

DRUG FEVER

dr. Natharina Yolanda
dr. Edward Surjono, SpA
SMF Ilmu Kesehatan Anak
RS Atma Jaya, Jakarta

Drug fever (DF) adalah demam akibat respons terhadap obat tanpa disertai manifestasi kulit.¹ Secara statistik, DF mencakup 3 - 7% keseluruhan episode demam. Sebagai gejala tunggal, DF jarang terjadi (0,01 - 5% dari keseluruhan *adverse drug reaction*).² Drug fever yang tak terdiagnosis dapat menyebabkan rawat inap yang lebih panjang, pemeriksaan penunjang yang tidak perlu, pengobatan berlebihan, dan resistensi antibiotik. Drug fever berperan memperpanjang durasi rawat inap 5 - 9 hari dan meningkatkan biaya pengobatan. Diagnosis DF merupakan tantangan tersendiri karena faktor risiko yang belum diketahui secara pasti, adanya penyakit dasar yang bermanifestasi sebagai demam, dan diagnosis akhirnya memerlukan penghentian obat tertentu.³

Mekanisme

Obat yang diketahui berkaitan dengan DF dijabarkan pada tabel. Antibiotik adalah penyebab tersering (terutama beta-laktam dan sulfonamid), diikuti obat sistem saraf pusat (terutama fenitoin dan karbamazepin), anti neoplastik, dan obat kardiovaskular (terutama kuinidin, prokainamid, dan metildopa).^{2,3}

Terdapat 5 mekanisme yang diperkirakan berperan pada DF, yaitu^{1,4}:

1. Gangguan mekanisme termoregulasi. Beberapa jenis obat dapat meningkatkan produksi atau menghambat pengeluaran panas. Levotiroksin meningkatkan metabolisme sehingga meningkatkan produksi panas. Obat simpatomimetik (epinefrin, kokain, amfetamin) bekerja sentral menginduksi produksi panas dan menyebabkan kondisi vasokonstriksi sehingga mengurangi pengeluaran

panas. Obat kolinergik (atropin, antihistamin, antidepresan trisiklik, fenotiazin) menurunkan pembuangan panas karena mengganggu mekanisme normal berkeringat.

2. Demam yang berkaitan dengan pemberian obat. Bahan tambahan suatu obat dapat mengandung endotoksin atau pirogen eksogen yang menyebabkan demam. Amphotericin B dan bleomycin memiliki sifat pirogenik intrinsik. Flebitis dapat terjadi akibat infus cairan obat yang iritatif.
3. Demam yang berkaitan dengan efek farmakologi obat. Pelepasan endotoksin dari organisme yang mati akibat pemberian obat dapat menyebabkan demam. Demam umumnya terjadi dalam 8 - 10 jam setelah terapi.
4. Reaksi idiosinkratik. Hipertermia malignan merupakan contoh klasik reaksi idiosinkratik sebagai respons terhadap agen anestesi inhalasi. Kondisi ini merupakan kelainan genetik regulasi kalsium dalam sel otot yang ditandai oleh demam tinggi, rigiditas otot, takikardia, aritmia, dan hipotensi.
5. Reaksi hipersensitivitas. Mekanisme DF yang paling sering

adalah reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh respons humoral. Dalam hal ini obat berperan sebagai antigen atau hapten. Kompleks antigen - antibodi yang terbentuk dapat menstimulasi pelepasan pirogen endogen yang menyebabkan demam.

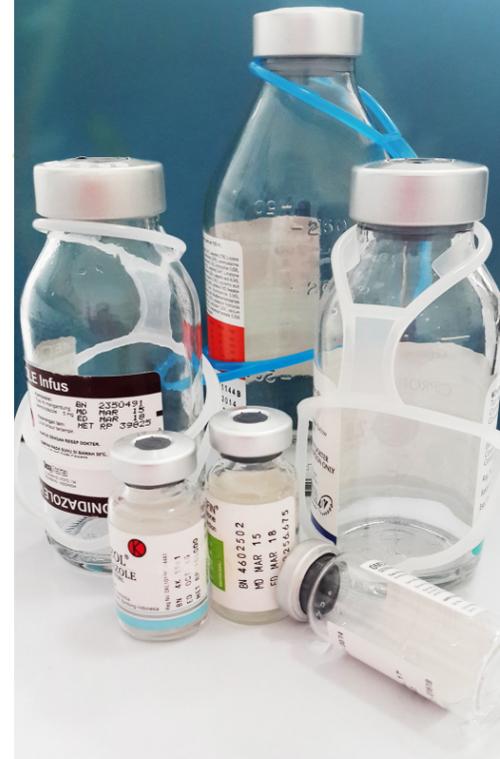
Gambaran Klinis

Drug fever dapat terjadi kapan saja selama pemberian obat, rata - rata 7 - 10 hari setelah dimulainya terapi. Antineoplastik dan antibiotik dapat menyebabkan demam dalam interval yang lebih pendek (0,5 - 6 hari), sedangkan obat kardiovaskular dan saraf memiliki interval yang panjang (10 - 16 hari). Secara klinis, penampilan klinis pasien DF tidak sebanding dengan suhu yang terukur (*inappropriately well*). Tipe demam pada DF dapat berupa demam kontinua, intermiten, remiten, atau *hectic*. Demam *hectic* (kombinasi intermiten dan remiten) merupakan tipe demam yang tersering dan dapat dikontrol dengan antipiretik dan kompres. Derajat suhu tubuh pada DF bervariasi, umumnya 38,8°C - 40°C. Bradikardia relatif umumnya ditemui dan merupakan petunjuk penting. Penilaian adanya bradikardia relatif dilakukan saat suhu tubuh minimal 38,8°C dan pasien tak memiliki keadaan atau mengkonsumsi obat yang mempengaruhi denyut jantung.^{1,3,4} DF perlu dipertimbangkan sebagai salah satu penyebab bradikardia relatif, selain demam tifoid.

Sebanyak 18 - 29% pasien DF memiliki reaksi hipersensitivitas⁴, seperti ruam makulopapular generalisata. Erupsi dapat disertai urtikaria atau petekie, dan umumnya melibatkan telapak tangan dan kaki.¹

Diagnosis

DF adalah diagnosis per eksklusionam. Pendekatan diagnosis memerlukan tingkat kecurigaan yang tinggi, terutama pada demam tanpa penyebab yang jelas dan sedang mengonsumsi obat seperti disebutkan di atas. Selain itu, jika tetap terdapat demam meskipun terjadi perbaikan klinis, DF perlu dipertimbangkan.



Diagnosis pasti DF dapat ditegakkan jika demam menghilang dengan cepat dalam 72 jam setelah obat dihentikan, tanpa disertai ruam kulit. Obat lain yang tidak terlalu bermakna dalam pengobatan penyakit dasar juga perlu dihentikan karena obat lain yang tidak berkaitan dengan obat utama penyebab demam dapat memicu reaksi imun sekunder.¹

Pemeriksaan laboratorium dapat membantu diagnosis DF. Leukositosis dengan pergeseran ke kiri dapat ditemui. Eosinofil hampir selalu ditemui, namun eosinofilia jarang terjadi. Peningkatan laju endap darah (>100 mm/jam), transaminase hepar dan lactate dehydrogenase (LDH) juga dapat ditemui. Nilai normal pada pemeriksaan laboratorium tersebut tidak dapat mengeksklusi adanya DF.^{1,4}

Terapi

Tidak ada terapi standar untuk DF. Pendekatan terapi terutama adalah penghentian semua obat yang diduga berkaitan dengan DF atau obat yang baru saja ditambahkan dalam terapi. Penghentian harus dilakukan dengan hati - hati karena keuntungan terapi dapat melebihi risiko demam pada beberapa kasus.³ MD

1. Johnson DH, Cunha BA. *Infect Dis Clin N Am* 1996; 10 (1): 85 - 91.

2. Shands. *Drugs & Therapy Bulletin* 2011; 25 (6): 3 - 5.

3. Vodovar D, et al. *Drug Saf* 2012; 35 (9): 759-767.

4. Vijayan A, et al. *Sch. J. App. Med. Sci.*, 2014; 2(2B):602-604.

Tabel 1. Obat - obat yang berkaitan dengan drug fever¹

Sering	Cukup Sering	Jarang
Atropin	Alopurinol	Salisilat (dosis terapeutik)
Amfoterisin B	Azatriopin	Kortikosteroid
Asparaginase	Cimetidine	Aminoglikosida
Barbiturat	Hidralazin	Makrolid
Bleomycin	Iodida	Tetrasiklin
Metildopa	Isoniazid	Clindamycin
Penisilin	Rifampin	Kloramfenikol
Sefalosporin	Streptikinas	Vitamin
Fenitoin	Imipenem	
Procainamide	Vancomycin	
Kuinidin	Nifedipine	
Salisilat	NSAID	
Sulfonamid (termasuk laksatif yang mengandung sulfa)	Metoclopramide	
Interferon		

August 14 - 16, 2015
Holiday Inn Hotel Kemayoran
Jakarta

Yayasan Kardiovaskular Indonesia

27th

Weekend Course on Cardiology

Strengthening Professionalism in
Cardiovascular Management
in the Era of AFTA

Scientific Programs:
Workshops
Plenary Session
Symposia
Scientific Research Forum
Quiz

Secretariat

c/o. National Cardiovascular Center Harapan Kita
Diklat Building, 5th Floor
Jalan Let. Jend. S. Parman Kav. 87,
Slipi, Jakarta Barat (11420)
Phone : (021) 568 4093, ext 1554 & 3505,
Facsimile : (021) 560 8902
E-mail : wecoc_cardiology@yahoo.com

Wecoc Cardiology

@WECOC_ID

Information and Online Registration:

www.wecoc.id