

Reye's Syndrome: Issues, Clinical Manifestations, and Management

Prananda Rizki Pramudia^{1*}, Citra Ayu Saraswati¹, Qashrina Vania Fildzani¹, Baiq Kayla Srigede¹, Anjela Fatma Lovely¹, Arif Zuhan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

²Staf Pengajar Bagian Bedah Digestif, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan; Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 28th, 2024

*Corresponding Author:

Prananda Rizki Pramudia,

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia; Email:

pranandarp123@gmail.com

Abstract: Reye's syndrome is a rare disease that has the potential to damage several organs, particularly the brain and liver. The exact cause remains unknown, but several cases suggest a link to viral and bacterial infections, especially Influenza and Varicella. The clinical symptoms of Reye's syndrome include altered consciousness, fever, seizures, lethargy, vomiting, tachycardia, respiratory rhythm disturbances, changes in muscle tone, altered reflexes, and reduced urine production. This study aims to understand the clinical characteristics and evaluate the effectiveness of management in patients with Reye's syndrome through a literature review. The findings indicate that Reye's syndrome frequently affects children following viral infections, with initial symptoms of vomiting and altered consciousness progressing to coma. Laboratory tests reveal elevated liver enzymes and hypoglycemia, while prompt management, such as stabilizing vital functions and managing intracranial pressure, can improve prognosis. In conclusion, Reye's syndrome requires rapid intervention to prevent further organ damage, and education on the risks of aspirin use in children with viral infections, along with early intervention, is crucial to reducing morbidity and mortality associated with this condition.

Keywords: Clinical manifestations, issues, management, reye's syndrome.

Pendahuluan

Sindrom Reye merupakan penyakit langka yang dapat merusak beberapa organ tubuh, terutama otak dan hati, dengan karakteristik ensefalopati non-inflamasi akut dan gagal hati. Sindrom ini pertama kali ditemukan oleh R. Douglas Reye pada tahun 1963 setelah melaporkan beberapa kasus anak di The Royal Alexandra Hospital for Children di Sydney (Dinakaran and Sergi, 2018). Meskipun berbagai agen telah diduga sebagai penyebabnya, seperti toksin intrinsik yang menyebabkan gangguan mitokondria dan disfungsi metabolisme lipid serta amonia, satu-satunya agen yang terbukti secara statistik adalah penggunaan aspirin (asam asetilsalisilat) selama fase prodromal virus pada anak kecil. Setelah peringatan terhadap

pemberian aspirin kepada anak-anak dikeluarkan pada tahun 1980, insiden Sindrom Reye di Amerika Serikat menurun tajam (Uppala *et al.*, 2017; Noor and Gradidge, 2018). Sebelum itu, kasus Sindrom Reye lebih sering terjadi pada anak-anak berusia 4 hingga 12 tahun, terutama setelah infeksi virus seperti varicella atau influenza, dengan tingkat kematian mencapai 30%-40% (Shulhai, Kinash and Shulhai, 2022).

Patofisiologi penyakit ini melibatkan disfungsi mitokondria yang mengganggu produksi energi seluler, metabolisme lipid, dan siklus urea, yang mengarah pada akumulasi asam lemak di hati dan peningkatan kadar amonia dalam darah (Kim *et al.*, 2023). Penumpukan ini menyebabkan ensefalopati dan disfungsi hati, serta gejala neurologis berat seperti kejang dan koma (Noor and Gradidge, 2018; Farrell, 2022).

Berbagai kelainan metabolik dapat menyerupai keadaan dari patofisiologi Sindrom Reye secara klinis, biokimia, dan histologi sehingga memerlukan pemeriksaan yang kompleks (Ferretti *et al.*, 2021). Saat ini pengobatan dari sindrom reye belum terdapat panduan tetap dan hanya bersifat simptomatis (Burle and Desai, 2017).

Penanganan terhadap sindrom reye sejauh ini dilakukan dengan pendekatan gejala yang timbul seperti perawatan intensif koreksi gangguan metabolik, hipoglikemia dan asidosis, pengendalian kejang, serta pemantauan hipertensi intrakranial akibat retensi cairan otak (Bereda, 2022). Pemberian manitol serta pemantauan organ vital juga penting, dan ventilasi mekanik mungkin diperlukan pada kasus yang parah (Bereda, 2022; Shulhai, Kinash and Shulhai, 2022). Sejak penerapan larangan penggunaan aspirin pada anak-anak, insiden Sindrom Reye menurun drastis (Noor and Gradidge, 2018). Sindrom reye dihubungkan dengan mortalitas tinggi (Bereda, 2022). Maka dengan demikian, penulisan ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi metode yang efektif secara holistik dalam diagnosis serta manajemen pengobatan Sindrom Reye sehingga mencegah dan menurunkan morbiditas serta mortalitas terkait penyakit ini.

Bahan dan Metode

Bahan dan metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah tinjauan literatur, yang mengolah informasi dan data dari berbagai artikel terkait untuk mendapatkan kesimpulan mengenai sindrom Reye. Artikel yang digunakan berfokus pada klinis dan penatalaksanaan sindrom Reye, dan diperoleh melalui pencarian di basis data seperti PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Batasan tahun publikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maksimal 10 tahun terakhir, guna memastikan penggunaan informasi yang relevan dan terbaru terkait kondisi ini.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

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 (Rizky, 2022). Pada Sindrom Reye, kadar glukosa darah anak biasanya turun sementara kadar amonia dan keasaman meningkat dalam darah anak (Kim *et al.*, 2023). Pada saat yang sama, hati mungkin membengkak dan membentuk timbunan lemak. Pembengkakan mungkin juga terjadi di otak yang dapat menyebabkan kejang atau kehilangan kesadaran (Bereda, 2022; Farrell, 2022).

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 (Rizky, 2022; Dash *et al.*, 2024).

Epidemiologi

Sindrom Reye merupakan kasus langka kurang dari 2 kasus yang dilaporkan setiap tahunnya sejak 1940. Penyakit ini umumnya muncul pada anak-anak di pedesaan dan pinggiran kota yang berusia empat sampai 12 tahun. Tingkat kematian lebih tinggi pada anak-anak berusia kurang dari lima tahun dibandingkan lebih dari lima tahun. Angka serangan sindrom Reye mendekati 30 hingga 60 kasus per 100.000 infeksi influenza B, 2.5 hingga 4.3 kasus per 100.000 infeksi influenza A, dan 0.3 hingga 0.4 kasus per 100.000 infeksi cacar air. Pengawasan nasional terhadap sindrom Reye dimulai pada tahun 1973. CDC melaporkan 555 kasus antara tahun 1979 dan 1980. Diantara Desember 1980 hingga November 1997, Dilaporkan 1.207 kasus sindrom Reye di Amerika Serikat oleh CDC. Angka kejadiannya menurun dari rata-rata 100 kasus per tahun pada tahun 1985 dan 1986 menjadi rata-rata 36 kasus per tahun antara tahun 1987 dan 1993. Dan

Angka kejadiannya telah menurun tajam sejak tahun 1991 dengan 0,2 hingga 1,1 kasus per juta dilaporkan di Amerika Serikat antara tahun 1991 dan 1994 (Tein, 2015).

Ada pula peringatan luas mengenai penggunaan aspirin pada anak-anak dikeluarkan di Amerika Serikat pada tahun 1980. Dimana terdapat penurunan tajam dalam jumlah kasus sindrom Reye yang dilaporkan menyusul seiring waktu penerbitan ini. Hal ini juga diamati oleh Inggris pada tahun 1986, Inggris memperingatkan terhadap penggunaan aspirin pada anak-anak di bawah usia 12 tahun. Setelah peringatan tersebut, kejadiannya turun dari 0,63 kasus per 100.000 pada tahun 1983-1984 menjadi 0,11 kasus per 100.000 pada tahun 1990 hingga 1991 (Rizky, 2022).

Etiologi

Penyebab dari Sindrom Reye belum diketahui pasti, tetapi pada laporan pertama tahun 1963 terdapat bukti bahwa sindrom ini terkait pada kejadian infeksi Influenza A dan B serta Varicella (Ferretti *et al.*, 2021). Pada tahun 1980 dan 1997 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) menemukan bahwa kasus Sindrom Reye didahului oleh infeksi Influenza 73%, infeksi Varicella 21% dan infeksi gastroenteritis 14%. Adapun beberapa asosiasi virus yang kurang umum berkaitan dengan Sindrom Reye seperti coxsackie, parainfluenza, Epstein-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), adenovirus dan hepatitis. Bakteri patogen seperti Chlamydia, Bordetella pertussis, Mycoplasma, dan Shigella (Rizky, 2022). Sindrom Reye yang dipicu oleh infeksi virus epstein barr akan memperburuk gejala-gejala yang timbul, termasuk disfungsi multiorgan seperti kegagalan hati akut, edema serebral yang mengancam nyawa, dan gangguan otot jantung (Liu and Qi, 2019).

Patofisiologi

Penyebab terjadinya sindrom Reye diperkirakan terkait dengan eksposur terhadap toksin tertentu, seperti salisilat dalam sebagian besar kasus (sekitar 80%). Toksin ini menyebabkan gangguan pada fungsi mitokondria, yang kemudian menghambat proses fosforilasi oksidatif dan oksidasi asam lemak beta selama infeksi virus, yang membuat

individu yang terinfeksi lebih sensitif terhadap kondisi tersebut. Sebuah protein yaitu MPT (Mitochondrial Permeability Transition) mengaktifkan pori-pori yang reseptif terhadap siklosporin dan meningkatkan konduktivitas membran mitokondria yang menyebabkan pembengkakan, perubahan polaritas, dan pelepasan proses fosforilasi oksidatif (Bereda, 2022; Visagie and Aruwajoye, 2024).

Toksin ini juga mengakibatkan penurunan aktivitas enzim hati yang berada di dalam mitokondria (Sari, 2018). Enzim-enzim ini termasuk ornithine transcarbamylase (OTC), carbamoyl phosphate synthetase (CPS), dan pyruvate dehydrogenase, yang semuanya mengalami penurunan aktivitas hingga mencapai kurang dari separuh dari kadar normalnya (Sari, 2018). Selain itu, proses ini bisa terhubung dengan munculnya ensefalopati yang tidak bersifat inflamasi dan peningkatan tekanan di intrakranial, peningkatan aktivitas enzim aspartate transaminase, alanine transaminase, konsentrasi amonia yang lebih tinggi, serta perubahan pada tingkat infiltrasi lemak di dalam hati, terutama dalam bentuk mikrovesikuler yang menyebar melibatkan seluruh lobus pada analisis histologi hati (Dinakaran and Sergi, 2018).

Sindrom Reye adalah kondisi penyakit yang terdiri dari dua tahap. Tahap pertama dicirikan oleh infeksi virus prodromal yang terjadi selama beberapa hari dan diikuti oleh periode remisi selama 1-5 hari. Tahap kedua melibatkan munculnya beberapa gejala secara tiba-tiba yang menjadi awal dari manifestasi klinis lainnya. Gejala yang biasanya muncul meliputi muntah yang hebat dan sering, diikuti oleh perubahan neurologis yang cepat seperti penurunan tingkat iritabilitas, terjadinya kejang, dan kemudian penurunan status neurologis secara keseluruhan. Secara umum, akan terlihat dalam penurunan nilai pada Glasgow Coma Scale (GCS), dan dalam beberapa kasus, bisa berakhir dengan kematian, yang terjadi lebih dari 40% dari total kasus (Dinakaran and Sergi, 2018; Sari, 2018).

Manifestasi Klinis

Berbagai manifestasi klinis telah dijelaskan sejak tahun 1963 untuk penyakit Sindrom Reye. Adapun manifestasi klinis tersebut secara umum dijelaskan berupa gangguan kesadaran, demam, kejang, lesu,

muntah, takikardi, gangguan ritme pernafasan, perubahan tonus otot dan perubahan refleks, serta pengurangan produksi urin (Hongo *et al.*, 2020; Pessoa *et al.*, 2021). Manifestasi klinis tersebut juga dijadikan acuan dalam membagi Sindrom Reye menjadi beberapa stadium, yaitu 0-6 stadium. Berikut adalah klasifikasi stadium Sindrom Reye:

- Stadium 0 : Pasien sadar, belum muncul gejala, hasil lab sebelumnya pernah atau menunjukkan hasil yang mengarah pada penyakit Sindrom Reye.
- Stadium 1 : Gejala mulai muncul seperti, muntah terus menerus, mengantuk, letargi, mimpi buruk.
- Stadium 2 : Terlihat gelisah, emosi tidak terkendali, disorientasi, delirium, takikardi, hiperventilasi, dilatasi pupil dengan respon lambat, hiperreflexia, refleks babinski positif, masih berespon terhadap rangsang nyeri.
- Stadium 3 : Koma, kaku, tidak ada respon terhadap rangsang nyeri, kadang terdapat edema otak namun jarang gagal respirasi.
- Stadium 4 : Koma, pupil dilatasi, kehilangan refleks okulovestibular, dan disertai gangguan hati.
- Stadium 5 : Mulai kejang, paralisis flasid, kehilangan refleks tendon dalam, tidak ada respon pupil, gagal nafas.
- Stadium 6 : Pasien tidak dapat diklasifikasikan karena mengalami perubahan tingkat kesadaran oleh efek obat (Sari, 2018).

Berdasarkan laporan kasus yang disusun oleh Ferretti *et al.* tahun 2021, tiga pasien sindrom Reye menunjukkan manifestasi klinis yang berbeda-beda pada saat pertama kali mengalami serangan. Pada kasus pertama, laki-laki berumur 5 tahun mengalami muntah-muntah yang sangat intens selama sekitar 2 hari secara terus-menerus, meskipun sebelumnya ia dalam kondisi kesehatan yang baik. Kasus berikutnya, dialami oleh perempuan berumur 4 tahun mengalami mual, lesu, dan demam mencapai suhu 39°C selama 36 jam sebelum masuk rumah sakit serta sebulan sebelumnya mengalami cacar air. Kasus terakhir yang dilaporkan, dialami oleh anak laki-laki berumur 3 tahun dengan keluhan penurunan kesadaran selama 24 jam, demam

tinggi (39°C) dan mengalami kejang (Ferretti *et al.*, 2021).

Sindrom Reye pada rentang usia dewasa dilaporkan lebih sedikit dan karakteristiknya kurang lebih sama dengan yang dialami oleh anak-anak. Selain itu, penyebabnya juga umumnya sama, yaitu administrasi aspirin (Singh *et al.*, 2018; Pessoa *et al.*, 2021). Akan tetapi, temuan baru yang ditulis oleh Magrum & Pickworth pada tahun 2019 menunjukkan bahwa seorang pasien yang sejak kecil terdiagnosis Sindrom Reye mendapatkan administrasi ulang aspirin pada usia dewasa (36 tahun) dan hasilnya tidak ada ditemukan efek samping atau buruk pada pasien. Hal ini diduga karena gejala-gejala yang timbul saat pemberian aspirin saat kecil tidak berhubungan dengan mekanisme terjadinya Sindrom Reye (Magrum and Pickworth, 2020).

Diagnosis

Penegakan diagnosis Sindrom Reye berdasarkan kriteria Centers for Disease Control and Prevention (CDC) adalah sebagai berikut:

1. Ensefalopati non- inflamasi akut yang dipresentasikan secara klinis dengan perubahan kesadaran dan riwayat cairan serebrospinal (CSF) menunjukkan hasil kurang dari atau sama dengan 8 leukosit/cu.mm. Pada pemeriksaan secara histologis, spesimen menunjukkan edema serebral tanpa adanya peradangan perivaskular atau meningeal.
2. Presentasi hepatopati yang dapat ditemukan pada:
 - a. Biopsi hati atau otopsi yang dapat dipertimbangkan untuk diagnosis Sindrom Reye
 - b. Peningkatan sebesar tiga kali lipat atau lebih besar pada transaminase glutamat-oksaloasetat (SGOT), serum glutamate transaminase piruvat (SGPT), serum ammonia
3. Tidak terdapat temuan kelainan otak maupun hati

Ketiga kriteria tersebut sangat penting dalam mendiagnosis Sindrom Reye karena terdapat berbagai gangguan metabolisme yang berbeda yang mensimulasikan secara klinis, biokimia, dan secara histologis sehingga dibutuhkan pemeriksaan lebih lanjut (Moatasim, Haque and Rizwan, 2018; Ferretti *et al.*, 2021).

Penegakan diagnosis Sindrom Reye berdasarkan manifestasi klinis adalah sebagai berikut:

- Perkembangan koma dan kejang secara tiba-tiba dengan keluhan muntah sebelumnya yang tidak berhubungan dengan makan dan tidak memberikan rasa lega
- Pada manifestasi klinis koma dan kejang terjadi kekakuan deserebratik secara dominan dan kekakuan tonik
- Sindrom hemoragik yang muncul pada tahap awal perkembangan koma dan terlepas dari tingkat insufisiensi vaskular perifer
- Tidak terdapat tahapan yang jelas pada gangguan hemodinamik perifer (Chornomydz and Boyarchuk, 2017; Azizi and Sedaghattalab, 2019).

Dalam menegakkan diagnosis Sindrom Reye perlu dilakukan pemeriksaan penunjang untuk memperkuat temuan klinis, yaitu:

1. Pemeriksaan laboratorium

Temuan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan laboratorium yang meliputi peningkatan glutamat-oksaloasetat transaminase (SGOT), serum glutamate piruvat transaminase (SGPT), bilirubin normal, hipoglikemia, peningkatan serum amonia dan penurunan serum bikarbonat (Popa *et al.*, 2020). Berikut beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis sindrom reye:

- Tes Fungsi Hati. Peningkatan kadar ammonia 1,5 kali diatas normal hingga 1200 mcg/ dl ditemukan pada tes fungsi hati 24-48 jam setelah terjadi perubahan tingkat kesadaran. Kadar amonia dapat kembali normal pada stadium 4 dan 5. SGOT dan SGPT menunjukkan peningkatan tiga kali dari jumlah normal, dan kembali normal pada stadium 4 dan 5 (Sari, 2018).
- Kadar bilirubin pada 10-15 % pasien >2 m/ dl (kadar normal 3 mg/dl)
- Prothrombin time (PT) dan activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) pada >50% pasien memanjang >1.5 kali
- Peningkatan kadar amilase dan lipase
- Penurunan kadar serum bikarbonat setelah muntah
- Peningkatan BUN dan kadar kreatinin
- Hipoglikemia umumnya terjadi pada anak berusia <1 tahun. Indikasi pemeriksaan

glukosa serum pada anak dengan perubahan tingkat kesadaran

- Tes menunjukkan perbedaan anion untuk asidosis metabolic
 - Peningkatan berat jenis urin dan pada 80% pasien mengalami ketonuria (Sari, 2018)
 - Pada pemeriksaan darah ditemukan dalam batas normal, namun terkadang terdapat peningkatan leukosit (Chornomydz and Boyarchuk, 2017).
- #### 2. Pemeriksaan Radiologi
- Pemeriksaan Ultrasonografi (USG) rongga perut digunakan untuk menentukan apakah terdapat hepatomegali yang meningkat secara difusi ekogenisitas (Chornomydz and Boyarchuk, 2017)
 - Computed (CT) scan atau Magnetic Resonance Imaging (MRI) dapat digunakan untuk mengevaluasi edema serebral dan mengeksklusi penyebab lain dari ensefalopati (Popa *et al.*, 2020).
- #### 3. Pemeriksaan pungsi lumbal (spinal tap)

Pemeriksaan pungsi lumbal dilakukan untuk menyingkirkan patologi infeksi pada sistem saraf pusat, ensefalopati. Apabila hasil menunjukkan kadar leukosit menurun, maka hal tersebut dapat menunjukkan tidak adanya peradangan meningeal (Popa *et al.*, 2020).

4. Pemeriksaan histologis

Jika diagnosis Sindrom Reye tidak dapat ditegakkan berdasarkan metode diagnostik yang telah disebutkan, maka pemeriksaan biopsi hati akan dilakukan. Studi morfologi biopsi mendeteksi pola yang khas pada Sindrom Reye, yaitu tidak adanya perubahan inflamasi dan menunjukkan adanya tanda-tanda degenerasi lemak yang parah, menipisnya simpanan glikogen, dan tidak ada nekrosis pada sel hati (Chornomydz and Boyarchuk, 2017). Pemeriksaan dengan menggunakan mikroskopi elektron bertujuan untuk mengidentifikasi sitologi penanda penyakit, yaitu terdapat proliferasi yang halus pada retikulum endoplasma, hilangnya glikogen, proliferasi peroksisom dan terdapat pembengkakan, serta mitokondria pleomorfik (Ferretti *et al.*, 2021; Visagie and Aruwajoye, 2024).

Tata Laksana

Sindrom Reye salah satu penyakit dengan tingkat mortalitas yang tinggi yang umumnya

ditandai dengan gejala ensefalopati non inflamasi akut dan kegagalan pada hati (Bereda, 2022). Tatalaksana Sindrom Reye berfokus pada penanganan gejala yang timbul dengan tujuan untuk menghentikan proses patogenesis agar organ vital tetap terjaga. Tekanan darah, komposisi gas darah, dan tekanan intrakranial harus dimonitor secara konstan pada kasus Sindrom Reye.

Kateter intrakranial berguna untuk menjaga tekanan intrakranial dan pemasangan kateter pada kandung kemih bertujuan untuk memantau diuresis pada pasien (Chornomydz and Boyarchuk, 2017). Terdapat beberapa cara untuk membantu mengurangi peningkatan tekanan intrakranial, yaitu dengan pemberian diuretik osmotik, mannitol, gliserol atau furosemid, dan mengontrol hiperventilasi (Bereda, 2022). Posisi pasien saat dirawat juga harus diperhatikan, yaitu kepala dan punggung harus berada pada posisi 10-45 derajat agar tekanan intrakranial tidak mengalami peningkatan. Apabila penanganan tekanan intrakranial yang meningkat tidak dilakukan dengan baik, maka hal ini akan menjadi faktor risiko terjadinya kematian pada pasien (Chornomydz and Boyarchuk, 2017).

Pasien Sindrom Reye, dapat terjadi hiperamonia (Noor and Gradidge, 2018; Hongo *et al.*, 2020; Ferretti *et al.*, 2021). Untuk mengurangi kadar amonia dalam tubuh, dilakukan dekontaminasi usus dan hemofiltrasi dijalankan untuk menghilangkan kadar amonia dalam tubuh secara total. Selain itu, diet tinggi karbohidrat ditujukan pada pasien untuk mengurangi kaskade protein endogen. Peningkatan kadar amonia juga dapat ditangani secara oral, yaitu dengan pemberian neomisin atau laktulosa (Bereda, 2022). Cara-cara tersebut telah dijalankan pada kasus yang dilaporkan oleh Pribožič *et al.*, 2021, yaitu menangani hiperamonia dengan hemodialisis. Di samping itu, penghentian asupan protein yang dimaksimalkan dengan infusi glukosa saja juga dilakukan untuk menangani kasus muntah dan penurunan kesadaran (Pribožič *et al.*, 2021). Pada kasus Sindrom Reye dengan gejala kejang, pemberian benzodiazepine seperti Seduxen, Relanium, dan Diazepam dapat diadministrasikan dengan dosis 0,3-05 mg/kg yang dilanjutkan dengan Furosemid atau Lasix dengan dosis 1-3 mg/kg secara intravena atau

intramuscular (Chornomydz and Boyarchuk, 2017).

Administrasi aspirin dilaporkan memiliki asosiasi yang erat dengan terjadinya Sindrom Reye (Burle and Desai, 2017; Noor and Gradidge, 2018; Singh *et al.*, 2018; Bereda, 2022). Akan tetapi, penggunaan aspirin masih menjadi dilema karena penyakit seperti penyakit Kawasaki masih membutuhkan administrasi aspirin jangka panjang sebagai tatalaksana. Pada kasus yang dilaporkan oleh Burle and Desai, 2017, seorang anak perempuan dengan penggunaan aspirin jangka panjang berusia 2,5 tahun menunjukkan gejala demam dan ruam vesikular serta terdiagnosis Chicken Pox. Dengan melihat tingkat mortalitas Sindrom Reye, penghentian aspirin dan penggantian dengan agen antiplatelet dapat menjadi keputusan yang lebih baik ketika anak sedang rentan dengan infeksi virus atau sesudah vaksinasi (Burle and Desai, 2017).

Sebagai tambahan kasus yang dilaporkan oleh Kwon *et al.*, (2020), pemberian aspirin sebagai tatalaksana penyakit Kawasaki dapat menjadi faktor risiko Sindrom Reye. Akibatnya, anak berusia 20 bulan tersebut mendapatkan penanganan suportif seperti intubasi trakeal, ventilasi mekanik untuk penanganan koma, mannitol intravena untuk edema serebral, dan hemofiltrasi vena untuk mengeliminasi aspirin di dalam tubuh. Tatalaksana tersebut dilaporkan memberikan hasil yang baik setelah dua minggu dirawat inap (Kwon *et al.*, 2020). Strategi pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengantisipasi terjadinya Sindrom Reye pada penyakit Kawasaki adalah dengan mengganti konsumsi aspirin dengan clopidogrel.

Clopidogrel dipercaya menjadi agen antiplatelet alternatif untuk penanganan kasus Kawasaki (Pessoa *et al.*, 2021). Tidak dapat dipungkiri bahwa penyakit Kawasaki masih membutuhkan aspirin sebagai pengobatan. Maka dari itu, untuk terapi pemeliharaan dapat diberikan aspirin dengan dosis rendah (3-5 mg/kg). Gejala Sindrom Reye harus selalu dipantau ketika penggunaan aspirin, khususnya setelah 15 hari. Infeksi virus menjadi suatu awalan sebelum Sindrom Reye muncul. Terkait dengan hal ini, administrasi aspirin sebaiknya dihentikan dan diganti dengan dipiridamol selama epidemi varicella dan influenza melanda (Kwon *et al.*, 2020).

Tabel 1. Tatalaksana

Jurnal	Tatalaksana
Hongo <i>et al.</i> , 2020	Perawatan suportif seperti ventilasi mekanik, monitor parameter organ, transfusi, pemberian vitamin K dan tiamin, laktulosa, dan neomisin. Pemberian kortikosteroid masih masih menjadi kontroversi, akan tetapi pada kasus diberikan dengan tujuan mencegah edema pada otak.
Noor&Gradidge 2018	Untuk menurunkan kadar amonia dalam tubuh pasien diberikan laktulosa setiap enam jam dan rifaximin 10 mg/kg dua kali sehari. Terapi dilanjutkan selama 8 hari. Pasien juga diberikan fresh frozen plasma dan vitamin K 10 mg/kg sebagai terapi suportif. Pasien menderita hipertensi sehingga diberikan labetalol 2 mg/kg/setiap hari.
Pribožič <i>et al.</i> , 2021	Pasien memiliki kadar amonia yang tinggi sehingga dilakukan hemodialisis. Selain itu, konsumsi protein pada pasien juga dibatasi untuk menjaga kadar amonia agar tidak berlebihan, yaitu sekitar 1 g/kg/hari dan dinaikkan setahun berikutnya sebanyak 1,5 g/kg/hari. Kebutuhan kalori dicukupi dengan infusi glukosa. Selain itu, dilakukan pengontrolan tekanan intrakranial untuk mencegah edema serebral
Burle & Desai, 2017	Manajemen risiko penggunaan aspirin jangka panjang dapat dilakukan dengan cara monitor penggunaan aspirin jika terdapat ruam atau anak memiliki riwayat terkena virus varicella. Selain itu, stop penggunaan aspirin dan mengganti dengan dipiridamol atau clopidogrel selama enam minggu jika terdiagnosis chickenpox. Lakukan vaksinasi jika status imun rentan terhadap virus varicella dan stop penggunaan aspirin saat satu minggu sebelum vaksinasi dosis pertama sampai enam minggu setelah dosis kedua.
Kwon <i>et al.</i> , 2020	Sebelumnya, pasien terdiagnosis penyakit Kawasaki dan diberikan aspirin sebagai tatalaksana. Kemudian pasien terdiagnosa Sindrom Reye sehingga kadar aspirin dalam tubuhnya dikeluarkan melalui hemofiltrasi. Edema

serebral juga ditangani dengan pemberian manitol secara intravena. Pada pasien, dilakukan intervensi intubasi trakeal dan ventilasi mekanik untuk koma. Pasien diberikan juga terapi suportif untuk memperbaiki metabolisme yang rusak. Saat ada epidemi varicella atau influenza, disarankan untuk menghentikan administrasi aspirin jangka panjang.

Untuk kasus anak dengan penyakit Kawasaki, berikan aspirin dosis rendah sebagai terapi pemeliharaan atau menggantikan aspirin dengan dipiridamol

Bereda, 2022
 Memperbaiki metabolisme tubuh seperti hipotensi, hipoglikemia, dan asidosis, mengontrol kejang, dan mengontrol tekanan intrakranial. Menggunakan nasotracheal tube dan ventilasi mekanik. Matras pendingin digunakan untuk menjaga suhu tubuh, solusi glukosa hipertonis diberikan secara intravena. Tekanan intrakranial dijaga dengan diuretik osmotik, mannitol, gliserol, dan furosemid. Neomisin sulfat atau laktulosa, hemofiltrasi, dekontaminasi usus, dan diet tinggi karbohidrat dilakukan untuk menurunkan konsentrasi amonia.

Chornomy dz *et al.*, 2017
 Monitor tekanan darah, komposisi gas darah, dan tekanan intrakranial, monitor diuresis, hiperventilasi paru, pemberian diuretik, pemberian oksigen.

Kesimpulan

Sindrom Reye merupakan penyakit langka dengan tingkat mortalitas tinggi yang dapat berpotensi merusak beberapa organ tubuh, terutama otak dan hati. Penyebab dari Sindrom Reye belum diketahui secara pasti, tetapi pada beberapa kasus menunjukkan bahwa penyakit ini berkaitan dengan infeksi virus dan bakteri yang memunculkan beberapa gejala secara tiba-tiba yang menjadi awal dari manifestasi klinis lainnya. Gejala yang biasanya muncul meliputi muntah yang hebat dan sering diikuti oleh perubahan neurologis yang cepat seperti penurunan tingkat iritabilitas, terjadinya kejang, dan kemudian penurunan status neurologis secara keseluruhan. Oleh karena itu, tata laksana

Sindrom Reye berfokus pada penanganan gejala yang timbul dengan tujuan untuk menghentikan proses patogenesis agar organ vital tetap terjaga dan tidak sampai menimbulkan komplikasi.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam pembuatan artikel ini.

Referensi

- Azizi, A. and Sedaghattalab, M. (2019) 'Non Salicylate-Associated Reye Syndrome: A Case Report', *ACTA MEDICA IRANICA* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.18502/acta.v57i5.1871>.
- Bereda, G. (2022) 'Etiology, pathophysiology and management of reye's syndrome', *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*, 12(3), pp. 131–134. Available at: <https://doi.org/10.15406/jpnc.2022.12.00469>.
- Burle, S. and Desai, V. (2017) 'Managing Risk of Reye's Syndrome in Children on Long-Term Aspirin treatment', *European Journal of Medical Case Reports*, pp. 106–107. Available at: <https://doi.org/10.24911/ejmcr/1/23>.
- Chornomydz and Boyarchuk (2017) 'Reye (Ray'S) Syndrome: a Problem Everyone Should Remember', 272, pp. 110–118.
- Dash, S. et al. (2024) 'Why Pharmacovigilance of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs is Important in India?', *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 24(7), pp. 731–748. Available at: <https://doi.org/10.2174/0118715303247469230926092404>.
- Dinakaran, D. and Sergi, C.M. (2018) 'Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century', *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 45(2), pp. 117–121. Available at: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12861>.
- Farrell, M.K. (2022) '50 Years Ago in T J P', *The Journal of Pediatrics*, 244, p. e10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.029>.
- Ferretti, S., Gatto, A., Curatola, A., Pansini, V., Graglia, B., & Chiaretti, A. (2021). Atypical Reye syndrome: three cases of a problem that pediatricians should consider and remember. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 92(Suppl 1). <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS1.10205>.
- Hongo, T., Momoki, N., Mae, S., Nozaki, S., Takahashi, K., & Fujiwara, T. (2020). A rare case of Reye's syndrome induced by influenza A virus with use of ibuprofen in an adult. *Acute Medicine & Surgery*, 7(1), e457. <https://doi.org/10.1002/ams2.457>.
- Kim, B., Cho, J. Y., Song, I., & Oh, J. (2024). Pharmacogenetic Analysis of an 8-Year Old Girl with Reye Syndrome Associated with Use of Naproxen. *The American Journal of Case Reports*, 25, e942242-1. <https://doi.org/10.12659/AJCR.942242>.
- Kwon, J.E., Roh, D.E. and Kim, Y.H. (2020) 'The Impact of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid in the Reduction of Inflammatory Cytokine and Prevention of Complication in Acute Phase of Kawasaki Disease: The Benefit of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid', *Children*, 7(10), p. 185. Available at: <https://doi.org/10.3390/children7100185>.
- Liu and Qi (2019) 'A Severe Case of Reye's Syndrome with Multiorgan Dysfunction after Epstein-Barr Virus Infection', *Chinese Medical Sciences Journal*, 0(0), p. 273. Available at: <https://doi.org/10.24920/003536>.
- Magrum, B.G. and Pickworth, K.K. (2020) 'Aspirin rechallenge in an adult patient previously diagnosed with Reye syndrome', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(2), pp. 123–127. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz276>.
- Moatasim, A., Haque, A.U. and Rizwan, H. (2018) 'Reye's Syndrome: Diagnosed on a Postmortem Needle Liver Biopsy in an Unexplained Death', 4. Available at: <https://jpathology.com/index.php/OJS/article/view/40>.
- Noor, A. and Gradidge, E. (2018) 'A Case of Reye Syndrome Caused by Influenza A

- Virus', *Ochsner Journal*, 18(4), pp. 425–427. Available at: <https://doi.org/10.31486/toj.18.0098>.
- Pessoa, F. S., Lacerda, E. M. D. C. B., Gonçalves, V. C., & Tanaka, B. N. (2021). Case report: MIS-C temporarily associated With COVID-19 complicated by Reye's syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 9, 650697. Available at: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.650697>.
- Popa, S. L., Chiarioni, G., David, L., Golea, G. I., & Dumitrascu, D. L. (2020). Rare causes of emesis. *Medicine and Pharmacy Reports*, 93(2), 127. Available at: <https://doi.org/10.15386/mpr-1509>.
- Pribožič, L., Tanšek, M. Ž., Herga, P., Osredkar, D., Osredkar, S. R., Vidmar, I., ... & Groselj, U. (2021). Reye Syndrome with Severe Hyperammonemia and a Good Neurological Outcome. *The American Journal of Case Reports*, 22, e932864-1. <https://doi.org/10.12659/AJCR.932864>.
- Rizky (2022) 'Aspirin Sebagai Faktor Risiko Utama Sindrom Reye', *PrimA: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*, 7(1). Available at: <https://doi.org/10.47506/jpri.v7i1>.
- Sari, R.A.P. (2018) 'Asosiasi Penggunaan Aspirin pada Viral Infection dengan Sindrom Reye'.
- Shulhai, O.M., Kinash, M.I. and Shulhai, A.-M.A. (2022) 'Reye's-like syndrome in 13-year-old child (a case report)', *Zaporozhye Medical Journal*, 24(1), pp. 138–142. Available at:
- <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.238606>.
- Singh, R., Tiwari, M. K., Gangopadhyay, D., Mishra, P. C., Mishra, H., Srivastava, A., & Singh, R. K. (2018). Detection and monitoring of in vitro formation of salicylic acid from aspirin using fluorescence spectroscopic technique and DFT calculations. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 189, 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.11.004>.
- Tein, I. (2015) 'Impact of fatty acid oxidation disorders in child neurology: from Reye syndrome to Pandora's box', *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(4), pp. 304–306. Available at: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12717>.
- Uppala, R., Dudiak, B., Beck, M. E., Bharathi, S. S., Zhang, Y., Stolz, D. B., & Goetzman, E. S. (2017). Aspirin increases mitochondrial fatty acid oxidation. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(2), 346-351. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.066>.
- Visagie, J.L. and Aruwajoye, G.S. (2024) 'Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature'. Available at: <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2386368>.