

Drug Fever Laporan Kasus

Oleh: Siti Nurdjanah dan Ahmad H. Asdie

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Siti Nurdjanah and Ahmad H. Asdie — *Drug fever: Case report*

Fever is a feature of a variety of infectious and non-infectious diseases. Recognition of drug fever in hospitalized patients is critical. If the condition is not appreciated, the patient may be subjected to prolonged hospitalization and a variety of unnecessary antibiotics, laboratory, and radiologic studies.

Fever is considered to be drug-induced, —an incompletely understood allergic hypersensitivity reaction to medication—, if other causes can be eliminated, if the temperature elevation is temporally associated with the administration of sensitizing medication, and if the fever disappears within 72 hours after discontinuation of the medication. Any drug has the capacity to induce fever as an adverse reaction.

This article reported three cases of drug fever. Patients appeared "inappropriately well" for the magnitude of their temperature elevation. They typically felt comfortable. Administration of antipyretic medications made the patients very uncomfortable and induced shaking chills. Their body temperature normalized within 24 hours after discontinuation of sensitizing medication in two patients. However, in one patient, the drug was not discontinued and the fever sustained, because she needed the drug.

Key Words: drug fever — adverse reaction — allergy — hypersensitivity — antipyretics

PENGANTAR

Reaksi yang tidak dikehendaki terhadap obat atau produk biologik obat (*adverse reaction*) dapat terjadi sewaktu-waktu. Kemungkinan reaksi ini akan meningkat, terlebih lagi sekarang pada era penggunaan polifarmaka yang makin meningkat. *Adverse drug reaction* dapat terjadi secara imunologik maupun non-imunologik (Criep, 1982). Di antara reaksi yang tidak diharapkan ini adalah timbulnya demam akibat obat (*drug-induced fever, drug fever*).

Demam atau febris (*fever*) adalah peningkatan temperatur badan melebihi batas normal. Demam merupakan akibat dari berbagai stimuli oleh bakteri dan endotoksinya, virus, jamur, Spirochaeta, reaksi antigen-antibodi, hormon, obat-obatan dan berbagai *synthetic polynucleotides* (Petersdorf, 1987).

Kadang-kadang dokter mengalami kesulitan menghadapi penderita dengan demam yang berkepanjangan. Mungkin dokter mengira bahwa penderita yang dirawatnya resisten terhadap suatu obat yang telah diberikan. Biasanya penderita ini terus diberikan bermacam-macam obat lain (polifarmaka). Kemungkinan penderita terkena *drug fever*, jika dengan menghentikan pemakaian obat-obat yang diduga mencetuskan demam, panas akan turun. Hal ini menyebabkan insidensi *drug fever* sesungguhnya tidak terekam dengan baik. Laporan-laporan yang ada, menunjukkan bahwa kira-kira 3 sampai 5% dari reaksi obat (*cit. Mackowiak & LeMaistre, 1987*).

Dengan beredarnya aneka macam obat sekarang ini, mungkin akan banyak penderita yang mengalami *drug fever* tanpa disadari oleh dokter yang merawat. Pengenalan para dokter praktek terhadap *drug fever* sangat diperlukan. Apabila hal ini tidak disadari, kemungkinan penderita akan lama dirawat di rumah sakit, aneka macam obat antibiotika atau kemoterapi yang diberikan, pemeriksaan laboratorium maupun rontgenologis yang tidak perlu dilakukan. Semua ini akan memberikan dampak biaya yang dikeluarkan penderita menjadi jauh lebih tinggi. Oleh karena itu, diagnosis *drug fever* sedini mungkin diperlukan untuk kemangkusan biaya perawatan (keefektifan-biaya perawatan, *cost-effectiveness of medical care*).

Diagnosis *drug fever*, sama halnya dengan penyakit lain pada umumnya, didasarkan pada gambaran klinis dan pemeriksaan laboratoris (Cunha, 1986). Gambaran klinis *drug fever* mungkin terjadi pada mereka yang mempunyai riwayat penyakit atopi, riwayat pemakaian obat-obat yang sensitif, dan kemungkinan timbulnya reaksi hipersensitivitas yang meningkat sejalan dengan lamanya pemakaian obat. Tidak adanya riwayat alergi tidak mengesampingkan kemungkinan adanya *drug fever*. Walau demam cukup tinggi, biasanya suhu badan mencapai 39–40°C, kondisi penderita tampak baik dan tidak terganggu dengan demam yang dideritanya. Bradikardia relatif, ruam kulit (*rash*) dan pruritus kadang-kadang dijumpai. Suhu badan akan menjadi normal dalam 72 jam setelah obat yang menjadi penyebab demam dihentikan. Gambaran laboratorium menunjukkan tidak ditemukannya mikroorganisme dalam kultur darah, leukositosis dengan pergeseran ke kiri, peningkatan ringan kecepatan endap darah (KED), eosinofilia (< 5%), peningkatan transaminasa dan alkali-fosfatasa. IgE mungkin meninggi. Biopsi kulit menunjukkan reaksi vaskulitis (Cunha, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987).

Berikut ini dilaporkan 3 penderita yang diduga mengalami *drug fever* dengan segala aspek klinisnya.

LAPORAN KASUS

Kasus 1

Nama R, wanita umur 20 tahun. Masuk Rumah Sakit (MRS) pada 21 Nopember 1990. Penderita dirawat karena demam lagi, setelah 2 minggu pasca-perawatan karena demam tifoid. Demam terutama pada sore hari, pagi tidak dirasakan adanya peningkatan suhu badan.

Pada pemeriksaan fisik, suhu badan 38,5°C, nadi 82/menit, tekanan darah 110/70 mmHg dan respirasi 20/menit. Sklera tidak ikterik. Cor dan pulmo: dalam batas normal. Abdomen: meteorismus dan hepar/lien: tidak teraba.

Pemeriksaan laboratorium: Hb 13 g/dl; jumlah leukosit 6300/mm³, dengan hitung diferensial eosinofil 1; *staaf* 1; segmen 71 dan limfosit 27. Tes fungsi hati menunjukkan peningkatan enzim hati.

Pemeriksaan Widal: I: 0: + 1/80 dan H: + 1/160

II: 0: + 1/160 dan H: + 1/1280

Pengobatan Ampisilin Kloksasilin pada penderita dilanjutkan dan mendapat antipiretika (Parasetamol) jika perlu. Karena masih demam, pada hari kesebelas pengobatan Ampisilin Kloksasilin diganti Cefazolin natrium. Selama sepuluh hari dengan Cefazolin natrium, penderita masih tetap demam, walaupun secara subyektif membaik. Oleh karena itu Cefazolin natrium dihentikan. Satu hari kemudian demam menurun, dan sampai penderita dipulangkan tetap bebas demam. Tes fungsi hati normal kembali.

Pada penderita ini bilamana demam diberikan antipiretika, demam menurun disertai menggigil dan keluar banyak keringat sampai seperti kasus syok. Kurve demam selama perawatan remiten, dan tidak ada bradikardia relatif.

Diagnosis akhir pada penderita ini adalah typhus abdominalis (tifus perut atau *typhoid fever*), reaksi hepatik dan *drug fever* diduga karena Ampisilin Kloksasilin dan Cefazolin natrium.

Kasus 2

Nama RV, wanita, umur 20 tahun. MRS 23 Nopember 1990. Penderita dirawat dengan riwayat beberapa hari terakhir ini panas, badan berkeringat, keringat dingin di malam hari, badan lemah. Riwayat batuk lama positif, person kontak disangkal. Riwayat adanya penyakit atopi disangkal. Riwayat tidak tahan terhadap sesuatu obat disangkal. Defekasi dan diuresis lancar.

Pemeriksaan waktu masuk rumah sakit, penderita tampak pucat, compos mentis, subfebril (temperatur 38,5°C). Pada pemeriksaan fisik lain ditemukan kelainan pada paru-paru yang berupa vesikuler lemah dan bising gesek pleura pada dada kanan bawah.

Selama perawatan panas terus dengan kurve panas intermiten dan tidak disertai bradikardia relatif.

Pemeriksaan laboratorium: Hb 9,2 g/dl; KED: Jam I 83 mm dan II 115 mm; jumlah leukosit: 8700/mm³, dengan hitung diferensial: eosinofil 5, segmen 64 dan limfosit 31. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan gambaran anemia normositik normokromik. Pemeriksaan BMP: normal.

Pemeriksaan Röntgenologis menunjukkan gambaran tuberkulosis milier dengan pneumonia lobus inferius dextra.

Terapi yang diberikan adalah Isoniazid (INH) dan Rifampisin. Subyektif penderita membaik. Pada hari kesepuluh pengobatan, timbul reaksi hepatik, ikterus dan terjadi peningkatan enzim hati. INH dan Rifampisin dihentikan dan tiga hari kemudian setelah subyektif penderita membaik, terapi diganti dengan Streptomisin. Duapuluh hari setelah pemberian Streptomisin, telinga penderita mendenging, sehingga Streptomisin juga dihentikan. Obat yang diberikan adalah INH, Etambutol dan Pirazinamida. Ikterus sudah menghilang dan tes fungsi hati kembali normal, tetapi masih tetap demam. Sampai penderita dipulangkan tetap demam, walaupun subyektif penderita baik, tidak terganggu dengan de-

mamnya. Seperti pada kasus pertama, setiap demam jika diberikan antipiretika, panas menurun, tetapi disertai menggigil dan banyak keluar keringat dingin.

Diagnosis akhir penderita ini, pneumopleuritis, tuberkulosis miliar, anemia normositik normokromik, reaksi hepatik dan *drug fever* sangat mungkin karena INH.

Kasus 3

Nama M, laki-laki, umur 40 tahun. MRS 9 Desember 1990. Penderita dirawat dengan demam 5 hari, dan nyeri pada pinggang kanan disertai mual, muntah sekali. Kencing dan defekasi tidak terganggu. Riwayat tidak tahan (alergi) terhadap sesuatu obat disangkal, tidak menderita penyakit atopi sebelumnya.

Pemeriksaan klinis selain nyeri ketok di area ginjal kanan, tidak ditemukan kelainan.

Pada pemeriksaan laboratorium didapat leukositosis ringan, tidak ada eosinofil, tes fungsi hati dalam batas normal. Pada urine didapat leukosituria dan silinder granuler. Pemeriksaan Widal negatif. Selama perawatan penderita mendapat pengobatan kombinasi sulfamethoxazol dengan trimethoprim, dan kombinasi phenylpropanolamin, parasetamol, salisilamid, maleat chlorpheniramin dan kafein. Tiga hari setelah mendapat terapi di atas, demam pada penderita mencapai normal, tetapi pada hari ke-4 suhu badan penderita meninggi lagi. Klinis penderita keadaan umumnya baik, tidak terlihat sakit walaupun suhu badannya meninggi. Selama di rumah sakit demam berlangsung terus-menerus, kurve panas *hectic*, dan adanya bradikardia relatif. Pada waktu demam tinggi, setiap diberi antipiretika, panas turun disertai menggigil dan keluar banyak keringat. Hari ke-14 perawatan, dengan pengalaman kasus pertama, walaupun penderita masih demam tinggi, semua obat dihentikan. Ternyata satu hari kemudian demam menurun dan suhu badannya menjadi normal sampai penderita dipulangkan.

Penderita ini didiagnosis infeksi saluran kencing dan *drug fever* karena obat kombinasi sulfamethoxazol dan trimethoprim.

PEMBAHASAN

Drug fever diduga merupakan reaksi hipersensitivitas atau alergi terhadap sesuatu obat. Akan tetapi mekanismenya secara pasti belum jelas (Criep, 1982; Cunha, 1986; Stricker *et al.*, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987). Pada anamnesis penderita yang mengalami *drug fever* perlu ditanyakan ada tidaknya alergi obat sebelumnya maupun riwayat adanya penyakit atopi (Cunha, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987). Mackowiak & LeMaistre (1987) dalam penelitiannya selama tahun 1959 sampai 1986 mendapat 45 penderita yang mengalami *drug fever*. Tiga persen di antaranya menderita penyakit atopi sebelumnya, dan lebih kurang 9% menyatakan alergi terhadap sesuatu obat. Dari ketiga kasus kami di atas, semuanya tanpa riwayat penyakit atopi maupun alergi terhadap sesuatu obat sebelumnya.

Bukan hanya obat-obat antibiotika saja yang menyebabkan *drug fever*, tetapi bermacam-macam obat dapat mencetuskannya (DAFTAR 1) (Cunha, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987). Pada kasus pertama mungkin dicetuskan oleh

Ampisilin Kloksasilin dan Cefasolin natrium, karena setelah obat ini dihentikan, sehari kemudian demam turun. Pada kasus kedua kemungkinan penyebabnya adalah Isoniazid (INH), karena walaupun Rifampisin dan Streptomisin telah dihentikan, penderita tetap demam. Sampai penderita boleh pulang, penderita masih mendapat terapi INH dan suhu badan penderita tetap demam. Terapi INH tetap diberikan karena penderita memang memerlukannya. Dan pada kasus ketiga, obat kombinasi sulfamethoxazol dan trimethoprim, karena begitu obat tersebut dihentikan, satu hari kemudian demam menurun mencapai normal.

DAFTAR 1. – Obat-obat yang menimbulkan *drug fever*¹⁾

<i>Antimikroba:</i>	<i>Antineoplastik:</i>	<i>Anti-inflamasi:</i>	<i>Lain-lain:</i>
Penisilina	Bleomisin	Ibuprofena	Iodida
Ampisilina	Daunorubisina	Tolmetina	Simetidina
Methisilina	Prokarbasina	Aspirina	Lefamisol
Cloksasilina	Sitarabina	<i>Sistem saraf pusat:</i>	Metoklopramida
Cefalotina	Streptozosina	Difenilhidantoina	Klofibrat
Cefapirina	6-merkaptopurina	Karbomazepia	Allopurinol
Cefamandol	L-asparginase	Klorpromazina	Folat
Tetrasiklina	Klorambusil	Nomifensina	Prostaglandina
Linkomisina	<i>Kardiovaskuler:</i>	Haloperidol	Ritrodina
Sulfonamida	Alfa-metildopa	Benzotropina	Interferona
Sulfatrimetropim	Quinidina	Triamterena	
Streptomisin	Prokainamida	Trioridasina	
Vankomisina	Hidralasina	Trifluoperazina	
Kolisina	Nifedipina	Amfetamina	
Isoniazida	Oxprenolol	<i>Lysergic acid</i>	
Asam para-aminosalisilat			
Nitrofurantoina			
Mebendazol			

1) Cunha (1986) dan Mackowiak & LeMaistre (1987)

Keadaan umum penderita semuanya tidak tampak sakit, malahan pada kasus kedua dapat melakukan aktivitas hariannya sebagaimana halnya jika yang bersangkutan tidak sakit. Keadaan ini sesuai dengan yang telah dilaporkan oleh peneliti terdahulu (Cunha, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987).

Bradikardia relatif jarang terdapat pada kasus *drug fever*. Mackowiak & LeMaistre (1987) mendapat 11% dari 45 penderita yang ditelitinya. Pada kasus kami, hanya kasus kedua yang mengalami bradikardia relatif.

Kurve demam polanya bermacam-macam. Pada kasus kami ada yang hektik, intermiten dan remiten, seperti yang diutarakan oleh peneliti sebelumnya (Mackowiak & LeMaistre, 1987). Demam pada kasus *drug fever* akan menghilang dalam waktu 72 jam setelah obat dihentikan (Cunha, 1986; Mackowiak & LeMaistre, 1987). Pada ketiga kasus kami, demam menurun setelah satu hari obat dihentikan.

Menurut Dinarello dan Wolf (*cit.* Mackowiak & LeMaistre, 1987) terdapat 18% kelainan kulit berupa ruam kulit (*rash*) dan pruritus. Pada ketiga kasus kami tidak ditemukan adanya kelainan kulit.

Eosinofilia ringan ditemukan pada kasus kedua. Dari penelitian Mackowiak & LeMaistre (1987) ditemukan 22% dari 45 penderita.

Menurut Cunha (1986), apabila penderita *drug fever* diberikan antipiretika, maka penurunan demam akan disertai menggigil dan keluar keringat dingin, kadangkala penderita menunjukkan gambaran klinis seperti syok septik; kadangkala menyebabkan penderita merasa lebih tidak enak. Ketiga kasus kami, setiap diberikan antipiretika, demam menurun disertai menggigil, dan banyak keluar keringat dingin. Dan karena gambaran klinis semacam ini menimbulkan dugaan kami akan kemungkinan bahwa di samping penyakit yang diderita, penderita juga mengalami demam karena obat (*drug fever*).

Diagnosis klinis penderita *drug fever* dapat pula ditegakkan dengan tes provokasi, yaitu dengan jalan obat yang disangka menjadi penyebab alergi pada penderita diberikan lagi (Stricker *et al.*, 1986). Pada kasus kami tidak dilakukan tes provokasi, karena pertimbangan etik.

KESIMPULAN

Telah disajikan tiga kasus yang sangat mungkin mengalami *drug fever*. Diagnosis klinis *drug fever* dapat ditegakkan, apabila terdapat:

- pemberian obat
- timbul demam
- penderita tidak terganggu oleh demam yang diderita
- jika obat-obat yang menjadi penyebab dihentikan, demam akan turun
- pemberian antipiretika menimbulkan reaksi menggigil, banyak berkeringat, badan dingin sampai seperti syok septik.

Sama halnya dengan penyakit lain pada umumnya, diagnosis *drug fever* akan ditemukan jika terpikirkan. Kriteria yang disajikan di atas dapat dipakai sebagai alat bantu diagnosis *drug fever*.

KEPUSTAKAAN

- Criep, L. H. 1982 Adverse reactions to drugs, dalam H. F. Conn (ed.): *Current Therapy*, pp. 601-606, W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Gunha, B. A. 1986 Drug fever: The importance of recognition. *Postgrad. Med.* 80:123-9.
- Mackowiak, P. A., & LeMaistre, C. F. 1987 Drug fever: A critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann. Intern. Med.* 106:728-33.
- Petersdorf, F. 1987 Disturbances of theoremoregulation, dalam K. J. Isselbacher, R. D. Adams, E. Braunwald, R. G. Petersdorf & J. D. Wilson (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, pp. 50-57. McGraw-Hill Book Co., New York.
- Stricker, B. H., Heijermans, H. S. F., Braat, H., & Norg, J. 1986 Fever induced by Labetolol. *JAMA* 256:619-20.
-