

Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat

Approach to Diagnosis and Treatment of Drug Allergy

Roy Akur Pandapotan¹, Iris Rengganis²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Alergi dan Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Iris Rengganis. Divisi Alergi dan Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: irisrengganis@yahoo.com

ABSTRAK

Alergi obat merupakan salah satu masalah kesehatan yang cukup serius. Alergi obat dapat didefinisikan sebagai reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis. Meskipun demikian, tidak mudah menentukan apakah suatu reaksi simpang obat merupakan reaksi alergi dan dibutuhkan suatu pendekatan diagnosis yang sistematis. Selain anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang alergi obat yang terdiri dari pemeriksaan penunjang umum dan khusus yang dapat dilakukan baik *in vivo*, *in vitro*, maupun dengan biopsi. Tata laksana alergi obat adalah menghindari faktor yang menimbulkan gejala, mengobati reaksi secara benar dan cara-cara khusus seperti *threatening through*, tes dosing, desensitisasi dan pramedikasi terhadap obat-obat tertentu.

Kata Kunci: *alergi, diagnosis, obat, tata laksana*

ABSTRACT

Drug allergy is a serious medical problem. Drug allergy can be defined as an adverse drug reaction involving immunological mechanism. However, it is not easy to decide whether an adverse drug reaction is an allergic reaction, and it requires a systematically diagnostic approach. Beside a thorough history taking and physical examination, there are general and specific laboratory examination to investigate drug allergy which can be done *in vivo*, *in vitro*, or biopsy. The management of drug allergy include the avoidance of the precipitating event, and specific methods to reduce the drug reaction which include *threatening through*, dosing test, desensitization, and the administration of premedication for certain drugs.

Keywords: *allergy, diagnostic, drug, management*

PENDAHULUAN

Seluruh obat memiliki risiko menimbulkan efek samping, namun hanya beberapa saja yang menimbulkan reaksi alergi. Alergi obat sendiri dapat dimengerti sebagai reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis. Meskipun demikian, tidak mudah menentukan apakah suatu reaksi simpang obat merupakan reaksi alergi atau bukan, dan dibutuhkan suatu pendekatan diagnostik yang sistematis.^{1,2}

Di Inggris, dilaporkan terdapat 62.000 pasien yang dirawat inap karena alergi obat dan reaksi simpang obat selama tahun 1996-2000.¹ Sementara itu, pada tahun 2014, sebuah studi multi-senter di Polandia melaporkan prevalensi alergi obat sebanyak 8,4 %.³ Di Thailand, sebuah studi pada tahun 2008 melaporkan bahwa obat anti-

mikroba merupakan penyebab utama alergi obat yang terjadi.⁴

Pembiayaan untuk diagnosis dan tatalaksana alergi obat juga menjadi perhatian khusus. Di salah satu rumah sakit publik di Australia Barat, pada tahun 2008 dilaporkan sebanyak 10-20% pasien yang dirawat memiliki alergi penisilin.⁵ Sementara di Amerika Serikat, dilaporkan bahwa alergi obat merupakan masalah yang paling banyak ditangani oleh divisi alergi pada pasien rawat inap. Alergi obat di Spanyol dilaporkan menjadi penyebab tersering ketiga setelah asma bronkial dan rinitis, yang menyebabkan pasien berobat ke klinik alergi rawat jalan.^{5,6} Penanganan alergi obat di Turki juga dilaporkan masih belum optimal, sebab pada tahun 2012 baru terdapat 70 spesialis alergi dan 22 pusat alergi yang mampu

melakukan tes provokasi oral. Padahal, dilaporkan 7% dari 75.627.384 penduduk Turki memiliki masalah alergi obat saat dirawat.^{7,8}

Berdasarkan data tersebut, alergi obat merupakan salah satu masalah kesehatan yang cukup serius. Artikel ini akan membahas mengenai pendekatan diagnosis dan tatalaksana alergi obat.

DEFINISI

Obat merupakan senyawa yang digunakan baik untuk mencegah maupun mengobati penyakit atau untuk kepentingan diagnosis. Obat juga dapat digunakan pada situasi tertentu, misalnya melumpuhkan sementara otot rangka dalam tindakan pembedahan ataupun membuat seseorang infertil.² Sementara itu, reaksi simpang obat (RSO) didefinisikan sebagai reaksi yang tidak diinginkan atau pun reaksi yang berbahaya yang muncul pada dosis normal.⁹ Alergi obat adalah reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis. Dalam spesialisasi alergi imunologi, alergi obat merupakan RSO yang terjadi melalui reaksi imun yang terjadi melalui IgE atau reaksi hipersensitivitas cepat dengan berbagai mekanisme dan presentasi klinis.^{2,10}

MEKANISME, FAKTOR RISIKO DAN KLASIFIKASI ALERGI OBAT

Sebagian besar obat merupakan senyawa kimia dengan berat molekul yang rendah. Oleh karena itu, obat harus terlebih dahulu berikatan secara kovalen dengan makromolekul seperti protein, membentuk konjugat multivalen yang akan diproses dan dipresentasikan terhadap sel limfosit T oleh sistem imun. Namun, sebagian kecil obat dengan berat molekul yang besar seperti antibodi monoklonal memiliki banyak epitop sehingga dapat bersifat multivalen.^{11,12}

Konsep mekanisme alergi obat yang umum diterima saat ini adalah konsep hapten, konsep pro-hapten dan konsep p-i. Obat dengan molekul yang tidak cukup besar seperti penisilin, sulfonamide, sefalosporin pelepas otot, tiopental, antituberkulosis, sisplatin dan kuinidin perlu terlebih dahulu berikatan dengan protein pembawa agar dapat menginduksi respon imun spesifik yang disebut konsep hapten. Sementara konsep pro hapten sendiri menggambarkan bahwa ada sebagian obat yang bersifat tidak reaktif dan perlu mengalami konversi dahulu melalui proses metabolik, baik dengan enzim ataupun non-enzim untuk menjadi bentuk yang reaktif. Contoh konsep pro hapten yaitu pada alergi obat sulfametoksazole. Sedangkan, berdasarkan konsep p-i sendiri, ditemukan bahwa sebagian obat dapat memiliki interaksi direksi

farmakologik dengan reseptor sel T atau molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dalam bentuk ikatan reversibel selain ikatan kovalen, yang dapat mengaktifkan sel T.^{2,13,14}

Reaksi obat sendiri dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Faktor risiko tersebut antara lain jenis obat, berat molekul obat, kimiawi obat, regimen pengobatan, faktor pejamu, atopi, penyakit tertentu, gangguan metabolisme dan lingkungan. Obat seperti β -laktam, sulfonamid, obat anti-inflamasi non-steroid, trimetoprim dan sulfametoksazol sering menimbulkan reaksi berat. Obat dengan berat molekul tinggi lebih sering menimbulkan reaksi imun, Regimen pemberian oral, intravena, intramuskular, subkutan dan topikal secara berurutan menyebabkan induksi alergi meningkat. Usia muda dan jenis kelamin wanita meningkatkan kecenderungan terjadinya alergi obat. Klasifikasi reaksi obat pembagiannya menurut mekanisme digambarkan dalam Tabel 1 dan Gambar 1.² Infeksi virus, gangguan metabolisme seperti defisiensi G6PD meningkatkan risiko alergi obat. Sedangkan cahaya UV dapat mengubah imunoenitas obat tertentu.^{2,15,16}

DIAGNOSIS

Reaksi alergi obat bisa menyerupai alergi pada umumnya seperti urtikaria, anafilaksis, asma dan penyakit serum. Gejala lain yang dapat muncul diantaranya adalah jenis ruam kulit (terutama eksantema), infiltrasi eosinofil ke paru, panas, hepatitis, sindrom lupus dan nefritis interstisial akut. Reaksi ini cenderung bersifat spesifik yang tidak bergantung pada dosis dan efek farmakologi obat. Alergi obat jarang terjadi pada pajanan pertama, lebih cenderung terjadi pada pajanan ulang karena reaksi ini memerlukan memori (sensitasi) dengan gambaran reaksi yang terjadi pada pajanan berikutnya yang terjadi lebih cepat. Dalam beberapa hari setelah penghentian obat, reaksi alergi obat biasanya menghilang, kecuali pada kondisi yang dimana metabolit obat berperan sebagai hapten atau sudah terbentuknya kompleks imun. Hal yang perlu diingat adalah alergi obat hanya terjadi pada sebagian kecil penderita yang mendapat obat.^{2,17}

Berdasarkan pengetahuan akan mekanisme, faktor risiko dan gejala klinis alergi obat, maka ada beberapa pertanyaan relevan yang perlu ditanyakan secara umum dalam anamnesis, yaitu deskripsi gejala, penyakit atopi dan penyakit lainnya, serta pemicu dan faktor lingkungan hidup di sekitar penderita. Ketika ada kecurigaan mengenai munculnya reaksi alergi obat, maka harus ditanyakan riwayat pemakaian obat yang baru saja digunakan dan hubungan waktu antara pemakaian obat dan munculnya gejala. Alergi obat biasanya muncul setelah pajanan kedua

dan telah disingkirkan kemungkinan penyebab lain dari manifestasi klinis yang muncul. Pengetahuan mengenai farmakologi dan sifat alergen dari obat yang diberikan penting, terutama dalam keadaan dimana ada beberapa obat yang diduga menimbulkan reaksi alergi.^{2,17}

Pemeriksaan fisis pada pasien tersangka alergi obat harus dilakukan secara menyeluruh terhadap semua sistem untuk mencari semua presentasi klinis alergi obat. Manifestasi klinis tersering adalah pada organ kulit. Karakteristik dari lesi kulit penting untuk menentukan kemungkinan penyebab, pemeriksaan penunjang lanjutan dan tatalaksana alergi obat. Sejumlah manifestasi kelainan kulit yang sering muncul pada reaksi alergi obat adalah pruritus, eksantema, urtikaria, angioedema, erupsi bula, akne, *fixed drug eruptions*, eritema multiform, eritematosus lupus, psoriasis, purpura dan vaskulitis. Selain itu, juga data berupa reaksi kulit yang mengancam nyawa seperti sindrom Stevens-Johnson erupsi, *toxic epidermal necrolysis*(TEN), dermatitis exfoliatif dan *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*(DRESS).¹⁷

Manifestasi kulit reaksi alergi obat yang tersering adalah eksantema (erupsi makulopapular). Lesi kulit biasanya gatal yang pada awalnya makula dan kemudian berkembang menjadi papula dan akhirnya muncul sebagai plak. Lesi kulit biasanya muncul mulai dari bagian tengah badan yang menyebar ke daerah ekstremitas secara bilateral. Exantem yang muncul biasanya merupakan manifestasi hipersensitivitas tipe lambat yang muncul beberapa hari setelah penggunaan obat. Exantem yang dipicu obat ini tidak berkembang menjadi reaksi anafilaksis karena biasanya tidak melibatkan IgE. Beberapa obat yang diketahui menimbulkan eksantem adalah allopurinol, aminopenisilin, sefalosporin, obat antiepilepsi dan antibakteri sulfonamid.^{2,17,18}

Manifestasi kulit *fixed drug eruption* muncul pada sisi mukosa atau kulit yang sama yang terpajan ulang terhadap penyebab alergi obat. Lesi ini berbentuk bulat, oval, berbatas tegas, kemerahan, plak yang sedikit terangkat, dengan ukuran diameter beberapa milimeter sampai sentimeter. Lesi ini juga dapat muncul dalam bentuk vesikel atau bulat. Daerah predileksi pada lesi ini diantaranya adalah pada daerah bibir, tangan dan genital (terutama pada pria). Lesi *fixed drug eruptions* ini sering muncul pada reaksi alergi obat terhadap tetrasiklin, OAINS dan karbamazepin.^{17,19}

Urtikaria dan angioedema adalah manifestasi yang paling sering muncul pada alergi obat yang melibatkan IgE. Lesi kulit lupus yang diinduksi obat sering muncul pada daerah kulit yang terpapar cahaya. *Palmar-plantar erythrodysesthesia* (lebih sering dikenal sebagai *hand*

foot syndrome) biasanya muncul 2 sampai 12 hari setelah kemoterapi dengan ciri khas adanya edema dan eritema pada telapak tangan dan kaki yang berkembang menjadi lepuh, ulserasi atau nekrosis. Lesi ini paling sering disebabkan oleh obat kemoterapi doxorubicin.^{2,17}

Pemeriksaan penunjang pada pasien dengan alergi obat juga diperlukan dalam menegakkan diagnosis. Pemeriksaan yang penting diantaranya adalah tes kulit untuk reaksi hipersensitivitas cepat (IgE), tes tempel, tes provokasi atau tes *dosing*, tes RAST, pengukuran IgG atau IgM yang spesifik untuk obat, pengukuran aktivasi komplemen, pengukuran penglepasan histamin atau mediator lain dari basophil. Pemeriksaan lainnya yaitu pengukuran mediator seperti histamin, prostaglandin, leukotrin, triptase, transformasi limfosit, esai toksisitas leukosit dan evaluasi dengan bantuan komputer.¹⁷

Manifestasi kulit lain yang mungkin muncul adalah pustula. Pemfigus yang muncul karena reaksi obat sering disebabkan oleh obat-obatan yang mengandung gugus thiol seperti captopril atau penisilin. Sementara pemfigus-bula yang muncul di daerah tungkai, badan maupun membran mukosa sering disebabkan oleh obat seperti penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), furosemid, penisilin dan sulfsalazin. Purpura dan petekia merupakan stigmata vaskulitis yang disebabkan oleh alergi obat. Sementara itu, eritema multiforma merupakan lesi makulopapular polimorfik yang menyebar ke arah perifer dan menimbulkan lesi target yang terdiri dari 3 zona yaitu papul/ lepuh di bagian paling tengah, yang dikelilingi oleh edema dan daerah eritema di wilayah paling luar. Dalam bentuk yang paling berat, lesi eritema multiforma ini akan membentuk lepuh dan melibatkan membran mukosa. Eritema multiforma dapat muncul menyerupai sindrom Stevens-Johnson (SJS). Namun, pada SJS didapatkan karakteristik khusus yaitu adanya penyebaran makulapapula dan lepuh di daerah wajah, batang tubuh dan ekstremitas proksimal. Pada SJS, didapatkan gejala konsitusional yang progresif. Gambaran klinis SJS dapat berkembang menjadi toksik epidermal nekrosis (TEN), yaitu penyakit kulit yang dipicu reaksi alergi obat yang menyebabkan apoptosis sel epidermis dan mengakibatkan pemisahan yang luas pada daerah *dermoepidermal junction*, sehingga muncul gambaran kulit yang melepuh. SJS dan TEN dapat merupakan bagian dari spektrum suatu penyakit. Pada SJS didapatkan kurang dari 10% bagian tubuh yang mengalami *epidermal detachment*, sementara pada TEN lebih dari 30% dan 10%-30% dipertimbangkan sebagai sindrom *overlap*.^{17,19}

Reaksi obat yang mengancam nyawa merupakan reaksi anafilaktik yang melibatkan organ saluran nafas

atas dan bawah serta sistem kardiovaskuler. Reaksi ini juga dapat muncul sebagai demam yang dapat mencapai 40°C. Reaksi obat secara umum dapat menimbulkan gejala yang sangat bervariasi seperti lesi membran mukosa, limfadenopati, hepatosplenomegali, nyeri dan bengkak pada sendi.^{2,17}

PEMERIKSAAN PENUNJANG UMUM

Pemeriksaan penunjang umum berdasarkan indikasi di antaranya adalah pemeriksaan darah perifer lengkap dengan hitung jenis, laju endap darah, *c-reactive protein*, tes autoantibodi, tes imunologis khusus, pemeriksaan rontgen dan elektrokardiografi. Jika reaksi alergi obat melibatkan ginjal, maka diperlukan pemeriksaan urinalisis untuk mencari proteinuria, eosinofil dan *casts* pada urin. Adanya eosinofil pada urin dan peningkatan kadar total IgE dapat mengarahkan kepada adanya nefritis interstitial.^{2,20} Jika ada kecurigaan vaskulitis yang disebabkan alergi obat, maka perlu dilakukan pemeriksaan laju endap darah, *C-reactive protein*, tes komplemen dan beberapa tes autoantibodi seperti *antinuclear antibody* (ANA), *antinuclear cytoplasmic antibody* (c-ANCA), dan *perinuclear cytoplasmic antibody* (p-ANCA). Hasil tes ANA yang positif mengarahkan kepada diagnosis dari sindrom lupus imbas obat.^{2,17}

PEMERIKSAAN PENUNJANG KHUSUS

Pemeriksaan penunjang yang khusus untuk alergi obat terbagi menjadi pemeriksaan *in vivo* dan *in vitro*. Beberapa pemeriksaan penunjang khusus yang penting untuk menunjang diagnosis alergi obat adalah tes kulit untuk reaksi hipersensitivitas cepat (IgE), tes tempel, tes provokasi atau tes *dosing*, *radioallergosorbent test* (RAST), mengukur IgG atau IgM yang spesifik untuk obat, mengukur aktivasi komplemen, mengukur pelepasan histamin atau mediator lain dari basofil, mengukur mediator seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, triptase, transformasi limfosit, uji toksisitas leukosit, evaluasi dengan bantuan komputer.^{2,17}

Tes In Vivo

Tes kulit yang menunjukkan nilai prediksi yang kuat adalah tes intradermal untuk IgE. Tes kulit hanya dapat dipakai pada sejumlah obat seperti penisilin, insulin dan kimopapain. Pembacaan tes kulit dilakukan setelah 15-20 menit dalam reaksi cepat dan setelah 24-72 jam dalam reaksi lambat. Tes kulit dapat berupa tes tusuk, tes intradermal ataupun tes tempel. Beberapa indikasi pemeriksaan tes tusuk adalah reaksi anafilaksis, bronkospasme, konjungtivitis, rinitis dan urtikaria/

angioedema. Sedangkan tes tempel dapat digunakan sebagai pemeriksaan garis pertama untuk beberapa kondisi seperti pada eksantema pustulosis akut sistemik, dermatitis kontak, eritema multiforme., erupsi eksantema, *fixed drug eruption*, reaksi foto alergi, purpura leukositoklasik, vaskulitis, SJS dan TEN. Dibandingkan tes intradermal, tes tusuk lebih spesifik namun kurang sensitif. Tes intradermal dipertimbangkan untuk dikerjakan apabila setelah 20 menit hasil tes tusuk terhadap alergen yang diduga kuat sebagai penyebab hasilnya negatif. Beberapa obat sudah terbukti menunjukkan hasil yang spesifik yaitu antibiotik β -laktam, makrolida, aminoglikosida, rifampisin, glikopeptida, tetrasiklin, polipeptida, imidazol, nitrofuron, trimetoprim, sulfonamid, kotrimoksazol, isoniazid, pentamidin, streptogramin dan beberapa obat anestesi untuk relaksan otot.^{2,17,21}

Jika ada kecurigaan adanya reaksi hipersensitivitas lambat (tipe IV) terhadap obat topikal yang diberikan, maka sebaiknya dilakukan pemeriksaan tes tempel. Tes tempel diketahui berguna sebagai penunjang diagnosis untuk eritema multiform, eksantema, eksema, namun tidak untuk reaksi nonlimfositik. Tes tempel dibaca setelah 12 jam atau 48-72 jam jika ada eritema dan vesikulasi. Pembacaan tes tempel dilakukan berdasarkan skor dimana jika hanya makulopapular yang tidak jelas digambarkan sebagai reaksi meragukan, jika terdapat eritema, infiltrasi atau papul dianggap sebagai lemah positif (non vesikuler), jika terdapat vesikel dianggap positif kuat, dan jika terdapat lepuh maka diinterpretasi sebagai ekstrim positif.²

Tes In Vitro

Beberapa kondisi dapat membuat pemeriksaan *in vitro* lebih dipilih dibanding pemeriksaan *in vivo*, yaitu jika penderita menunjukkan demografisme, iktiosis atau ekzema sistemik, menggunakan antihistamin kerja panjang atau antidepresan trisiklik, berisiko jika obat dihentikan, penderita menolak tes kulit atau dugaan tinggi risiko anafilaksis dengan tes kulit terhadap alergen tertentu.^{17,21}

Pemeriksaan serum triptase, RAST, dan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) digunakan pada kondisi alergi obat melalui reaksi tipe I dengan anafilaksis. Ketika terjadi reaksi anafilaksis akibat alergi obat, maka perlu dilakukan penelusuran secara retrospektif. Reaksi anafilaksis dapat dideteksi dengan pemeriksaan histamin dan atau N-methylhistamin pada urin 24 jam. Pemeriksaan RAST dan ELISA dapat mengukur IgE terhadap beberapa obat dalam sirkulasi sehingga dapat dipakai untuk identifikasi penyebab. Pada beberapa obat seperti eritromisin, trimetoprim, sulfametoksazol, rifampisin, vankomisin dan isoniazid dilaporkan adanya penemuan

IgE yang spesifik. Hasil positif metode pengukuran IgE ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi adanya risiko pada penderita, namun hasil negatif tidak dapat menyingkirkan risiko tersebut. Jika dibandingkan dengan tes tusuk, metode ini kurang sensitif.^{2,21}

Pada alergi obat yang melalui mekanisme hipersensitivitas tipe II, evaluasi tes auto-antibodi seperti *Coombs* dan autoantibodi anti-trombosit perlu dilakukan. Pemeriksaan C3, C4, krioglobulin dan *C1q-binding* perlu dikerjakan jika alergi obat dicurigai melibatkan mekanisme hipersensitivitas tipe III. Tes tempel spesifik, tes proliferasi limfosit dan isolasi klon yang spesifik dikerjakan apabila terdapat kecurigaan hipersensitivitas tipe IV.^{2,17}

Antibodi IgG dan IgM spesifik untuk obat dapat diukur dengan ELISA dan *radioimmunoassay* (RIA). Tes *Coombs* digunakan sebagai penapis untuk tes IgG spesifik pada kondisi hemolisis yang diinduksi obat. Pemeriksaan pelepasan histamin dan mediator lain dari basofil baru dapat dilakukan pada laboratorium tertentu dan esai ini cukup rumit. Pemeriksaan mediator dalam serum seperti kadar histamin dan PGD2 sangat rumit dan lama, sehingga lebih relevan memeriksakan metabolit histamin atau PGD2 pada urin. Pemeriksaan aktivasi komplemen memiliki kelemahan, yaitu reaksi obat tidak dapat dibedakan dari reaksi lainnya. Pemeriksaan transformasi limfosit cukup kompleks dan sangat jarang digunakan. Pemeriksaan toksisitas limfosit dikerjakan dengan melihat limfosit perifer penderita dan diukur persentase limfosit yang mati dengan menggunakan indeks toksisitas metabolit obat yang dilepas. Pada pasien dengan reaksi obat di kulit yang lambat dapat diperiksa ambang perforin, granzim B dan TNF- α untuk mengukur derajat penyakit.^{2,17,21}

Biopsi

Pada kondisi didapatkan vaskulitis, purpura yang dapat teraba, plak dan ulkus, maka pemeriksaan biopsi perlu dikerjakan. Pada pemeriksaan biopsi ini kadang diperlukan pemeriksaan imunofluoresen untuk mencari endapan imunoglobulin dan komplemen pada vaskulitis kulit.²

PENANGANAN ALERGI OBAT

Prinsip Umum

Penanganan alergi obat dimulai dengan mengenali reaksi obat berdasarkan mekanisme yang terbagi menjadi 3 kelompok seperti pada Tabel 1.²

Berdasarkan Tabel 1, maka prioritas tatalaksana obat mengarah kepada daftar obat-obatan terutama yang terbukti kuat menimbulkan reaksi alergi yang diperoleh

dari data anamnesis. Tiga hal yang menjadi dasar tatalaksana alergi obat adalah menghindari faktor yang menimbulkan gejala, pengobatan reaksi yang benar dan cara-cara khusus.²

Tabel 1. Pembagian reaksi obat menurut mekanisme²

Terbukti/diduga kuat menimbulkan reaksi alergi	Mungkin menimbulkan reaksi alergi	Menimbulkan reaksi pseudoalergi
Antibiotik β -laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem)	Kuinolon Sulfonamid	Opiat Aspirin dan AINS
Insulin	Dilantin	Heparin
Kemopapain	Protamin	Inhibitor ACE
Streptokinase	Pelemas otot	Aditif
Serum heterologous	Anestesi lokal	Larutan protein plasma
Tetanus (Toksoid-Tetanus/Difteri-Td)	Kemoterapi	Larutan penggantiberbahan gelatin
Lateks	Transfusi	Tartazin
Agen biologik baru (campak, mumps, MMR, vaksin asal telur)	Hemodilaisi	Kontras

Jika memungkinkan, maka pencegahan pemberian obat merupakan pilihan utama. Perlu diingat sebisa mungkin menghindari obat yang telah diketahui menimbulkan reaksi alergi dan obat yang tidak memiliki efek klinis yang penting. Penapisan melalui uji tusuk diperlukan terutama jika akan memberikan pengobatan anti serum asing seperti globulin anti-timosit. Rute pemberian obat yang diketahui dapat menimbulkan reaksi paling berat adalah rute intravena. Oleh karena itu, jika memungkinkan rute ini dihindari terutama pada pasien dengan riwayat reaksi alergi obat yang berat. Perhatian khusus harus diberikan pada antibiotik terutama penisilin karena sering menimbulkan reaksi anafilaksis. Ketika pernah terjadi reaksi obat, maka pasien dan orang yang bertanggung jawab atas pasien wajib dinformasikan dan dilakukan pencatatan di rekam medik.^{2,22}

Pengobatan reaksi cepat pada alergi obat prinsipnya adalah pemberian epinefrin, penghentian obat yang diberikan, pemberian antihistamin (jika terdapat urtikaria, angioedema dan pruritus) dan pertimbangan untuk pemberian kortikosteroid oral. Sedangkan untuk reaksi lambat, pada dasarnya sama dengan pada reaksi alergi obat cepat kecuali pemberian epinefrin. Namun, reaksi alergi obat lambat dapat berlanjut meskipun obat penyebab sudah dihentikan.^{2,17,23}

Cara-Cara Khusus

Terdapat beberapa cara khusus yang penting dalam tatalaksana alergi obat diantaranya adalah *threatening through*, *test dosing*, desensitisasi dan pramedikasi

terhadap obat-obat tertentu. Dalam keadaan ekstrim, yaitu saat obat kausal sangat diperlukan, maka pilihan yang dapat diambil adalah obat diteruskan bersamaan pemberian antihistamin dan kortikosteroid untuk menekan alergi. Hal ini disebut *treating through*, namun berisiko potensial mengakibatkan reaksi berkembang menjadi eksfoliatif atau sindrom SJS dan memicu keterlibatan organ internal.²

Pada kondisi tes kulit atau RAST terhadap obat antibiotik tidak dapat dikerjakan dan dipikirkan kemungkinan alergi rendah, tidak disertai reaksi berat dan mengancam nyawa, maka dapat dikerjakan tes *dosing* atau *provocative drug challenge/graded drug challenge/incremental drug challenge*. Tes ini tidak mengubah respon sistem imun. Prinsip dasar tes ini adalah pemberian obat secara hati-hati dan bertahap, sehingga reaksi ringan yang diketahui mungkin terjadi akan segera diketahui dan dapat dengan mudah diatasi. Tes ini dapat dipakai sebagai satu-satunya cara absolut untuk menyatakan ada tidaknya hubungan etiologi antara obat, sehingga bila penderita menunjukkan toleransi terhadap obat yang diberikan, berarti tidak ada alergi. Tes ini terbagi menjadi tes *dosing* cepat dan lambat.

Pada tes *dosing*, obat diberikan dengan dosis awal yang kecil, kemudian ditingkatkan serial sampai dicapai dosis penuh. Interval waktu peningkatan dosis yaitu 24-48 jam bila dipikirkan reaksi hipersensitivitas lambat dan 20-30 menit bila dipikirkan reaksi IgE. Pada tes *dosing* lambat dikerjakan bila reaksi yang diduga terjadi adalah reaksi lambat seperti dermatitis. Pada kondisi ini jarak antara pemberian obat dijadikan 24-48 jam, prosedur biasanya selesai dalam 2 minggu. Pemeriksaan tes *dosing* saat ini semakin sering dikerjakan pada penderita HIV yang akan diberikan trimetoprim/sulfametoksazol. Saat ini sudah tersedia beberapa protokol untuk tes *dosing* terhadap beberapa obat seperti sulfonamid, relaksan otot, asiklovir, zidovudine, pentamidin dan penisilamin, inhibitor ACE dan heparin. Selain itu, termasuk juga obat yang jarang menimbulkan reaksi alergi seperti β -blocker dan obat-obatan yang dapat menimbulkan reaksi serupa alergi (pseudo-alergi) seperti opiate, anestesi lokal, aspirin, dan tartazin.^{2,17,24}

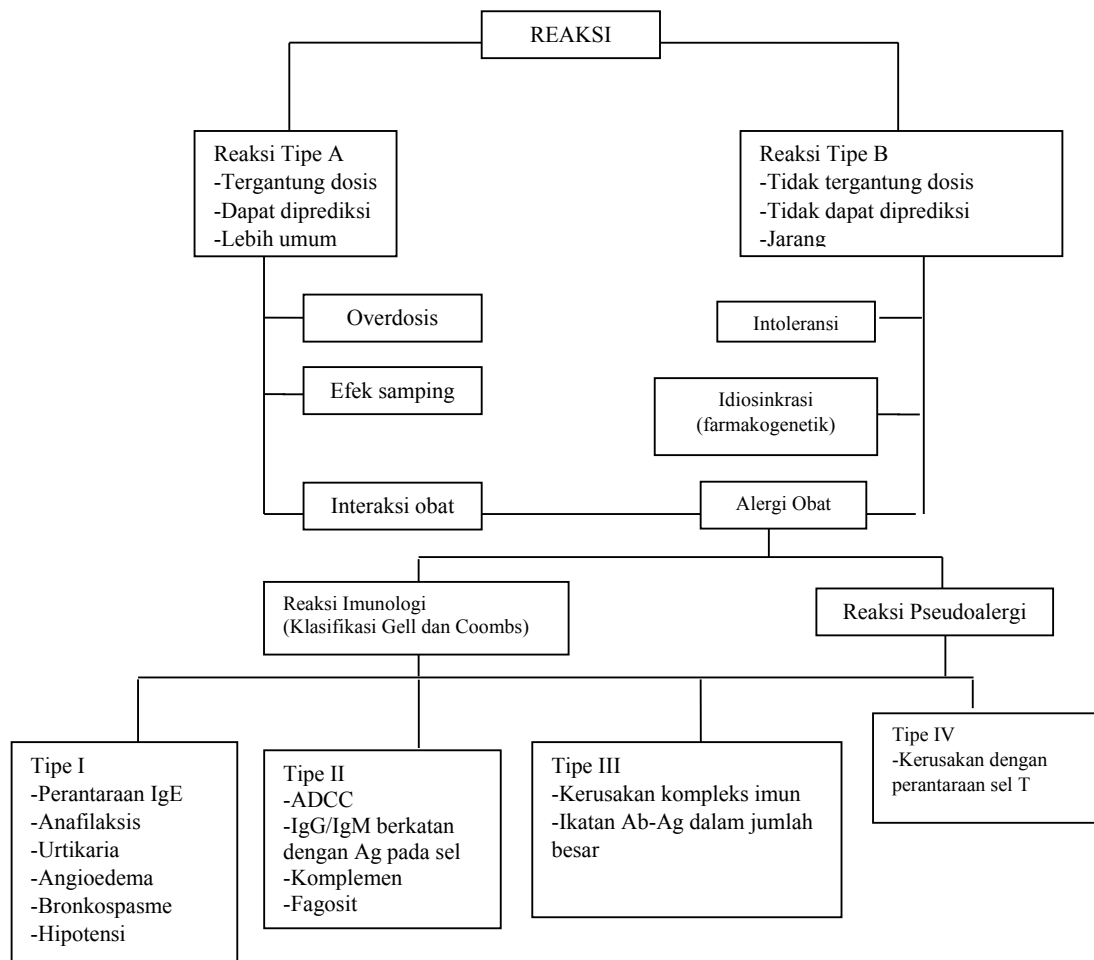
Desensitisasi adalah pilihan tatalaksana pada kondisi yang sudah dipastikan terdapat alergi obat. Namun demikian, tidak ada pilihan obat yang lain. Desensitisasi sendiri dapat dikerjakan pada reaksi IgE, pada reaksi yang tidak terjadi melalui IgE, desensitisasi cepat pada anafilaksis dan desensitisasi lambat.¹⁷

Pada reaksi yang melibatkan IgE, desensitisasi dikerjakan dengan tujuan memperoleh reaksi yang ringan melalui eliminasi IgE. Terapi ini dilakukan dengan cara

induksi toleransi pada penderita yang mengalami reaksi alergi (melalui IgE), cepat dan sistemik terhadap obat yang dapat dipastikan dengan tes kulit misalnya pada penisilin. Teknik desensitisasi menggunakan protokol yang prinsip dasarnya adalah pemberian bertahap dosis obat yang ditingkatkan secara perlahan, mulai dari dosis subalergenik dan diteruskan sampai dosis penuh. Pada saat dilakukan desensitisasi, jika terapi dihentikan, pada 50% penderita anafilaksis dapat terjadi kembali. Protokol desensitisasi telah tersedia terhadap berbagai kelas obat, salah satunya seperti pada Tabel 1.^{2,17,25}

Pada obat-obat tertentu yang mekanisme reaksinya tidak melibatkan IgE, desensitisasi telah dapat dilakukan dengan hasil yang baik. Obat-obat tersebut diantaranya adalah aspirin, AINS, alopurinol, preparat emas, sulfametoksazol dan sulfasalazin. Desensitisasi cepat pada anafilaksis dilakukan dengan pemberian dosis bertahap selama beberapa jam seperti pada penisilin. Biasanya dimulai dengan jumlah p/1.000.000 sampai 1/100.000 dosis terapeutik. Jika pemberian melalui intravena, dosis yang diberikan intravena dilipatgandakan setiap 15 menit dengan pemantauan penderita secara hati-hati. Reaksi ringan, seperti urtikaria atau pruritus, biasanya dapat menghilang spontan, sehingga pra-terapi dengan antihistamin atau steroid pada desensitisasi tidak dilakukan agar reaksi ringan dapat diidentifikasi. Desensitisasi lambat dilakukan dengan cara peningkatan dosis dan pemberian dengan jarak 24-48 jam, kecuali bila pengobatan diperlukan lebih cepat. Prosedur ini memerlukan waktu 2 minggu atau lebih.^{2,26}

Pada penderita yang pernah menunjukkan reaksi serupa anafilaksis (non-IgE), misalnya radiokontras, premedikasi atau terapi profilaksis atau pra-terapi penting dilakukan sebelum pemberian obat. Premedikasi atau profilaksis dengan pemberian antihistamin dan kortikosteroid saja atau dalam kombinasi dengan β -adrenergik bertujuan menurunkan insidens dan reaksi berat misalnya reaksi anafilaksis yang ditimbulkan zat kontras. Baik tes *dosing*, desensitisasi, maupun premedikasi memiliki bahaya menimbulkan reaksi alergi yang fatal, reaksi anafilaksis dan reaksi psikiatrik non-alergi. Oleh karena itu, perlu diperhatikan aspek medikolegal dan *informed consent* dalam melakukan prosedur ini. Hal-hal yang perlu diperhatikan diantaranya adalah obat yang akan diberikan merupakan obat esensial yang tidak bisa digantikan obat lain, adanya ruang bagi pasien untuk menolak setelah memahami keuntungan dan risiko tindakan, dan sarana terapi darurat yang harus disiapkan saat melakukan prosedur.^{2,17}

Gambar 1 .Klasifikasi reaksi obat²Tabel 2. Protokol desensitisasi penisilin²

Penisilin V oral, tiap 15 menit	Penisilin V oral tiap 15 menit	Penisilin G parenteral tiap 20 menit	Penisilin G parenteral tiap 20 menit	Penisilin G parenteral tiap 20 menit
1	100	100	0.1	ID
2	200	100	0.2	SK
3	400	100	0.4	SK
4	800	100	0.8	SK
5	1.600	1.000	0.1	ID
6	3200	1.000	0.5	SK
7	6.400	1.000	0.6	SK
8	12.000	10.000	0.1	ID
9	24.000	10.000	0.2	SK
10	48.000	10.000	0.4	SK
11	80.000	10.000	0.8	SK
12	160.000	100.000	0.1	ID
13	320.000	100.000	0.3	SK
14	640.000	100.000	0.6	SK
Diubah ke Penisilin G IV				
15	125.000	1.000.000	0.1	ID
16	250.000	1.000.000	0.2	SK
17	500.000	1.000.000	0.2	IM
18	1.125.000	1.000.000	0.4	IM
19		1.000.000	Diteruskan dengan Infus IV	

SIMPULAN

Alergi obat adalah reaksi simpang obat yang melibatkan mekanisme imunologis. Konsep mekanisme alergi obat yang umum diterima saat ini adalah konsep hapten, konsep pro-hapten dan konsep p-i. Reaksi obat sendiri dipengaruhi berbagai faktor risiko seperti jenis obat, berat molekul obat, kimiawi obat, regimen pengobatan, faktor pejamu, atopi, penyakit tertentu, gangguan metabolisme dan lingkungan.

Reaksi alergi obat bisa menyerupai alergi pada umumnya. Ketika ada kecurigaan mengenai munculnya reaksi alergi obat, maka harus ditanyakan riwayat pemakaian obat yang baru saja digunakan dan hubungan waktu antara pemakaian obat dan munculnya gejala. Pemeriksaan fisis pada pasien tersangka alergi obat harus dilakukan secara menyeluruh terhadap semua sistem untuk mencari semua presentasi klinis alergi obat. Pemeriksaan penunjang alergi obat terdiri dari pemeriksaan penunjang umum dan khusus, yang dapat dilakukan baik in vivo, in vitro, maupun dengan biopsi.

Tiga hal yang menjadi dasar tatalaksana alergi obat adalah menghindari faktor yang menimbulkan gejala, pengobatan reaksi yang benar dan cara-cara khusus. Cara-cara khusus yang penting dalam tatalaksana alergi obat diantaranya adalah *threatening through*, tes dosing, desensitisasi dan pramedikasi terhadap obat-obat tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Sadreddini HA, Starkey ES. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people; a look at NICE guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
- Baratawidjaja, KG., Rengganis, Iris. Alergi Dasar Edisi ke-10. Jakarta: FKUI; 2009. hal. 459-92.
- Liebhart J, Dobek R, Małolepszy J, et al. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(5):757-62.
- Sangasapaviliya A, Prakongwong T, Ayuthaya PK. Drug hypersensitivity in Phramongkutkiao Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 6):S106-11.
- Bourke J, Pavlos R, James I, Phillips E. Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):334-84.
- Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 2):45-50.
- England RW, Ho TC, Napoli DC, Quinn JM. Inpatient consultation of allergy/immunology in a tertiary care setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):393-7.
- The Hacettepe Method is an efficient, safe and cost effective method of drug allergy work-up. *Fuat Kalyoncu A. Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):103-4
- Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S10.
- Khan DA, Solensky R: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S126-37.
- Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(Suppl):S74-81.
- McKinnon RP, Wildsmith JA. Histaminoid reactions in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1995;74:217-28.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(7):989-99.
- Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Rieder MJ, et al. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signaling. *J Immunol*. 2007;178(9):5533-42.
- Barranco P, Lopez-Serrano MC: General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 4):61-2.
- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684-700.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):259-73.
- McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):399-423.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209(2):123-9.
- Ooi BS, Pesce AJ, First MR, et al. IgE levels in interstitial nephritis. *Lancet*. 1974;303(7869):1254-6.
- Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Ann Intern Med*. 1992;115(5):1025-32.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-80.
- Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):642-6.
- Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, et al. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(3):275-82.
- Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):425-43.
- Harris AD, Sauberman L, Kabbash L, et al. Penicillin skin testing: a way to optimize antibiotic utilization. *Am J Med*. 1999;107(2):166-8.