

Sindrom Antikolinergik akibat Overdosis Cetirizin: Laporan Kasus
Anticholinergic Syndrome due to Cetirizine Overdose: Case Report

Irawan Fajar Kusuma^{1,2*}, Mukhammad Arif Hadi Khoiruddin³, Yusi Windya Febriyanti³

¹Department of Internal Medicine, RSD dr. Soebandi, Jember, Indonesia

²Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

³Faculty of Medicine, University of Jember, Jember, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: December 06, 2023

Accepted: March 06, 2024

Published: June 23, 2024

* Corresponding author:

E-mail: irawanfajar@unej.ac.id

Abstrak

Toksitas antikolinergik dapat diakibatkan oleh obat antihistamin. Toksisitas antikolinergik jarang terjadi pada antihistamin generasi dua seperti cetirizine. Penggunaan cetirizine melebihi dosis yang direkomendasikan akan menimbulkan sindrom antikolinergik. Seorang perempuan berusia 16 tahun dibawa ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember dengan riwayat pingsan di sekolah setelah minum 5-6 tablet cetirizine 5 mg. Awalnya dalam keadaan pingsan pasien dibawa ke Puskesmas, kemudian pasien sadar dan muntah-muntah. Pasien juga merasakan pusing, mual, dan mulut kering. Karena belum membaik, pasien dirujuk ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember. Pada pemeriksaan fisik didapatkan denyut jantung 105 denyut per menit dan kedua mata pasien cowong. Pemeriksaan fungsi hati dan ginjal menunjukkan kadar BUN, kreatinin serum, SGOT, dan SGPT normal. Gejala yang muncul akibat toksitas antihistamin antara lain kemerahan pada kulit, anhidrosis, kurangnya produksi keringat, hipertermia, midriasis, halusinasi, delirium, dan retensi urine. Antihistamin merupakan antikolinergik yang bekerja sebagai antimuskarinik. Kerja cetirizine pada reseptor muskarinik M1, M2, dan M3 menyebabkan gejala yang muncul pada pasien. Cetirizine juga dapat menginduksi toksitas terhadap hati dan ginjal. Pemahaman lebih lanjut terkait dosis dan penggunaan cetirizine diperlukan untuk mengurangi efek obat yang merugikan.

Kata Kunci: *antihistamin; cetirizine; sindrom antikolinergik*

Abstract

Anticholinergic toxicity can be the result of antihistamines use. Anticholinergic toxicity is rare in second-generation antihistamines such as cetirizine. Cetirizine usage exceeding the recommended dose will cause anticholinergic syndrome. A 16-year-old girl was brought to The Emergency Department dr. Soebandi Hospital Jember with a history of fainting at school after consuming 5-6 tablets cetirizine 5 mg. When the patient fainted, he was brought to the Community Health Center, then the patient regained consciousness and vomited. Patients also experienced dizziness, nausea, and dry mouth. Because it had not improved, the patient was referred to The Emergency Department dr. Soebandi Hospital Jember. On physical examination, it was found that a heart rate of 105 beats per minute and hollow eyes. We examined liver and kidney function tests, which showed that BUN, serum creatinine, SGOT, and SGPT levels were normal. Symptoms that arise due to antihistamine toxicity include redness of the skin, anhidrosis, lack of sweat production, hyperthermia, mydriasis, hallucinations, delirium, and urinary retention. Antihistamines are anticholinergics working as antimuscarinics. The action of cetirizine on M1, M2, and M3 muscarinic receptors affects clinical manifestations of the patient.

How to cite this article:

Kusuma, I.F., Khoiruddin, M.A.H., & Febriyanti, Y.W., Anticholinergic Syndrome due to Cetirizine Overdose: Case Report. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 10(2), 67-70.

<https://doi.org/10.19184/ams.v10i2.44078>



Cetirizine can also induce liver and kidney toxicity. Further understanding regarding the dosage and use of cetirizine is needed to reduce adverse drug effects.

Keywords: *antihistamine; cetirizine; anticholinergic syndrome*

Pendahuluan

Antihistamin merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan toksisitas antikolinergik (Randall dan Hawkins, 2018; Jurisdictions dkk., 2022). Namun, toksisitas ini jarang terjadi pada antihistamin generasi kedua seperti cetirizine karena memiliki spesivitas yang rendah pada reseptor sentral terkait dengan struktur molekul hidrofilik yang menyebabkan penetrasi yang buruk pada sistem saraf pusat (SSP) (Tiligada dan Ennis, 2020). Efek obat yang merugikan akibat konsumsi cetirizine dikaitkan dengan penggunaannya yang melebihi dosis yang direkomendasikan. Kami melaporkan penggunaan obat cetirizine yang berlebihan.

Ilustrasi Kasus

Seorang perempuan berusia 16 tahun dibawa ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember dengan riwayat pingsan saat di sekolah. Pingsan terjadi setelah pasien meminum 5-6 tablet cetirizine 5 mg. Pasien meminum obat cetirizine karena sedang sakit batuk. Dalam keadaan pingsan, pasien langsung dibawa ke Puskesmas terdekat untuk pertolongan pertama. Pasien sadar dan muntah-muntah. Pasien juga merasakan pusing, mual, dan mulut kering. Karena belum membaik, pasien dirujuk ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit. Pasien tiba di Rumah Sakit terhitung 6 jam setelah minum obat cetirizine. Pasien mengatakan tidak ada peningkatan frekuensi berkemih dan defekasi. Pasien menyangkal adanya riwayat hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, dan penyakit ginjal. Gejala lain seperti kemerahan di kulit, kurangnya pengeluaran keringat, demam, pandangan kabur, serta perubahan status mental juga disangkal.

Saat masuk, tekanan darah 148/88 mmHg, denyut jantung 105 denyut per menit, frekuensi nafas 20 kali per menit, suhu 36,7°C. Pada pemeriksaan fisik ditemukan kedua mata pasien cowong. Suara nafas vesikuler pada kedua lapang paru, tidak ada suara nafas tambahan, dan bising usus normal. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 12,6 g/dL; leukosit 11,4x10³/μL; hematokrit 37,6%; trombosit 233x10³/uL; GDS 87 mg/dL; kreatinin serum 1,1 mg/dL; BUN 9 mg/dL; Na 137,7 mmol/L; K 3,86 mmol/L; Cl 105,7 mmol/L. Saat pasien tiba di Rumah Sakit pasien dilakukan rehidrasi dengan cairan RL 500 mL, dilanjutkan dengan 1.500 mL/hari, injeksi metamizolodium 1x1 gram, dan injeksi ondansetron 1x8mg. Selain itu, dilakukan *gastric lavage* 2.000 mL. Setelah perawatan 24 jam, dilakukan pemeriksaan kadar BUN, kreatinin serum, SGOT, dan SGPT dengan hasil normal. Setelah kondisi stabil, pasien dipulangkan dengan diberikan pengobatan oral tablet domperidon, kapsul lansoprazol, tablet mekobalamin, dan sirup sukralfat.

Pembahasan

Food Drug Association menyetujui dosis penggunaan obat cetirizine secara oral 5-10 mg perhari (Guevara-Gutierrez dkk., 2015). Sebuah studi melaporkan kasus anak berusia 6 tahun

yang mengonsumsi 20 mg cetirizine mengalami gejala dilatasi pupil, agitasi, takikardi, dan halusinasi (Renko dkk., 2022).

Patofisiologi toksisitas antihistamin bervariasi karena obat tersebut memiliki beragam efek terapeutik dan toksik. Sebanyak 70-80% penggunaan obat antihistamin generasi satu bermanifestasi pada gangguan sistem saraf pusat (Kemperman dkk., 2022; Renko dkk., 2022). Penggunaan berlebihan obat antihistamin generasi dua seperti cetirizine dapat menyebabkan vasodilatasi dan kemerahan pada kulit, anhidrosis, dan kurangnya produksi keringat, hipertermia akibat penurunan produksi keringat, midriasis yang menyebabkan penglihatan kabur, halusinasi, delirium, dan retensi urin akibat berkurangnya kontraksi detrusor (Cantrell dkk., 2015; Ellen Tsay dkk., 2015; Sohn, 2017). Selain itu, antihistamin telah terbukti mempotensiasi reseptor opioid, memodulasi fungsi serotonin, dan meningkatkan konsentrasi dopamin (Panula dkk., 2015; Zhong dkk., 2021).

Pelepasan neurotransmitter yang dipicu oleh obat antihistamin akan menstimulasi reseptor emetik, yaitu serotonin 5-HT₃ dan substansi P neurokinin NK1 yang terdapat pada aferen vagal yang menyebabkan mual dan muntah (Zhong dkk., 2021). Aktivasi pada reseptor 5-HT₃ menginduksi potensi postsinaptik rangsang yang cepat dan depolarisasi neuron serotonergik yang cepat, menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca²⁺ intraseluler yang selanjutnya menyebabkan pelepasan berbagai neurotransmitter emetik dan/atau peptida seperti dopamin, kolesistokinin, glutamat, asetilkolin, substansi P, atau 5-HT itu sendiri (Zhong dkk., 2014). Karena 5-HT dalam aliran darah akan terionisasi pada pH fisiologis, kecil kemungkinan untuk mencapai inti emetik batang otak. Namun, mekanisme transpor aktif substansi P terjadi pada batang otak (Zhong dkk., 2014; Zhong dkk., 2021).

Transpor aktif substansi P pada sistem saraf pusat terjadi melalui stimulasi *G-protein-coupled neurokinin receptors* (NKR) yang mengaktifkan *inositol trisphosphate/diacylglycerol* (IP₃/DAG) dan *second messenger cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) (Steinhoff dkk., 2014). Skrining menggunakan *positron emission tomography* (PET) menunjukkan bahwa pada dosis yang direkomendasikan cetirizine terabsorpsi di otak sebesar 20-30% (Tagawa dkk., 2001). Hal ini dikarenakan struktur molekul cetirizine hidrofilik, berat molekulnya besar, dan hanya dapat berpenetrasi pada sel endotel sistem saraf pusat melalui *efflux pump* (Tashiro dkk., 2002). Mekanisme transpor aktif substansi P ini dikaitkan dengan terjadinya penurunan kesadaran pada pasien.

Penggunaan antihistamin dengan dosis yang berlebihan adalah penyebab utama toksisitas. Obat antikolinergik bekerja dengan menghambat pengikatan asetilkolin ke reseptor muskarinik secara kompetitif sehingga disebut antimuskarinik (Ellen Tsay dkk., 2015). Agen antikolinergik secara kompetitif memblokir pengikatan neurotransmitter asetilkolin pada reseptor muskarinik (Colovic dkk., 2013; López-Álvarez dkk., 2019). Obat antikolinergik juga menghambat pengikatan asetilkolin ke

reseptor muskarinik di kelenjar ludah sehingga menyebabkan produksi air liur menurun (hiposalivasi) (Arany S, 2021).

Pasien mengalami penurunan kesadaran, peningkatan nadi, muntah, dan mulut kering. Cetirizin bekerja pada reseptor muskarinik M1-M2 di sistem saraf pusat, reseptor muskarinik M2 di jantung yang dapat meningkatkan kontraktilitas jantung, serta reseptor muskarinik M2 dan M3 di gastrointestinal yang menyebabkan pemanjangan waktu pengosongan lambung sehingga menimbulkan mual dan muntah (Kruse dkk., 2014; Roger L. Papke, 2016; Xu dkk., 2017; Golding dkk., 2018). Selain itu, kerja cetirizine pada reseptor muskarinik M3 yang menurunkan produksi kelenjar ludah mengakibatkan mulut kering (Arany S, 2021). Beberapa penelitian menjelaskan bahwa cetirizine dapat menginduksi toksisitas pada hati dan ginjal (Coskun dkk., 2018; Corsico dkk., 2019; Onuh dkk., 2023). Namun, pada pasien kami tidak ditemukan peningkatan BUN, kreatinin serum, SGOT, maupun SGPT.

Kesimpulan

Cetirizine merupakan obat antihistamin generasi kedua yang jarang menimbulkan toksisitas antikolinergik. Obat ini dapat menyebabkan sindrom antikolinergik jika dikonsumsi dengan dosis melebihi dosis yang direkomendasikan. Pemahaman lebih lanjut terkait dengan dosis dan penggunaan obat yang tepat diperlukan untuk mengurangi efek obat yang merugikan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada penulisan laporan kasus ini.

Ucapan Terimakasih

Kami mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan RSD dr. Soebandi, Jember.

Kontribusi Penulis

MAHK & YWF sebagai penyusun artikel, pengumpul data, dan perevisi awal. IFK sebagai konseptor dan perevisi akhir.

Daftar Pustaka

- Arany, S., Kopycka-Kedzierawski, D. T., Caprio, T. V., & Watson, G. E. (2021). Anticholinergic medication: Related dry mouth and effects on the salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 132(6), 662-670. <https://doi.org/10.1016%2Fj.oooo.2021.08.015>
- Cantrell, F. L., Clark, A. K., Mckinley, M. & Qozi, M. (2015). Retrospective review of unintentional pediatric ingestions of doxylamine. *Clinical Toxicology*, 53(3), 178-180. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1006400>
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315-335. <https://doi.org/10.2174/1570159x11311030006>
- Corsico, A. G., Leonardi, S., Licari, A., Marseglia, G., Giudice, M. M. D., Peroni, D. G., Salpietro, C., & Ciprandi, G. (2019). Focus on the cetirizine use in clinical practice: a reappraisal 30 years later. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*,

- 14(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0203-6>
- Coskun, A., Yavasoglu, I., Yasa, M. H., Culhaci, N. & Yukselen, V. (2018). Cetirizine-induced hepatotoxicity: case series and review of the literature. *Gastroenterology Report*, 6(3), 228-230. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow025>
- Ellen Tsay, M., Procopio, G., Anderson, B. D., & Klein-Schwartz, W. (2015). Abuse and intentional misuse of promethazine reported to us poison centers: 2002 to 2012. *Journal of Addiction Medicine*, 9(3), 233-237. <https://doi.org/10.1097/adm.000000000000124>
- Golding, J. F., Wesnes, K. A., & Leaker, B. R. (2018). The effects of the selective muscarinic M3 receptor antagonist darifenacin, and of hyoscine (scopolamine), on motion sickness, skin conductance & cognitive function. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(7), 1535-1543. <https://doi.org/10.1111/bcp.13579>
- Guevara-Gutierrez, E., Bonilla-Lopez, S., Hernández-Arana, S., & Tlacuilo-Parra, A. (2015). Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*, 26(6), 548-50. <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1025031>
- Jurisdictions, O. D., Dinwiddie, A. T., Tanz, L. J., & Bitting, J. (2022). Antihistamine positivity and involvement in drug, 71(41), 2019-2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7141a4>
- Kemperman, P. M. J. H., Bruijn, T. V. M., Vulink, N. C. C., & Mulder, M. M. C. (2022). Drug-induced delusional infestation. *Acta Dermato-Venereologica*, 102(January), 1-6. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.183>
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P.M. Christopoulos, A., & Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 13(7), 549-560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>
- López-Álvarez, J., Sevilla-Llewellyn-Jones, J., & Agüera-Ortiz, L. (2019). Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. *Frontiers in Neuroscience*, 13(December), 1-15. <https://doi.org/10.3389%2Ffnins.2019.01309>
- Onuh, G., J. Adu, K., Bekoe, S. O., Johnson, R., Adosraku, R. K. & Asare-Nkansah, S. (2023). Bioequivalence studies of cetirizine tablets using the urine excretion data of healthy ghanaiian male volunteers. *Heliyon*, 9(1), e12665. <https://doi.org/10.1016%2Fj.heliyon.2022.e12665>
- Panula, P., Chazot, P. L., Cowart, M., Gutzmer, R., Leurs, R., Liu, W. L. S., Stark, H., Thurmond, R. L. & Haas, H. L. (2015). International union of basic and clinical pharmacology. xcvi. histamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 67(3), 601-655. <https://doi.org/10.1124/pr.114.010249>
- Randall, K. L. & Hawkins, C. A. (2018). Antihistamines and allergy. *Australian Prescriber*, 41(2), 42-45. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.013>
- Renko, A., Cortese, T., Karagiannis, P., & Salzman, M. (2022). Unintentional cetirizine overdose causing anticholinergic syndrome. *Am J Emerg Med*, 52,270.e1-270.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.08.062>
- Papke, R. L. (2016). Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 176(5), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.029>
- Sohn, J. T. (2017). Lipid emulsion therapy for diphenhydramine

- toxicity. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(11), 912–913. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.08.012>
- Steinhoff, M. S., von Mentzer, B., Geppetti, P., Pothoulakis, C., & Bunnett, N. W. (2014). Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev*, 94(1), 265-301. <https://doi.org/10.1152/Physrev.00031.2013>
- Tagawa, M., Kano, M., Okamura, N., Higuchi, M., Matsuda, M., Mizuki, Y., Arai, H., Iwata, R., Fujii, T., Komemushi, S., Ido, T., Itoh, M., Sasaki, H., Watanabe, T., & Yanai, K. (2001). Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation anti-histamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol*, 52:501–9. <https://doi.org/10.1046%2Fj.1365-2125.2001.01471.x>
- Tashiro, M., Mochizuki, H., Iwabuchi, K., Sakurada, Y., Itoh, M., Watanabe, T., & Yanai, K. (2002). Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci*, 72, 409–14. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02276-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02276-2)
- Tiligada, E. & Ennis, M. (2020). Histamine pharmacology: from sir henry dale to the 21st century. *British Journal of Pharmacology*, 177(3), 469–489. <https://doi.org/10.1111/bph.14524>
- Xu, D., Abderson, H. D., Tao, A., Hannah, K., & Linnebur, S. (2017). Assessing and predicting drug-induced anticholinergic risks: an integrated computational approach. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(6), 259–261. <https://doi.org/10.1177/2042098617725267>
- Zhong, W., Hutchinson, T. E., Chebolu, S. & Darmani, N. A. (2014). Serotonin 5-HT₃ receptor-mediated vomiting occurs via the activation of ca²⁺/camkii-dependent erk1/2 signaling in the least shrew (*cryptotis parva*). *PLoS ON*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104718>
- Zhong, W., Shahbaz, O., Teskey, G., Beever, A., Kachour, N., Venketaraman, V. & Darmani, N. A. (2021). Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390%2Fijms22115797>