

Studi Literatur Kasus *Adverse Drug Reactions* Dari Pengaruh Bahan Eksiipien Obat

Ina Willona Rudi*, Fetri Lestari, Umi Yuniarni

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*inawillonarudi@gmail.com, fetri.lestari@unisba.ac.id, uyuniarni@gmail.com

Abstract. Adverse Drug Reactions (ADRs) are generally triggered by active substances contained in the drugs used, but it is possible that these ADR events are caused and triggered by the role of excipients contained in the drugs. Excipients play a role in the design or improvement of a dosage form of a drug. In Indonesia, a case was found that the drug excipients in one of the children's syrup drugs could cause acute kidney failure due to the contaminants contained therein which came from the excipients used. The aim of this research is to conduct an assessment of cases of adverse drug reactions caused by excipients. any drugs that cause reactions and the resulting effects and ways of handling from various research literature. The method used is a Literature Review Study by conducting studies on several journals and collecting data according to the inclusion and exclusion criteria. The results obtained were 8 articles with 8 cases that occurred in 8 patients who were affected in cases of Adverse Drug Reactions which were influenced by drug excipients. Influential drug excipients are: Polyethylene glycol, propylene glycol, carboxymethylcellulose, mannitol, polysorbate 80, and povidone. The impact caused is an allergic reaction. Treatment is carried out by stopping the use of drugs containing excipients that trigger Adverse Drug Reactions in patients, besides that drugs are also administered to treat Adverse Drug Reactions that arise.

Keywords: *Adverse drug reactions, drug excipient, allergy*

Abstrak. *Adverse Drug Reactions* (ADRs) pada umumnya dipicu oleh zat aktif yang terkandung dalam obat yang digunakan, tetapi tidak menutup kemungkinan bahwa kejadian-kejadian ADR ini disebabkan dan dipicu oleh adanya peran bahan eksiipien yang terkandung dalam obat-obatan. Eksiipien memegang peran dalam rancangan atau peningkatan dari bentuk suatu sediaan obat. Di Indonesia ditemukan kasus bahwa bahan eksiipien obat pada salah satu obat sirup anak dapat menimbulkan penyakit gagal ginjal akut akibat adanya cemaran yang terkandung didalamnya yang berasal dari eksiipien yang digunakan. Tujuan penelitian ini adalah untuk melakukan pengkajian pada kasus *Adverse Drug Reactions* yang disebabkan oleh eksiipien obat apa saja yang menimbulkan reaksi serta dampak yang dihasilkan dan cara penanganan dari berbagai literatur penelitian. Metode yang digunakan adalah Studi *Literature Review* dengan dilakukannya pengkajian pada beberapa jurnal dan diambil data sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil yang didapat sebanyak 8 artikel dengan 8 kasus yang terjadi terhadap 8 pasien yang terdampak pada kasus *Adverse Drug Reactions* yang dipengaruhi oleh bahan eksiipien obat. Eksiipien obat yang berpengaruh yaitu: *Polyethylene glycol, propylene glycol, carboxymethylcellulose, mannitol, polysorbate 80, dan povidone*. Dampak yang ditimbulkan adalah reaksi alergi. Penanganan yang dilakukan yaitu dengan penghentian penggunaan obat yang mengandung eksiipien yang memicu terjadinya reaksi *Adverse Drug Reactions* terhadap pasien, selain itu juga dilakukan pemberian obat untuk menangani reaksi *Adverse Drug Reactions* yang timbul.

Kata Kunci: *Adverse Drug Reactions, eksiipien obat, alergi*

A. Pendahuluan

Adverse Drug Reactions (ADRs) merupakan respon yang diberikan terhadap suatu obat yang merugikan, tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (BPOM, 2012). Perkembangan obat kini sangat pesat yang terbukti dengan banyaknya bentuk sediaan yang beredar di dunia seperti sirup, suspensi, tablet, emulsi, suspensi, injeksi dll yang masing-masing memiliki kelebihan. Perkembangan obat juga tidak hanya didukung dengan penemuan bentuk sediaan baru tapi juga dengan adanya eksipien-eksipien pendukung yang baru serta campurannya yang semakin rumit untuk mendapatkan formula yang baik (Allen, 2008).

Pada tahun 2022 di Indonesia telah ditemukan suatu bahan cemaran yang terkandung di dalam 5 (lima) obat sirup anak yang melebihi ambang batas yang telah ditetapkan, bahan cemaran tersebut adalah Etilenglikol(EG) dan Dietilenglikol(DEG). Kedua bahan cemaran tersebut diduga telah mengakibatkan penyakit gagal ginjal pada pasien anak yang telah mengkonsumsi obat sirup tersebut. Dikutip dari laman resmi BPOM, sirup obat yang diduga mengandung cemaran Etilenglikol(EG) dan Dietilenglikol(DEG) kemungkinan berasal dari 4 (empat) bahan tambahan yaitu propilen glikol, polietilen glikol, sorbitol, dan gliserin/glisierol, yang memang bukan merupakan bahan tambahan yang berbahaya atau dilarang digunakan dalam pembuatan sirup obat(BPOM, 2022b). Hal ini merupakan kejadian yang terjadi akibat adanya pengaruh dari eksipien yang digunakan dalam suatu sediaan obat.

Dari latar belakang diatas dapat dirumuskan suatu rumusan masalah yaitu bagaimana kasus *Adverse Drug Reactions* yang disebabkan oleh eksipien obat yang meliputi zat penyebab, dampak yang dihasilkan serta cara penanganan pada pasien dari berbagai literatur penelitian.

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk melakukan pengkajian pada kasus *Adverse Drug Reactions* yang disebabkan oleh eksipien obat apa saja yang menimbulkan reaksi serta dampak yang dihasilkan dan cara penanganan pada pasien dari berbagai literatur penelitian.

Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat digunakan untuk menambah bahan pengkajian dan sebagai gambaran kasus *Adverse Drug Reactions* yang dipengaruhi oleh eksipien obat yang kemudian dapat dijadikan sebagai bahan evaluasi dan pengkajian kasus maupun formulasi yang serupa di fasilitas kesehatan dan masyarakat luas.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian yang berjudul “Studi Literatur Kasus *Adverse Drug Reactions* Dari Pengaruh Bahan Eksipien Obat” ini menggunakan metode studi literatur yaitu pencarian atau pengumpulan data pustaka untuk memperoleh data yang diinginkan (Zed, 2008). Pencarian sumber atau literatur yang dibutuhkan berupa jurnal nasional dan jurnal internasional menggunakan media online seperti *google scholar*, *science direct*, *sinta*, *pubmed* dan beberapa situs lainnya, dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*adverse drug reaction*”, “*adverse drug reactions+ drug excipients*”, “*adverse drug reactions+drug excipients+case*”, “*adverse drug reactions+drug excipients+case report*”. Setelah dilakukan pencarian, hasil yang diperoleh kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sesuai dengan kebutuhan dalam topik penelitian. Artikel yang telah sesuai kemudian dikategorisasikan secara sistematis bahasan kasus. Hasil yang telah diperoleh dibahas yang meliputi pembahasan kasus mengenai bahan penyebab, dampak yang ditimbulkan serta penanganan yang dilakukan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil dari penelusuran jurnal dan artikel yang didapatkan yaitu sebanyak 50 jurnal, selanjutnya dilakukan ekstraksi sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eklusi sehingga didapatkan sebanyak 8 artikel dengan 8 kasus yang terjadi kepada 8 pasien yang disebabkan oleh pengaruh dari eksipien obat yang digunakan.

Tabel 1. Kejadian ADR Akibat Eksipien Obat

Penulis	Eksipien	Bentuk Sediaan	ADR yang ditimbulkan	Lokasi Kejadian
Gachoka, D.M.D et al (2015)	<i>Polyethylene Glycol</i>	Larutan	Anafilaksis	Amerika Serikat
Oyarzabal, N.A et al (2017)	<i>Polyethylene Glycol</i>	Infus	Anafilaksis	Spanyol
Bjur, Kara A et al (2017)	<i>Propylen Glycol</i>	Infus	Syok distributif akut	Amerika Serikat
Borojevic, Natasa et al (2022)	<i>Propylen Glycol</i>	Injeksi	Ruam pruritus eritematosa luas dan urtikaria	Australia
Townsend, Kathrine et al (2021)	<i>Carboxymethylcellulose</i>	Injeksi	Urtikaria dan presinkop	Inggris
Calogiuri, G.F et al (2015)	<i>Mannitol</i>	Tablet <i>effervescent</i>	Urtikaria dan ruam gatal. hipoksemia tanpa bronkospasme	Italia
Pantin, C et al (2015)	<i>Polisorbat 80</i>	Injeksi	Urtikaria parah dan angioedema	Spanyol
Arai, Y et al (2020)	<i>Povidone</i>	Tablet	Diare dan tinja berdarah	Jepang

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Polyethylene Glycol*

Terdapat 2 kasus yang diakibatkan oleh eksipien *polyethylene glycol* yaitu seorang pria 74 tahun mengalami kesemutan yang menyebar ke tenggorokannya hingga menegang dan suaranya menjadi serak. Terdapat sensasi tersedak "seperti benjolan" dan lidah bengkak, dengan eritema yang terlihat di leher anteriornya setelah menggunakan produk PEG yang terdiri dari PEG-3350, natrium klorida, natrium bikarbonat, kalium klorida, penyedap, dan tablet bisacodyl (Gachoka, 2015). Pada kasus lainnya, seorang pria berusia 59 tahun mengalami pusing, penglihatan kabur, berkeringat banyak, menggigil, dispnea, sensasi panas di leher dan kepala, nyeri di kaki dan hipotensi beberapa menit setelah menggunakan infus SonoVue setelah menyelesaikan rehabilitasi jantung (Oyarzabal et al., 2017).

Poliethilen glikol banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi dan dianggap tidak beracun dan bahan yang tidak mengiritasi. Efek samping paling serius adalah hiperosmolaritas, asidosis metabolik, dan gagal ginjal mengikuti penggunaan topikal polietilen glikol pada pasien luka bakar. Sediaan topikal yang mengandung polietilen glikol harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal ginjal, luka bakar yang luas, atau luka terbuka (Rowe et al, 2009). Polietilen glikol diekskresikan sebagian besar tidak berubah dalam urin, meskipun polietilen glikol dengan berat molekul rendah dapat dimetabolisme sebagian. WHO telah menetapkan perkiraan asupan polietilen glikol harian yang dapat diterima hingga 10 mg/kg berat badan. Dalam produk parenteral, konsentrasi PEG 300 maksimum yang direkomendasikan adalah sekitar 30% v/v karena efek hemolitik telah diamati pada konsentrasi lebih besar dari sekitar 40% v/v (Rowe et al, 2009).

Pada kedua kasus yang dipengaruhi oleh polietilenglikol reaksi ADR yang terjadi termasuk dalam kategori tipe B. Reaksi tipe ini merupakan tipe kejadian yang tidak dapat diprediksi dari tindakan farmakologis utama obat dan tidak terkait dengan dosis obat utama yang digunakan (Ritter et al., 2008).

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Propylene Glycol*

Terdapat 2 kasus yang diakibatkan oleh eksipien *propylene glycol* yaitu seorang anak laki-laki berusia 13 tahun pada hari ketiga di Rumah Sakit, pasien mengalami syok distributif akut yang refrakter terhadap empat vasopresor terpisah pada dosis (laju infus maksimum): norepinefrin (0,4 mcg/kg/menit), epinefrin (0,3 mcg/kg/menit), dopamin (20 mcg/kg/menit), dan vasopresin (0,15 unit/kg/jam) (Bjur et al., 2017). Pada kasus ini, pasien mengalami reaksi intoleransi akibat menggunakan sediaan yang mengandung *propylene glycol* sebagai salah satu bahannya, dimana dosis yang diberikan telah diyakini memiliki tingkat resiko yang rendah. Paparan PG harian rata-rata selama tiga hari pertama rumah sakit adalah 1 g/kg/hari, 0,8 g/kg/hari, dan masing-masing 0,8 g/kg/hari. Fungsi ginjal dan hati selama tiga hari pertama dalam batas normal.

Gangguan ginjal terjadi setelah episode dekompensasi akut di rumah sakit hari ke-3 sebelumnya inisiasi hemodialisis (puncak kreatinin 1,9 mg/dL) dan cepat teratasi (kreatinin 1,1 mg/dL setelah yang pertama pengobatan hemodialisis)(Bjur et al., 2017).

Pada kasus lainnya, Seorang pria berusia 55 tahun. Pada hari ketujuh menerima dosis pemuatan pertamanya 150 mg *Long Acting Injection* (LAI), paliperidone ke deltoid. Dalam 5 menit injeksi, pasien mengalami ruam pruritus eritematosa luas dan urtikaria pada wajah, dada, leher, perut dan punggung dan melaporkan penyempitan jalan napas ringan. pasien mengalami reaksi alergi langsung terhadap paliperidone LAI meskipun pasien telah menoleransi konsumsi tablet paliperidone oral selama 6 hari. Dengan demikian diduga bahwa pasien memiliki alergi terhadap bahan tidak aktif atau eksipien yang terkandung dalam injeksi karena awalnya ia tidak memiliki alergi terhadap paliperidone oral atau aripiprazole. Eksipien yang terkandung dalam sediaan injeksi yaitu termasuk polisorbate 20, polietilen glikol 4000 (PEG), asam sitrat monohidrat, natrium dihidrogen fosfat monohidrat, natrium hidroksida, dan air. PEG yang merupakan eksipien utama yang biasa digunakan dalam berbagai produk farmasi, kosmetik, makanan dan dalam sediaan injeksi kali ini digunakan sebagai eksipien utama yaitu sebagai pelarut. Oleh karena itu, reaksi alergi parah yang terjadi segera setelah pemberian paliperidone LAI tetapi bukan tablet oral berpotensi diinduksi oleh eksipien seperti PEG daripada bahan aktif obat itu sendiri(Borojevic et al., 2022)

Propilen glikol digunakan dalam berbagai formulasi farmasi dan umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun dan baru-baru ini telah dikaitkan dengan anafilaksis terkait vaksin penyakit coronavirus 2019 (COVID 19) (Bianchi et al, 2021). Propilen glikol dengan cepat diserap dari saluran pencernaan dan dapat juga diserap secara topikal saat dioleskan ke kulit yang rusak dan secara ekstensif dimetabolisme di hati, terutama menjadi asam laktat dan piruvat, dan juga diekskresikan tidak berubah di urin(Rowe et al, 2009). 30% dari PG diekskresikan melalui ginjal sebagai konjugat glukuronida dan sisanya diekskresikan tidak berubah dalam urin atau dimetabolisme menjadi produk perantara (laktat, CO₂), kerusakan ginjal merupakan faktor risiko yang diketahui untuk pengembangan toksisitas klinis. Toksisitas PG kemungkinan menyebabkan kolaps hemodinamik dan terbukti dapat menimbulkan sitotoksik langsung ke sel tubulus ginjal proksimal (Borojevic et al., 2022).

Propilen glikol diperkirakan sepertiga memabukkan seperti etanol, dengan pemberian volume besar dikaitkan dengan efek samping paling sering pada sistem saraf pusat, terutama pada neonatus dan anak-anak. Reaksi merugikan lainnya dilaporkan, meskipun umumnya terisolasi, meliputi: ototoksitas; efek kardiovaskular; kejang; dan hiperosmolaritas dan asidosis laktat, keduanya paling sering terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal (Rowe et al, 2009) Efek samping lebih mungkin terjadi setelah konsumsi propilen glikol dalam jumlah besar atau pemberian pada neonatus, anak di bawah usia 4 tahun, wanita hamil, dan pasien dengan gagal hati atau ginjal. Efek samping juga dapat terjadi pada pasien yang diobati dengan disulfiram atau metronidazole. Berdasarkan data metabolik dan toksikologi, WHO telah menetapkan asupan propilen glikol harian yang dapat diterima hingga 25 mg/kg berat badan (Rowe et al, 2009). Formulasi yang mengandung 35% propilen glikol dapat menyebabkan hemolisis pada manusia. Dalam penelitian pada hewan, belum ada bukti bahwa propilen glikol bersifat teratogenik atau mutagenik. Tikus dapat mentolerir dosis harian oral berulang hingga 30 mL/kg berat badan dalam diet selama 6 bulan, sementara anjing tidak terpengaruh oleh dosis harian oral berulang 2 g/kg dalam diet selama 2 tahun (Rowe et al, 2009).

Selain dari toksisitas bahan itu sendiri, kejadian yang tidak diinginkan dapat juga dipengaruhi dari cemaran atau kemiripan dalam struktur kimia. Etilen Glikol(EG) dan Dietilen Glikol(DEG) merupakan bahan turunan alkohol seperti Propilen Glikol. Memiliki sifat fisika dan kimia yang hampir sama dan juga dapat digunakan sebagai pelarut. Perbedaan terdapat pada tingkat toksisitas, EG dan DEG memiliki efek yang lebih berbahaya dibanding Propilen Glikol, dimana memang seharusnya kedua bahan cemaran tersebut tidak dikonsumsi (BPOM, 2022a). Pada kedua kasus ini reaksi ADR yang terjadi adalah kategori tipe B.

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Carboxymethylcellulose* (CMC)

Seorang wanita berusia 45 tahun mengalami urtikaria dan presinkop yang menyebar luas 30 menit setelah menerima injeksi intraartikular siku Kenalog dan anestesi lokal lidokain. (Townsend et al., 2021). Hasil tes alergi (*Skin Prick Test*) positif terhadap Adcortyl yang secara kimiawi mirip dan mengandung zat aktif dan eksipien yang sama yaitu triamcinolone acetonide; benzil alkohol, polisorbat 80, natrium karboksimetilselulosa, natrium klorida, dan air. Pada saat penggunaan, berdasarkan hasil pengujian yang tersedia, pasien dianggap paling mungkin bereaksi terhadap eksipien karboksimetilselulosa (Townsend et al., 2021).

Karboksimetilselulosa (CMC) banyak digunakan karena tingkat viskositas dan kelarutannya yang tinggi dan juga toksisitas dan hipoaletisitas yang rendah (Townsend et al., 2021). CMC digunakan sebagai pengental atau pengubah viskositas, pengikat, penstabil, pelumas, atau pembentuk gel (Rowe et al., 2009). CMC dapat digunakan pada beberapa obat-obatan, cat, deterjen, makanan, hingga minuman. Dalam makanan mungkin diberi label sebagai e-number E466, atau E469 ketika dihidrolisis secara enzimatis. CMC digunakan secara luas dalam produk bebas gluten dan rendah lemak, serta makanan yang dipanggang, olesan, dan es krim (Townsend et al., 2021). Karboksimetilselulosa digunakan dalam oral, topikal, dan beberapa formulasi parenteral. CMC umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi. Namun, konsumsi oral dalam jumlah banyak dapat memiliki efek pencahar. WHO belum menentukan asupan harian yang dapat diterima untuk CMC. Tingkat *Lethal Dose* (LD50) pada marmot secara oral adalah 16 g/kg dan tingkat *Lethal Dose* (LD50) pada tikus secara oral adalah 27 g/kg (Rowe et al., 2009).

Pada kasus akibat CMC pasien mengalami reaksi alergi terhadap CMC yang terkandung didalam sediaan injeksi yang digunakannya. Reaksi yang terjadi kepada pasien tersebut adalah reaksi anafilaktik, dimana hal ini ditandai dengan adanya penurunan tekanan darah atau hipotensi. CMC merupakan eksipien yang termasuk jarang menyebabkan adanya reaksi yang tidak diinginkan, tetapi apabila digunakan melebihi batasannya maka dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan (Rowe et al., 2009). Reaksi ini adalah reaksi alergi tipe I yang ditandai dengan urtikaria dan reaksi ADR kategori tipe B.

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Polysorbates 80*

Seorang wanita 62 tahun mengalami urtikaria dan ruam gatal. hipoksemia tanpa bronkospasme dan tekanan darah 182/90 mmHg setelah pemberian 30 ml etoposide Sandoz konsentrasi pengenceran 0,15 mg/ml. Dilakukan tes alergi terhadap pasien dengan menggunakan Etoposida Vepesid oral (tanpa polisorbat 80), Etoposide Sandoz intravena (dengan polisorbat 80) Docetaxel dan Actavis intravena (dengan polisorbat 80). Hasil menunjukkan bahwa pasien terbukti memiliki reaksi alergi terhadap polisorbat 80 yang terkandung dalam sediaan obat yang diuji, dimana hasil positif terlihat pada Etoposide Sandoz intravena (dengan polisorbat 80) Docetaxel dan Actavis intravena (dengan polisorbat 80) (Pantín et al., 2018).

Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates) merupakan seri asam lemak ester parsial dari sorbitol dan anhidridanya berpolimerisasi dengan sekitar 20, 5, atau 4 mol etilena oksida untuk setiap mol sorbitol dan anhidridanya yang menghasilkan produk campuran molekul dengan berbagai ukuran (Rowe et al., 2009). Polisorbat yang mengandung 20 unit oxyethylene adalah surfaktan nonionic yang digunakan secara luas sebagai agen pengemulsi dalam pembuatan sediaan emulsi minyak dalam air. Dalam sediaan oral atau parenteral, polisorbat biasa digunakan sebagai agen pembasah (Rowe et al., 2009).

Dalam kasus ini, pasien mengalami reaksi ADR terhadap polisorbat 80 yang merupakan eksipien yang digunakan dalam sediaan obat kemoterapi yang sedang digunakannya. Reaksi yang timbul berupa ruam urtikaria dan ruam gatal. Polisorbat merupakan eksipien yang secara umum tidak berbahaya tetapi tidak menutup kemungkinan adanya dampak buruk. Dalam kasus lainnya, polisorbat dapat memicu kematian dimana seorang bayi diinjeksikan dengan sediaan vitamin e yang mengandung polisorbat 20 dan 80 (Rowe et al., 2009). Polisorbat 80 telah menunjukkan beberapa sifat farmakodinamik, termasuk mengubah fluiditas membran dan meningkatkan permeabilitas membran. Sebuah studi *in vitro* menunjukkan bahwa polisorbat 80 mempotensiasi efek antibiotik pada garis sel yang resisten, yang diduga disebabkan oleh efek

polisorbat 80 pada permeabilitas membran sel. *In vitro*, polisorbat 80 meningkatkan kerentanan sel terhadap stres oksidatif. Pada model tumor hewan, tampaknya memiliki efek sitotoksik. Sitotoksitas dan aktivitas antitumor yang terkait dengan polisorbat 80 mungkin terkait dengan pelepasan asam oleat, yang diketahui mengganggu proliferasi sel melalui pembentukan peroksida. Dalam formulasi obat, polisorbat 80 telah terlibat dalam sejumlah reaksi sistemik (misalnya, hipersensitivitas, anafilaksis nonalergi, ruam) dan efek samping tempat injeksi dan infus (ISAEs; misalnya, nyeri, eritema, tromboflebitis). Polisorbat 80 juga terlibat dalam kasus toksisitas ginjal dan hati (Schwartzberg, 2018).

Reaksi yang timbul pada pasien merupakan gejala yang muncul pada reaksi hipersensitivitas atau alergi tipe I yang ditandai dengan urtikaria. Reaksi ADR dalam kasus ini termasuk dalam kategori tipe B.

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Mannitol*

Seorang laki-laki 42 tahun mengalami urtikaria parah dan angioedema. Gejala muncul dua jam setelah mengonsumsi parasetamol effervescent 500 mg dalam bentuk sachet, dan delapan belas bulan kemudian, pasien kembali mengalami ruam urtikaria parah dan angioedema wajah dan sesak napas. Gejala muncul sekitar 45 menit setelah menelan secangkir kopi yang dimaniskan dengan produk gula diet. (Calogiuri et al. 2015).

Mannitol merupakan eksipien yang telah digunakan secara umum dalam sediaan farmasetika ataupun makanan dan minuman. Mannitol dapat digunakan sebagai pengencer dalam formulasi tablet. Manitol dapat digunakan dalam aplikasi tablet kempa langsung, bentuk granular dan semprot-kering, atau dalam granulasi basah. Granulasi yang mengandung manitol memiliki keuntungan karena mudah dikeringkan (Rowe et al, 2009). Dalam kasus ini, mannitol digunakan atas fungsinya sebagai pemanis dalam obat dan makanan (Calogiuri et al. 2015).

Jumlah mannitol yang digunakan sebagai eksipien jauh lebih sedikit bila dibandingkan dengan mannitol yang digunakan sebagai agen terapeutik sehingga memiliki tingkat insiden kejadian yang tidak diinginkan yang lebih rendah. Tetapi kejadian seperti alergi, hipersensitivitas dapat tetap terjadi apabila mannitol digunakan sebagai eksipien (Rowe et al, 2009). Tingkat Lethal Dose (LD50) dari mannitol oral yang diujikan kepada tikus adalah 13,5 g/kg dan pada mencit adalah 22 g/kg (Rowe et al, 2009). Manitol merupakan gula heksitol asiklik yang berasal dari reduksi D-mannosa (suatu aldoheksosa) yang tidak dimetabolisme, oleh karena itu diekskresikan tidak berubah dalam urin. Manitol telah digunakan untuk profilaksis karna sifat hiperosmotik dan diuretiknya terhadap gagal ginjal akut karena penyebab toksik dan untuk mengurangi cairan serebrospinal atau tekanan intraocular. D-manitol diketahui menyebabkan reaksi hipersensitivitas langsung ketika diberikan secara intravena. Hal tersebut biasanya dikaitkan dengan sifat hiperosmolar mannitol yang mampu memicu degranulasi nonspesifik sel mast atau basofil.

Oleh karena itu, biasanya reaksi hipersensitivitas tipe I atau langsung ini dianggap non imunologi (Calogiuri et al. 2015). Reaksi ADR yang terjadi dalam kasus ini termasuk dalam kategori tipe B.

Kasus ADR pada pasien akibat Eksipien *Povidone*

Seorang wanita berusia 35 tahun mengalami diare dan tinja berdarah, didiagnosa UC dan diberikan *pH-dependant* mesalazine dengan dosis 2400 mg/hari. Gejala membaik beberapa hari, namun pasien kembali mengalami demam dan tinja berdarah hingga dirujuk ke rumah sakit akibat adanya sakit perut hebat (Arai et al., 2020). Pasien dalam kasus tersebut awalnya diduga memiliki intoleransi terhadap Mesalazine dikarenakan adanya reaksi intoleransi setelah penggunaannya. Tetapi ditemukan bahwa pasien tersebut mengalami intoleransi terhadap bahan lain yang terkandung di dalam obat *pH dependant* Mesalazin yang dikonsumsi, dimana hal ini dibuktikan berdasarkan hasil yang ditunjukkan setelah pasien mengonsumsi MMX Mesalazine dan juga hasil DLST yang menunjukkan hasil positif terhadap formulasi yang mengandung povidone. Pasien mengalami intoleransi terhadap eksipien yang terdapat di dalam pH dependant Mesalazine tetapi tidak terkandung dalam MMX Mesalazine. Eksipien tersebut adalah povidone. Povidone merupakan eksipien yang biasa digunakan dalam sediaan farmasi, dalam

formulasi tablet povidone digunakan sebagai bahan pengikat dalam proses granulasi tablet (Rowe et al, 2009).

Povidone telah digunakan sebagai eksipien secara luas khususnya pada sediaan oral seperti tablet atau larutan. Ketika dikonsumsi secara oral, povidone tidak memberikan efek toksik karena tidak diserap melalui saluran pencernaan atau membrane mukus (Rowe et al, 2009). WHO telah menetapkan dosis harian povidone yaitu hingga 25 mg/kg BB dengan tingkat Lethal Dose (LD50) povidone terhadap tikus adalah 12 g/kg (Rowe et al, 2009). Povidone dilaporkan telah menyebabkan alergi tipe I, beberapa kasus syok anafilaksis, urtikaria, dan mengi (Arai et al., 2020). Pada kasus ini, povidone menyebabkan adanya reaksi alergi tetapi tidak dapat dipastikan merupakan reaksi alergi tipe I karena pasien tidak menunjukkan gejala yang biasa terjadi kepada penderita reaksi alergi tipe I seperti urtikaria, anafilaksis ataupun angioedema.

ADR yang terjadi kepada pasien dalam kasus tersebut adalah karena pasien memiliki intoleransi terhadap povidone sehingga menimbulkan reaksi berupa demam dan juga memperparah diare yang dialami. Reaksi ADR ini termasuk dalam kategori tipe A. Tipe ini berhubungan dengan dosis dan biasanya ringan, meskipun dapat serius atau bahkan fatal. Reaksi semacam itu biasanya disebabkan oleh dosis yang tidak tepat (Ritter et al., 2008). Dalam kasus ini, penggunaan pH dependent mesalazine yang memicu terjadinya reaksi terhadap pasien karena didalam formulasi pH dependent mesalazine terdapat eksipien yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien.

Penanganan ADR akibat eksipien obat

Tabel 2. Penanganan ADR Eksipien Obat

Penulis	Eksipien	ADR yang ditimbulkan	Kategori	Penanganan
Gachoka, D.M.D et al	<i>Polyethylene Glycol</i>	Anafilaksis	Tipe B	Suntikan epinefrin dan inhalasi rasemat epinefrin
Oyarzabal, N.A et al	<i>Polyethylene Glycol</i>	Anafilaksis	Tipe B	Cairan kortikosteroid, antihistamin dan oksigen 35%.
Bjur,Kara A et al	<i>Propylen Glycol</i>	Syok distributif akut	Tipe B	Terapi antibiotik spektrum luas, penghentian obat yang mengandung PG yaitu pentobarbital dan pemberian hidrokortison, dan inisiasi hemodialisis intermiten
Borojevic, Natasa et al	<i>Propylen Glycol</i>	Ruam pruritus eritematosa luas dan urtikaria	Tipe B	Antihistamin cetirizine
Townsend, Kathrine et al	<i>Carboxymethylcelullose</i>	Urtikaria dan presinkop	Tipe B	Adrenalin intramuskular, chlorphenamine intravena, hidrokortison intravena, dan garam salin 0,9% intravena
Calogiuri, G.F et al	<i>Mannitol</i>	Urtikaria dan ruam gatal. hipoksemia tanpa bronkospasme	Tipe B	Dexchlorpheniramine, hidrokortison oral, dan terapi oksigen.
Pantin, C et al	<i>Polisorbat 80</i>	Urtikaria parah dan angioedema	Tipe B	Kortikosteroid dan antihistamin
Arai, Y et al	<i>Povidone</i>	Diare dan tinja berdarah	Tipe A	Prednisolone dan pengobatan pasien dialihkan dengan menggunakan Multi Matrix System (MMX) mesalazine

Penanganan yang dilakukan yaitu dengan penggunaan adrenalin. Adrenalin bekerja pada reseptor adrenergic di seluruh tubuh sehingga memiliki kemampuan memperbaiki kontraktilitas otot jantung, tonus pembuluh darah perifer dan otot polos bronkus. Adrenalin dapat menimbulkan vasokonstriksi pembuluh darah arteri, memicu denyut dan kontraksi jantung sehingga tekanan darah meningkat dalam waktu singkat (Johnson et al, 2011). Cara pemberian adrenalin secara intramuskular pada lengan atas, paha merupakan pilihan pertama pada penatalaksanaan syok anafilaktik dan memiliki onset yang cepat. Tingkat absorbs intramuscular pasien yang berada dalam keadaan syok lebih cepat dan lebih baik dibandingkan dengan pada pemberian secara subkutan (Johnson et al, 2011).

Pengobatan tambahan yang dapat digunakan yaitu dengan pemberian antihistamin, kortikosteroid, dan bronkodilator. Pemberian antihistamin bertujuan untuk menghambat proses vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular yang diakibatkan oleh pelepasan mediator dan bukan merupakan obat pengganti adrenalin. Anihistamin akan menghambat pada tempat reseptor-mediator (Johnson et al, 2011).

Penggunaan kortikosteroid bertujuan untuk mengatasi dan menurunkan respon peradangan, kortikosteroid tidak banyak berefek pada tatalaksana anafilaksis akut dan hanya digunakan pada saat terjadi reaksi sedang hingga berat untuk memprsingkat waktu kejadian anafilaksis atau mencegah anafilaksis yang berulang (Johnson et al, 2011). Glukokortikoid intravena akan efektif setelah 4-6 jam dari waktu pemberian pertama. Bronkodilator digunakan untuk mengatasi bronkokonstriksi (Johnson et al, 2011).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang berjudul “Studi Literatur Kasus *Adverse Drug Reactions* Dari Pengaruh Bahan Eksipien Obat” dapat disimpulkan bahwa didapatkan sebanyak 8 artikel, 8 kasus yang terjadi terhadap 8 pasien yang terdampak pada kasus *Adverse Drug Reactions* yang dipengaruhi oleh bahan eksipien obat. Eksipien obat yang berpengaruh yaitu: *Polyethylene glycol*, *propylene glycol*, *carboxymethylcellulose*, *mannitol*, *polysorbate 80*, dan *povidone*. Dari beberapa eksipien tersebut yang terkonsumsi oleh pasien terjadi reaksi *Adverse Drug Reactions* yang dikelompokkan menjadi 2 tipe yaitu: Reaksi Tipe A terjadi karena eksipien *povidone* dan Reaksi Tipe B terjadi karena eksipien *Polyethylene glycol*, *propylene glycol*, *carboxymethylcellulose*, *mannitol*, dan *polysorbate 80*. Reaksi yang muncul adalah reaksi alergi. Penanganan yang dilakukan terhadap ADR yang terjadi dalam kasus-kasus tersebut adalah dengan penghentian penggunaan obat yang mengandung eksipien yang memicu terjadinya reaksi *Adverse Drug Reactions* terhadap pasien, selain itu juga dilakukan pemberian obat untuk menangani reaksi *Adverse Drug Reactions* yang timbul.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh peneliti terdahulu yang telah melakukan penelitian mengenai kasus *Adverse Drug Reactions* yang dipengaruhi oleh bahan eksipien obat serta kepada program studi FMIPA UNISBA dan seluruh pihak yang telah berkontribusi membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Allen, L.V. (2008). Dosage Form Design and Development. *Clin. Ther.* 30, 2102–2111.
- [2] Arai, Y., Ogawa, M., Yamane, F., Sumiyoshi, N., Arimoto, R., Ando, Y., Endo, D., Nakada, T., Sugawara, I., Yokoyama, H., Shimoyama, K., Inomata, H., Kawahara, Y., Kato, M., Arihiro, S., Hokari, A., & Saruta, M. (2020). Mesalazine formulation intolerance due to suspected excipient allergy in the treatment of ulcerative colitis: a case report. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 13(6), 1200–1204. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01216-2>
- [3] Bjur, K. A., Cannon, B. C., Fine, A. L., Ritter, M. J., Schueler, K. E., & Nemergut, M. E. (2017). Propylene Glycol Toxicity in Adolescent with Refractory Myoclonic Status Epilepticus. *Case Reports in Pediatrics*, 2017, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2017/2979486>
- [4] Borojevic, N., Dawud, M., Xiao, J., & Yun, Y. (2022). Long-acting injectable paliperidone palmitate induced severe cutaneous allergic reaction in a patient with first episode delusional disorder tolerating oral paliperidone regimen: a case report. *BMC Psychiatry*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04347-7>
- [5] BPOM. (2012). Peraturan Kepala Badan POM Tentang Pedoman Monitoring Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan. Jakarta, Badan Pengawas Obat dan Makanan
- [6] BPOM. (2022a). Penjelasan BPOM RI Nomor Hm.01.1.2.11.22.178 Tanggal 9 November 2022 Tentang Perkembangan Hasil Pengawasan Sirup Obat Dan Penindakan Bahan Baku Propilen Glikol Yang Mengandung Cemaran E Dan Deg Melebihi Ambang Batas.

- [7] BPOM. (2022b). Penjelasan BPOM RI Tentang Isu Obat Sirup yang Berisiko Mengandung Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG).
- [8] Calogiuri, G. F., Muratore, L., Nettis, E., Casto, A. M., Di Leo, E., & Vacca, A. (2015). Immediate-type hypersensitivity reaction to Mannitol as drug excipient (E421): a case report.
- [9] Gachoka, D. (2015). Polyethylene Glycol (PEG)-Induced Anaphylactic Reaction During Bowel Preparation. *ACG Case Reports Journal*, 2(1), 216–218. <https://doi.org/10.14309/crj.2015.63>
- [10] Horien, C., Yuan, P., (2017). Drug Development. *YALE J. Biol. Med.* 90, 1–3
- [11] Johnson RF, Peebles RS, 2011, Anaphylaxis Syok: Pathophysiology, Recognition and Treatment, Medscape, Available from URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/497498>
- [12] Kudri, A. M. and Barliana, M. I. (2018). Pengetahuan dan Kesadaran Apoteker dan Pasien dalam Melaporkan Adverse Drug Reaction (ADR) terhadap Keamanan Obat. *Farmaka*. 16(2): 525–530
- [13] Maaskant JM, Smeulers M, Bosman D, Busink A, Rijn-Bikker P, Alderen W, et al. (2018). The Trigger Tool as a method to measure harmful medication errors in children. *J Patient Saf.* 14:95---100. 3.
- [14] Narang, A. S., Mantri, R. V., & Raghavan, K. S. (2017). Excipient Compatibility and Functionality. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*, 151–179. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00006-6>
- [15] Oyarzabal, N. A., Longo Areso, N., Bernedo Belar, N., Popolizio, I. G., Arregui, A. V., & Balza de Vallejo, O. V. (2017). Anaphylactic Shock Due to Allergy to Macrogol 4000 Contained in SonoVue. *Case Reports in Clinical Medicine*, 06(06), 143–147. <https://doi.org/10.4236/crcm.2017.66014>
- [16] Pantín, C., Letellez, J., Calzas, J., & Mohedano, E. (2018). Indirect identification of hypersensitivity reaction to etoposide mediated by polysorbate 80. In *Farmacia Hospitalaria* (Vol. 42, Issue 1, pp. 27–28). Grupo Aula Medica S.L. <https://doi.org/10.7399/fh.10882>
- [17] Phillips, E. J. (2016). Classifying ADRs – does dose matter? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(1), 10. <https://doi.org/10.1111/BCP.12749>
- [18] Pourpak Z, Fazlollahi MR, Fattahi F. (2008). Understanding adverse drug reactions and drug allergies: principles, diagnosis and treatment aspects. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2(1):24-46
- [19] Ritter, J., Lewis, L., Mant, T., & Ferro, A. (2008). *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 5Ed. In *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 5Ed. <https://doi.org/10.1201/b13234>
- [20] Rowe, R.C. et Al. (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed. London: The Pharmaceutical Press
- [21] Schwartzberg, L. S., N. R. M. (2018). Safety of Polysorbate 80 in the Oncology Setting. *Adv Ther*, 35, 754–767. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6171023>
- [22] Townsend, K., Laffan, J., & Hayman, G. (2021). Carboxymethylcellulose excipient allergy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03180-y>
- [23] Zed, M. (2008). *Metode Penelitian Kepustakaan*. Jakarta: Yayasan Pustaka Obor Indonesia