



Kajian Pustaka Efek Samping Aspirin : *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)*

Fathia Faza Rahmadanita^{1*}, Sumarno¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah:

30 Mei 2019

Penerimaan naskah

revisi: 15 Juli 2019

Disetujui untuk

dipublikasikan: 31

Januari 2020

Kata kunci :

AERD, Aspirin,

Mekanisme, Terapi

ABSTRAK

Aspirin merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan didunia. Selain mempunyai harga yang relatif murah, aspirin mempunyai banyak kegunaan. Aspirin termasuk dalam golongan obat antiinflamasi non steroid yang memiliki efek analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Selain itu aspirin juga digunakan sebagai antiplatelet pada kasus kardiovaskular dan stroke. Penggunaan obat menimbulkan efek samping pada beberapa orang. Aspirin memiliki beberapa efek samping salah satunya yaitu gangguan pada saluran pernafasan. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)* merupakan reaksi yang diakibatkan oleh aspirin yang melibatkan mukosa saluran pernafasan atas dan bawah dengan prevalensi 7-20% pada pasien asma. AERD dikarakterisasi oleh istilah yang dikenal dengan *samter's triad*. Diagnosa AERD utamanya penggalan riwayat penyaki, diagnostik dengan biomarker, dan sensitisasi aspirin. Mekanisme AERD belum sepenuhnya diketahui namun terdapat beberapa studi yang menjelaskan patofisiologi AERD. Patofisiologi AERD berhubungan dengan mekanisme kerja dari aspirin. Pemahaman patofisiologi memberikan gambaran terkait manajemen terapinya. Manajemen terapi AERD dapat berupa terapi farmakologi maupun desensitisasi oleh aspirin. Manajemen terapi yang tepat dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Pada kajian pustaka ini akan didiskusikan mekanisme efek samping AERD, manajemen terapi, dan potensial target terapi AERD.

A Literature Review of Adverse Effects of Aspirin : *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)*

Keywords:

AERD, Aspirin,

Mechanism, Therapy

ABSTRACT

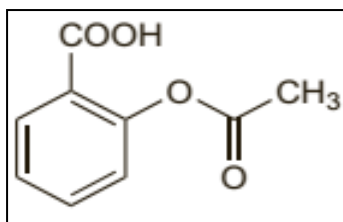
Aspirin is one of the most widely used drugs in the world. Aspirin has many uses. Aspirin is non-steroidal anti-inflammatory drugs that have analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. In addition, aspirin is also used as an antiplatelet in cardiovascular and stroke cases. The use of drugs causes side effects in some people. Aspirin has several side effects. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD)* is a reaction caused by aspirin involving the upper and lower respiratory tract mucosa with a prevalence of 7-20% in asthma patients. AERD is characterized by a term known as *samter's triad*. Diagnosis of AERD is mainly patient history taking, diagnostics with biomarkers, and sensitization of aspirin. The mechanism of AERD is not yet fully known but there are several studies that explain the pathophysiology of AERD. The pathophysiology of AERD is related to the mechanism of action of aspirin. An understanding of pathophysiology provides an overview of the management of therapy. Management of AERD therapy can be either pharmacological or desensitization therapy by aspirin. Appropriate therapy management can improve patient's quality of life. In this literature review we will discuss the mechanisms of AERD side effects, therapeutic management, and AERD therapy.

* Corresponding author: Fathia Faza Rahmadanita, Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga Surabaya, Jalan Mulyorejo Surabaya.

E-mail: fathia.faza.rahmadanita-2017@ff.unair.ac.id

1. Pendahuluan

Asam salisilat telah digunakan sejak lama sebagai terapi demam dan nyeri. Pada tahun 1852, Charles Gerhard menemukan struktur asam salisilat yang terdiri dari 6 karbon cincin benzena dengan 2 gugus hidroksil dan gugus karboksilat. Asetilasi pada gugus hidroksil menghasilkan asam asetil salisilat. Felix Hoffman, salah seorang ilmuwan perusahaan Bayer, menyempurnakan struktur asam asetil salisilat menjadi bentuk yang lebih stabil dan murni yaitu dengan asetilasi pada gugus fenol di tahun 1897. Asetilasi pada gugus tersebut memberikan efek analgesik yang lebih poten. Perusahaan Bayer kemudian mematenkan dengan nama paten Aspirin (Gambar 1).^{1,2}



Gambar 1 Struktur Kimia Aspirin (Gambar diambil dari Sweetman, 2009)

Aspirin merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Indikasinya yaitu nyeri (ringan-sedang), antiplatelet pada terapi kardiovaskular dan stroke, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan gout.^{3,4,5} Mekanisme kerja dari aspirin yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX) terutama siklooksigenase-1 (COX-1) sehingga terjadi penghambatan biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakhidonat.^{3,4,5}

Penggunaan suatu obat menimbulkan efek samping pada beberapa orang. Menurut *World Health Organization* (WHO), efek samping obat (ESO) adalah sebuah respon terhadap obat yang dapat membahayakan maupun tidak diharapkan. Efek samping dapat terjadi pada dosis yang normalnya digunakan untuk tujuan profilaksis, diagnosis, ataupun terapi.⁶ Resiko efek samping aspirin bergantung dari dosis, penggunaan obat lain yang mempengaruhi hemostasis, dan faktor dari individu.^{3,8} Efek samping dari aspirin salah satunya yaitu gangguan pada saluran pencernaan. Adanya gugus asam karboksilat pada aspirin memberikan efek samping pada pencernaan. Selain itu penghambatan dari COX menyebabkan turunnya prostaglandin yang mengakibatkan turunnya aliran darah mikrovaskuler, menurunkan sekresi mukus dan meningkatkan sekresi asam lambung.⁷ Efek samping lainnya yaitu meningkatkan agregasi platelet serta gangguan pada saluran pernafasan.⁸

Gangguan pada saluran pernafasan yang dilaporkan terjadi karena aspirin yaitu AERD. AERD baru diketahui secara umum pada tahun 1968 oleh Samter dan Beers. Beberapa pasien mengalami *nasal polip* (NP), asma dan sensitif terhadap aspirin. 3 gejala tersebut dikenal dengan *Samter's triad*.^{1,9} Diagnosis AERD utamanya didasarkan dari penggalan riwayat pasien asma dan NP akibat penggunaan AINS dan *oral aspirin challenge* (OAC).^{1,9,10} *Bronchial aspirin challenge* (BAC) juga dapat dilakukan dengan keuntungan durasi yang lebih singkat namun sensitivitasnya lebih rendah dibanding OAC dan tidak dapat menggantikan OAC pada pasien yang hanya mengalami gejala pada saluran pernafasan atas. Metode *nasal lysine-aspirin* dijadikan alternatif pada pasien yang mengalami asma berat karena jarang memicu terjadinya bronkokonstriksi.¹⁰ Diagnosa dengan biomarker sedang dalam penelitian. Biomarker eosinophil diduga berperan dalam AERD karena terdapat peningkatan eosinofil pada biopsi bronkus, darah dan sputum pasien AERD. Serum periostin yang tinggi pada kondisi inflamasi eosinofil saluran pernafasan dan kadar leukotrien E₄ (LTE₄) 24 jam yang tinggi pada urin juga diduga sebagai biomarker.^{1,9,10,11,12}

Mekanisme AERD belum sepenuhnya diketahui namun terdapat beberapa studi yang menjelaskan patofisiologinya. Pemahaman patofisiologi memberikan gambaran terkait metode diagnosis dan manajemen terapinya. Pada kajian pustaka ini akan didiskusikan mekanisme efek samping, manajemen terapi, dan potensial target terapi dari AERD.

2. Mekanisme AERD

AERD dikarakterisasi oleh pembengkakan mukosa sinus dan membran hidung, pembentukan polip, dan asma setelah mengkonsumsi aspirin. Selain itu terjadi pula reaksi pada saluran pernafasan. Reaksi tersebut meliputi saluran pernafasan atas (hidung tersumbat, rhinorea dan bersin) dan saluran pernafasan bawah (laringospasme, batuk, dan mengi).^{1,9,10,12} AERD terjadi pada usia remaja akhir hingga dewasa dengan rata-rata onset terjadi pada usia 30 tahun.^{1,9} Pada pasien yang sudah mempunyai riwayat asma prevalensi terjadinya AERD sebanyak 7-20%.^{11,19} Dominasi AERD terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (2.3:1) dan bila terjadi pada perempuan umumnya lebih berat.⁹

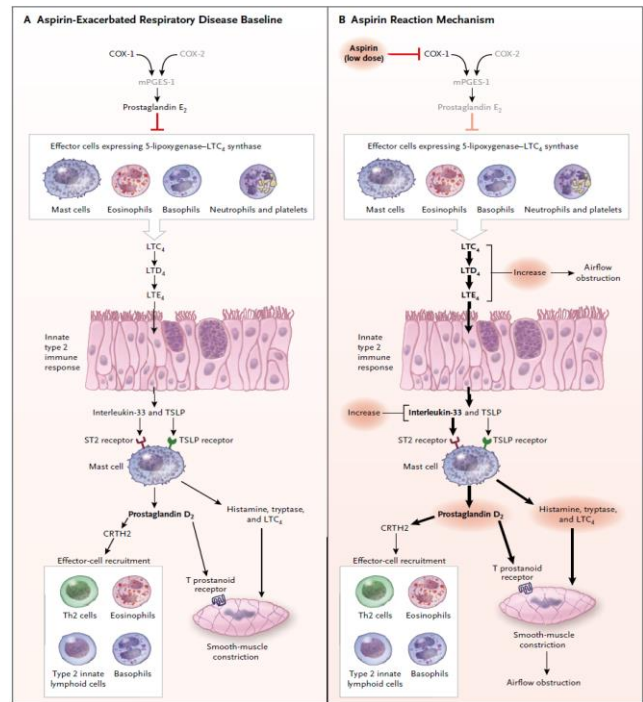
Berdasarkan studi terbaru yang melibatkan 201 pasien, AERD dibagi menjadi 4 subfenotip menggunakan analisis biostatistika. Kelas 1 yaitu asma derajat sedang dengan gejala pada saluran pernafasan atas dan eosinophilia (18.9% pasien); kelas 2, asma ringan yang relatif terkontrol (34.8% pasien); kelas 3, asma berat

dengan eksaserbasi berat dan penyumbatan saluran pernafasan (41.3% pasien); dan kelas 4, asma yang tidak terkontrol dengan eksaserbasi berat pada pasien wanita (5% pasien).^{10,13,20}

Mekanisme AERD belum sepenuhnya diketahui namun terdapat beberapa studi yang menjelaskan patofisiologi AERD. Patofisiologi AERD yaitu meliputi disregulasi metabolisme eikasonoid, aktivasi sel efektor seperti eosinophil, sel mast, dan platelet.^{9,10,12,14,21} Penghambatan COX akan mengaktivasi sel mast dan eosinofil sehingga akan melepaskan sitokin inflamasi dan mensekresi sisteinil leukotriene (CysLT).¹⁵ Sel mast juga menghasilkan histamin, triptase, dan prostaglandin (PG) D₂ (PGD₂), vasodilator dan agen bronkokonstriksi yang meningkatkan respon leukotrien (LT).⁹ Setelah pemberian aspirin, pasien mengalami gangguan pada saluran pernafasan atas maupun bawah dalam jangka waktu sekitar 30-180 menit.¹⁵

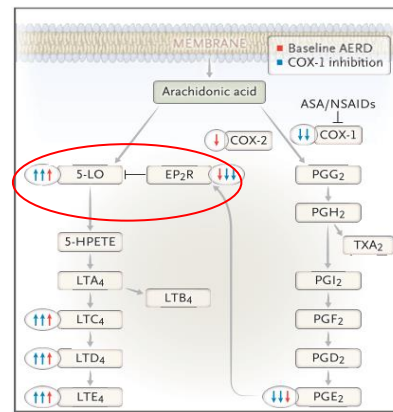
Pada jalur COX, asam arakidonat konversi jadi PGE₂, PGF₂, PGI₂ dan PGD₂, oleh prostaglandin sintase atau menjadi tromboksan A₂ (TBXA₂) oleh tromboksan (TBX) sintase.^{9,11,18} Diantara prostaglandin yang terbentuk, PGD₂ berperan dalam menginduksi bronkokonstriksi, vasodilatasi, dan menarik eosinophil, basophil, T-helper cell dengan cara berinteraksi dengan reseptor D prostanoid 2 atau G-protein couple chemokine reseptor homolog molekul yang diekspresikan oleh Th2 limfosit (CRTH2).¹⁰ Sebaliknya, PGE₂ mempunyai efek menghambat bronkokonstriksi, alergi karena inflamasi, degranulasi sel mast dan ambilan eosinofil ketika berikatan dengan prostaglandin E reseptor 2 (EP2). Aktivasi EP2 menginduksi akumulasi siklik AMP (cAMP) sehingga mengaktifkan protein kinase A (pKA) untuk memfosforilasi 5-lipooksigenase (5-LO) dan menghambat pembentukan CysLT.^{9,10,11}

Pada kondisi baseline, inflamasi pada saluran pernafasan telah berjalan pada pasien yang mengalami AERD. Adanya hambatan COX-1 oleh aspirin menyebabkan penurunan PGE₂ yang menyebabkan pelepasan histamin dan CysLT oleh sel mast. PGD₂ secara farmakologi dihambat juga oleh penghambat COX-1, namun konsentrasinya semakin meningkat akibat aktivasi sel mast dan eosinofil.¹ Oleh karena terdapat penurunan PGE₂, aktivitas 5-LO/LTC₄ sintase meningkat sehingga terjadi peningkatan LTE₄. LTE₄ lebih lanjut lagi akan meningkatkan ekspresi IL-33 epitel yang menginduksi sel mast. Sel mast akan menghasilkan PGD₂ yang terikat pada T-prostanoid reseptor yang berperan dalam kontriksi otot halus saluran pernafasan. Sel mast juga menghasilkan histamin, triptase, dan LTC₄ yang juga mempengaruhi kontriksi otot halus saluran pernafasan. Akibatnya adalah terjadinya hambatan pada saluran pernafasan.^{9,10,11,16,18} (Gambar 2)



Gambar 2 Mekanisme AERD (Gambar diambil dari Laidlaw dan Boyce, 2016)

Jalur 5-LO semakin meningkat karena penurunan PGE₂ (gambar 3). LTC₄ akan semakin meningkat dan secara cepat berubah menjadi LTD₄ yang kemudian menjadi LTE₄. Selain meningkatkan ekspresi IL-33 epitel, pada penelitian in-vitro dan in-vivo LTE₄ dapat berikatan lemah dengan CysLT type 1 reseptor (CysLTR1) dan CysLTR2 sehingga meningkatkan produksi CysLT.^{9,10,11} CysLT berperan dalam fungsi fisiologis saluran pernafasan terutama vasokonstriktor yang poten pada otot halus pernafasan.¹⁷



Gambar 3 Jalur PGE₂ dan 5-LO (Gambar diambil dari White dan Stevenson, 2018)

3. Terapi dan Potensial Terapi AERD

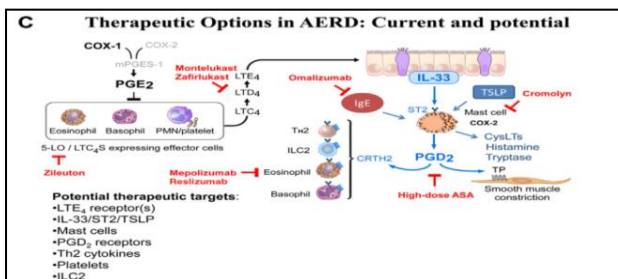
Manajemen terapi AERD meliputi terapi farmakologi

dan desensitisasi aspirin. Modulator leukotrien meliputi leukotrien reseptor antagonis (LTRAs) dan penghambat 5-LO. Spesifik antibodi yang menghambat Ig-E (omalizumab), IL-5 (mepolizumab), dan CRTH2 antagonis diharapkan dapat dijadikan terapi asma dan NP.¹⁰ Dua kelas terapi yang digunakan yaitu antagonis reseptor leukotrien meliputi montelukas dan zafirlukas, sedangkan penghambat 5-LO yaitu zileuton.^{10,14,18} LRTA dan penghambat 5-LO keduanya diresepkan sebagai monoterapi ataupun kombinasi.¹⁰

Gangguan pada saluran pernafasan atas dapat diterapi dengan glukokortikoid topical dan bila gagal dapat diberikan antihistamin, modulator leukotrien, dan glukokortikoid sistemik. Zileuton sebagai penghambat 5-LO mendapatkan perhatian karena memblok seluruh bentuk leukotriene termasuk LTE₄ sehingga merupakan terapi yang poten. LTRA seperti montelukas zafirlukas tidak terlalu mempengaruhi LTE₄.¹ Disisi lain, terapi dengan modulator leukotrien juga dmemberikan hasil peningkatan fungsi pernafasan, eksaserbasi, kualitas hidup pasien, dan menurunkan penggunaan bronkodilator¹⁰

Desensitisasi aspirin dilakukan apabila dibutuhkan terapi aspirin atau pasien tidak merespon terhadap terapi farmakologi. Desensitisasi aspirin dimulai dari dosis rendah 20-40 mg aspirin dan ditingkatkan secara perlahan selama 1-3 hari oleh klinisi. Dosis aspirin ditingkatkan setiap 1-3 jam. Setelah hasil tes positif, selanjutnya perlu ditingkatkan dosisnya hingga tujuan tercapai yaitu dosis 325 mg dapat ditoleransi tanpa reaksi. Pada dosis 325 mg desensitisasi telah selesai. Pasien yang tidak mengalami reaksi pada dosis tersebut tidak bereaksi pula pada dosis 650 mg.^{1,10,14} Peningkatan yang signifikan dapat dilihat dari meningkatnya indera penciuman dan penurunan pembentukan polip.¹⁴

LTE₄, PGD₂, IgE, IL-33, dan TSLP mempunyai peran dalam perkembangan AERD pada subjek manusia maupun hewan. Kontribusi potensial dari platelet dan reseptor T-prostanoid sedang dalam masa percobaan. Hingga saat ini belum terdapat studi yang membahas efek dari IL-33/ST2, TSLP, CysLT₂R, GPR99, atau CRTH2 pada pasien AERD (Gambar 3).¹¹ Perlu penelitian lebih lanjut lagi terkait mekanisme yang mendasari AERD sehingga dapat ditemukan terapi yang sesuai dan memberikan manfaat untuk pasien AERD.



Gambar 4 Terapi dan Potensial Target Terapi AERD (Gambar diambil dari Cahill dan Boyce, 2016)

4. Kesimpulan

AERD merupakan manifestasi efek samping aspirin yang terjadi pada pasien usia remaja akhir hingga dewasa yang ditandai dengan *nasal polip* (NP), asma dan sensitif terhadap aspirin yang dikenal dengan *Samter's triad*. Patofisiologi AERD merupakan proses yang kompleks yang melibatkan disregulasi metabolisme asam arakhidonat. Manajemen terapi AERD dapat diberikan dengan agen penghambat jalur leukotriene, anti-IgE, maupun desensitisasi aspirin oleh klinisi. Penelitian lanjutan terkait mekanisme yang mendasari AERD diperlukan untuk memberikan pilihan terapi yang sesuai dan memberikan manfaat untuk pasien AERD.

5. Daftar Pustaka

- White AA, Stevenson DD. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*. Longo DL, editor. N Engl J Med 2018;379(11):1060–70.
- Fuster V, Sweeny JM. *Aspirin: A historical and contemporary therapeutic overview*. Circulation. 2011;123(7):768–78.
- Sweetman S. *Martindale The Complete Drug Reference. 36th ed*. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook. 17th ed*. Washington: Lexi-Comp; 2009
- BNF. *British National Formulary. 73rd ed*. London: BMJ Publishing Group; 2017.
- Schatz S. *Adverse Drug Reaction. PSAP. 2015*;: p. 5-26
- Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanan A. *Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Gastroenterology. 2018;154(3):500–14.
- Micromedex. Micromedex. [Online].; 2018 [cited 2019 May 2. Available from: <http://www.micromedex-solutions.com/>
- Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. *Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future*. Am J Rhinol Allergy. 2016;30(6):407–13.
- Le Pham D, Lee J-H, Park H-S. *Aspirin-exacerbated respiratory disease*. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(1):89–96.
- Cahill KN, Boyce JA. *Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease*. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):764–6.
- Laidlaw TM, Boyce JA. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease — New Prime Suspects*. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2016 Feb 4;374(5):484–8.
- Narayanankutty A, Resendiz-Hernandez J, Falfan-Valencia R. *Biochemical Pathogenesis of Aspirin Exacerbated*

- Respiratory Disease (AERD)*. Clin Biochem. 2013; 46: p. 566-578.
14. Ledford D, Wenzel S, Lockey R. *Aspirin or Other Nonsteroidal Inflammatory Agent Exacerbated Asthma*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2: p. 653-657.
 15. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. *Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2013;68(10):1219–32.
 16. Walgama ES, Hwang PH. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*. Otolaryngol Clin North Am. 2017 Feb;50(1):83–94.
 17. Laidlaw TM, Boyce JA. *Cysteinyl leukotriene receptors, old and new; implications for asthma*. Clin Exp Allergy. 2012;42(9):1313–20.
 18. Steinke J, Wilson J. *Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances*. J Asthma Allergy. 2016;9:37.
 19. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. *Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature*. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):676-68.
 20. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. *Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis*. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(1):98-103.e6
 21. Choi JH, Kim JH, Park HS. *Upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15(1):21–6.