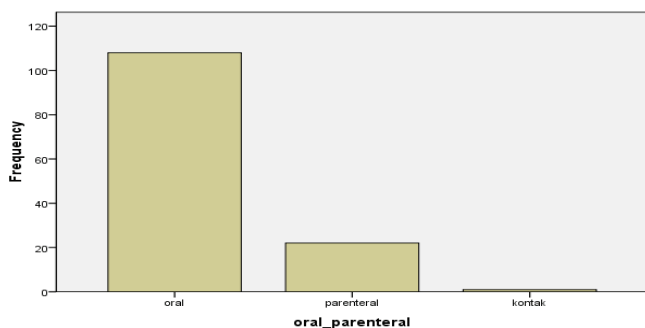
Berdasarkan jenis alergennya, sebanyak 131 orang (63,9%) dengan obat sebagai alergen pencetus, sedangkan untuk makanan 57 orang (27,8%), sengatan serangga 13 orang (6,3%) dan lainnya 3 orang (1,5%), seperti terlihat pada Gambar 2.

DISKUSI



Gambar 2. Distribusi pencetus reaksi hipersensitivitas/anafilaksis

Pada individu dengan obat sebagai pencetus, didapatkan 108 orang (82,4%) diberikan secara oral, 22 orang (16,8%) secara parenteral, dan 1 orang (0,8%) secara topikal (Gambar 3). Rerata onset dari reaksi hipersensitivitas akut/anafilaksis dengan obat oral sebagai pencetus yaitu 4,2 jam, sedangkan obat parenteral 0,6 jam, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,01$).



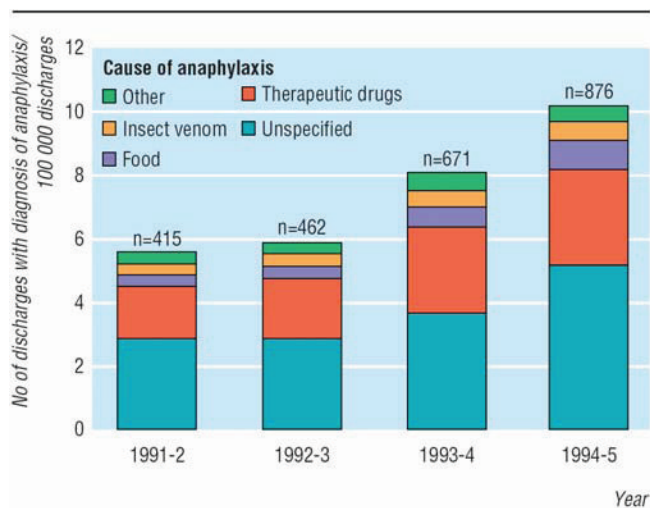
Gambar 3. Distribusi rute pemberian obat yang menjadi alergen pencetus

Di antara individu dengan obat oral sebagai pencetus, didapatkan manifestasi klinis derajat sedang merupakan kejadian tertinggi yaitu 48 orang (44,4%), sedangkan manifestasi kulit ringan 41 orang (38,0%), dan berat 19 orang (17,6%). Di antara individu dengan obat parenteral sebagai pencetus didapatkan kejadian tertinggi pada manifestasi klinis ringan 9 orang (40,9%) dan sedang 9 orang (40,9%) sedangkan berat hanya pada 4 orang (18,2%).

Terdapat beberapa penelitian mengenai tingkatan umur penderita yang dihubungkan dengan reaksi anafilaksis. Penelitian oleh Kemp, dkk.³ mendapatkan interval umur antara 6 bulan sampai 89 tahun, dengan rerata umur 29 tahun. Sedangkan menurut studi oleh Memphis, interval umur pasien anafilaksis berkisar antara yaitu 12 – 75 tahun dengan rerata 38 tahun. Bila dilihat dari distribusi jenis kelamin, tidak dijumpai pola khusus pasien dengan reaksi hipersensitivitas/anafilaksis pada penelitian ini. Distribusi berdasarkan jenis kelamin relatif berimbang antara laki-laki dan perempuan. Hal ini agak berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Memphis yang melaporkan perempuan sedikit lebih banyak dibandingkan laki-laki. Secara fisiologis, kemungkinan seseorang untuk mendapatkan reaksi hipersensitivitas/anafilaksis kurang dipengaruhi oleh jenis kelamin.^{4,5}

Pencetus reaksi hipersensitivitas/anafilaksis terbanyak pada penelitian ini adalah obat (131 orang/63,9%), disusul oleh makanan (57 orang/27,8%), sengatan serangga (13 orang/6,3%), dan pencetus lainnya diluar penyebab di atas (3 orang/1,5%). Penelitian mengenai anafilaksis juga dilakukan oleh Aziz Sheik dan Bernadette Alves⁶ (Gambar 4) pada tahun 1991 – 1995. Pada penelitian ini didapatkan Pada penelitian ini juga didapatkan obat sebagai penyebab terbanyak dari reaksi hipersensitivitas/anafilaksis, yaitu 772 orang dari 1248 orang (62%), disusul makanan yaitu 193 orang dari 1248 (15%), dan sengatan serangga sebanyak 138 orang dari 1248 (11%).

Apabila kita lihat lebih jauh, sebagian besar rute tempat masuknya obat, yang menjadi alergen terbanyak disini melalui jalur oral (108 orang/82,4%), sedangkan 22 orang sisanya melalui jalur perparenteral. Terdapat kemiripan dengan hasil yang didapatkan dari satu studi yang cukup besar oleh Aziz dan kawan-kawan.



Gambar 4. Distribusi alergen penyebab reaksi hipersensitivitas/anafilaksis⁶

Selain studi di atas, jika dibandingkan dengan beberapa penelitian lain, maka didapatkan beberapa kemiripan pola penyebab reaksi hipersensitivitas/anafilaksis (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pencetus reaksi hipersensitivitas/anafilaksis dari beberapa penelitian

Kausa (%)	Den-pasar ⁷	Singapura ⁸	Australia ⁹	Italia ¹⁰	Inggris ¹¹	Amerika ¹²
Obat	63,9	-	8,00	49,00	33,00	16,00
Makanan	25,72	45,00	61,00	-	23,00	25,00
Serangga	7,71	33,00	20,00	29,00	20,00	15,00
Lateks	-	-	-	-	3,40	27,00
Lain-lain	0,95	-	-	-	-	-
Tidak teridentifikasi	-	22,0	8,00	-	19,00	27,00

Pada penelitian ini didapatkan asosiasi yang bermakna antara cara pemberian obat (rute pemberian obat) pencetus dengan onset reaksi hipersensitivitas akut/anafilaksis ($p = 0,012$). Sedangkan asosiasi antara cara pemberian obat dengan derajat klinis reaksi hipersensitivitas akut/anafilaksis tidak kami dapatkan. Hal ini dapat dimengerti mengingat semakin cepat obat tersebut diserap akan semakin cepat pula terjadi degranulasi sel mast dan basofil yang pada akhirnya semakin cepat menimbulkan gejala klinis.

Cara pemberian obat disini tidak berhubungan dengan beratnya derajat klinis dari reaksi yang ditimbulkan, hal ini dapat dijelaskan mengingat patomekanisme timbulnya reaksi hipersensitivitas/anafilaksis begitu kompleks dan tidak ada satu faktor tertentu yang dominan yang dapat dijadikan petunjuk kapan reaksi yang terjadi itu akan bersifat ringan ataupun sebaliknya.³⁻⁵

KESIMPULAN

Penyebab terbanyak dari reaksi hipersensitivitas akut/anafilaksis di RSUP Sanglah adalah obat. Didapatkan asosiasi yang bermakna antara cara pemberian (rute) obat dengan onset timbulnya reaksi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
2. Krause SC. Anaphylaxis. Available from: <http://www.emedicine.com>. Accessed on 15th March 2010.
3. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immediate Hypersensitivity. In: Abbas AK, editor. *Cellular and molecular immunology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2007.p.447-53.
5. Karnen GB, Iris R. Reaksi hipersensitivitas. In: Karnen GB, editor. *Imunologi dasar*. 8th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2009.p.379-81.
6. Aziz S, Bernadette A. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320:1441-6.
7. Suryana K, Suardamana K, Imbawan IGNE. Karakteristik pasien dengan reaksi hipersensitivitas/anafilaksis yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar; 2008. (Unpublished)

8. Thong BYH, Leong YK, Tang CY, Chung HH. Anaphylaxis in adults to a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46(10):529-33.
9. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factor for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
10. Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Novembre E. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:E8-12.
11. Pumphrey RS. Lesson for management of anaphylaxis from study to fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
12. Dibs D, Baker M. Anaphylaxis in children: A-5 years experience. *Pediatrics* 1997;99(1):e7-12.