



The Effect of Syrup Fever Drug Content On Cases of Acute Kidney Failure in Children

Pengaruh Kandungan Obat Demam Sirup Terhadap Kasus Gagal Ginjal Akut Pada Anak

Salman^{1*}, Shiyami Aulia Nur Darmawan¹, Nina Elyyana¹, Syifa Khairunnisa¹, Anggi Ayu Pratama¹, Tiara Nurayuni¹

¹Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.
e-mail author: salman.kes@fikes.unsika.ac.id

ABSTRACT

Kidney failure is a condition when the kidneys cannot function properly to filter or remove waste from the body. This study aimed to determine the solvents in syrup fever drugs, namely ethylene glycol and diethylene glycol, which are suspected of causing acute kidney failure in children. The method is to collect journals from various databases such as Google Scholar, PubMed, NCBI, and others. The results of ethylene glycol (EG) and diethylene glycol (DEG) in fever syrup can affect damage the kidneys if their administration exceeds the threshold. The formation of oxalic acid metabolites from ethylene glycol can precipitate into calcium oxalate monohydrate crystals in the tubules' lumen, which triggers kidney stones and acute kidney injury. In Diethylene Glycol, the formation of metabolites of 2-hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) has. Toxic effects resulting from the buildup of HEAAs cause acidosis and kidney organ failure..

Keywords : *Acute renal failure, syrup drugs, ethylene glycol, diethylene glycol, toxicity*

ABSTRAK

Gagal ginjal merupakan kondisi saat ginjal tidak dapat berfungsi dengan baik untuk menyaring maupun mengeluarkan limbah dari tubuh. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pelarut pada obat demam sirup yaitu etilen glikol dan dietilen glikol yang diduga menyebabkan gagal ginjal akut pada anak. Metode yang digunakan yakni dengan mengumpulkan jurnal dari berbagai database seperti Google Scholar, Pubmed, NCBI serta database yang lainnya. Hasil dari Etilen Glycol (EG) dan Dietilen glycol (DEG) pada obat demam sirup dapat mempengaruhi kerusakan pada ginjal jika pemberiannya melebihi ambang batas. Pembentukan metabolit asam oksalat dari etilen glikol dapat mengendap menjadi kristal kalsium oksalat monohidrat di lumen tubulus yang memicu terbentuknya batu ginjal dan cedera ginjal akut. Pada Dietilen Glikol pembentukan metabolit asam 2-hidroksietoksiasetat (HEAA) memiliki efek toksik yang dihasilkan dari penumpukan HEAA sehingga menyebabkan asidosis dan kegagalan organ ginjal.

Kata kunci : *Gagal Ginjal Akut, Obat Sirup, Etilen Glycol, Dietilen Glycol, Toksisitas*

PENDAHULUAN

Kasus gagal ginjal akut mulai masuk di Indonesia sejak Januari 2022 dengan total kasus sebanyak 36 kasus pada Agustus 2022 dan mengalami peningkatan kembali pada September sebanyak 78 kasus (Widi, 2022). Kementerian Kesehatan telah menerima laporan dari 22 provinsi di Indonesia sebanyak 241 kasus dengan 133 laporan kematian. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengeluarkan surat edaran nomor Kemenkes SR. 01.05/III/3461/2022 yang berisi tentang pelayanan sediaan cair/sirup di sarana pelayanan kefarmasian sementara waktu diberhentikan karena adanya cemaran senyawa etilen glikol dan dietilen glikol melebihi ambang batas aman yang menjadi penyebab gagal ginjal akut pada anak (Pardede, 2009).

Ginjal berperan untuk mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Gagal ginjal dapat terjadi ketika ginjal kehilangan kemampuan untuk melakukan fungsinya secara optimal, adapun yang mengakibatkan penumpukan zat-zat sisa metabolisme tubuh dalam darah dan penurunan produksi urin. Selain disebabkan oleh obat, gagal ginjal juga dapat disebabkan oleh beberapa penyakit, yaitu diabetes melitus dan hipertensi (Mailani, 2015).

Peningkatan kasus gagal ginjal akut pada anak disebabkan karena sirup obat demam yang mengandung etilen glikol (EG) dan dietilena glikol (DEG) yang melebihi kadar aman. Menurut BPOM, terdapat lima produk yang mengandung kandungan tersebut diantaranya Termorex Sirup, Unibebi Cought Syrup, Flurin DMP Sirup, Unibebi Demam Sirup, dan Unibebi Demam Drop (BPOM, 2023).

Etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan sirup dapat berfungsi sebagai pelarut, kosolven, pengawet dan humektan, namun etilen glikol dapat menyebabkan toksisitas jika digunakan melebihi nilai ambang batas ketentuan. Sebagaimana diketahui bahwa parasetamol sulit larut dalam air, oleh karenanya di dalam formulasi digunakan kosolven untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif tersebut. Beberapa kosolven yang umumnya digunakan dalam sediaan sirup adalah gliserin, propilen glikol, polietilen glikol, dan etanol. Penggunaan kosolven tersebut dibatasi konsentrasinya pada sediaan farmasi karena sifatnya yang dapat menimbulkan efek

toksik jika kadarnya melebihi batas yang diperbolehkan (BPOM, 2023).

Dietilen glikol dan etilen glikol ketika masuk ke dalam tubuh akan mengalami oksidasi oleh enzim sehingga menjadi glikol aldehid lalu menjadi asam glikol oksalat dan kemudian membentuk lagi menjadi asam oksalat. Asam oksalat inilah yang memicu membentuk batu ginjal, asam oksalat jika mengkristal mempunyai bentuk seperti jarum tajam yang akan mencederai ginjal, Jika kondisi ini terjadi pada anak-anak yang umumnya memiliki ukuran ginjal lebih kecil, dampak yang ditimbulkan akan parah. Tidak hanya mengenai ginjal, namun bisa ke jantung yang dapat cepat memicu kematian. Berdasarkan hal ini maka akan dilakukan studi literatur untuk mengetahui bagaimana pengaruh kandungan obat demam sirup terhadap kasus gagal ginjal akut pada anak (BPOM, 2023).

METODE PENELITIAN

Metode studi literatur dilakukan dengan mengumpulkan jurnal-jurnal yang relevan. Penulisan review ini diawali dengan mengumpulkan jurnal dari berbagai database seperti Google Scholar Pubmed, NCBI serta database yang lainnya dengan kata kunci "Kasus Gagal Ginjal Akut Pada Anak" atau "Kandungan Obat Demam Sirup Yang Menyebabkan Gagal Ginjal Akut Pada Anak" dengan tahun terbit jurnal yang dicari antara 2013-2023. Literatur yang didapatkan berdasarkan judul, abstrak, hasil dan pembahasan yang digunakan untuk menjelaskan kesesuaian dengan topik yang akan dibahas. Berdasarkan pencarian, telah ditetapkan 15 jurnal yang sesuai dan relevan dengan topik untuk selanjutnya dibahas.

HASIL DAN DISKUSI

Ginjal adalah organ vital dalam sistem urinaria manusia dan berfungsi untuk menyaring limbah dan kelebihan cairan dari darah untuk dibuang melalui urin. Ginjal terletak di belakang perut, pada kedua sisi tulang belakang dan terhubung dengan kandung kemih melalui sepasang saluran ureter. Selain sebagai organ penyaring, ginjal juga berperan dalam mengatur keseimbangan elektrolit dalam tubuh, menghasilkan hormon, serta membantu mengatur tekanan darah. Kegagalan ginjal dapat menyebabkan masalah kesehatan serius dan

memerlukan perawatan medis yang intensif (Nurchayati, S., *et al*, 2019).

Gagal ginjal merupakan kondisi saat ginjal tidak dapat berfungsi dengan baik untuk menyaring maupun mengeluarkan limbah dari tubuh. Jika ginjal mengalami kerusakan atau tidak dapat berfungsi dengan baik, maka limbah dan racun dalam darah dapat menumpuk dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Gagal ginjal dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti diabetes, tekanan darah tinggi, infeksi ginjal, penyakit autoimun dan zat kimia yang berbahaya, seperti Etilen Glikol dan Dietilen Glikol jika dikonsumsi melebihi ambang batas, maka menyebabkan toksisitas (Samad, *et al*. 2022)

Etilen glikol (EG) merupakan pelarut organik yang memiliki rasa manis dan tidak berbau. Pelarut ini banyak ditemukan pada sediaan farmasi seperti obat sirup. Ambang batas toksisitas EG adalah 3,2 mM (20 mg/dL) dan dosis terendah yang berakibat fatal pada manusia sekitar 100 ml untuk orang dewasa dengan berat badan 70 kg atau 1,6 g/kg (Saat menghitung dosis, ml/kg menjadi mg/kg berdasarkan densitas EG yaitu 1,11 g/l). Toksisitas Etilen Glikol dapat diketahui melalui kadar dalam darah yang melebihi dari 25 mg/dl (BPOM, 2023).

Mekanisme kerja Etilen glikol, yaitu pertama-tama dioksidasi oleh alkohol dehidrogenase menjadi glikoaldehida, kemudian dioksidasi oleh aldehyd dehidrogenase menjadi asam glikolat yang bertanggung jawab atas asidosis metabolik terkait. Asam glikolat dioksidasi menjadi glioksilat oleh oksidase asam glikolat atau laktat dehidrogenase karena sama dengan laktat. Asam glioksilat adalah prekursor asam oksalat, metabolit nefrotoksik, dan juga untuk metabolit tidak beracun, asam α -hidroksi- β -ketoasidipat dan glisin, kemudian diubah menjadi asam hipurat. Etilena glikol (EG) terdiri dari empat asam organik, yaitu glikoaldehida, asam glikolat, asam glioksilat, dan asam oksalat. Metabolit ini merupakan racun seluler yang dapat menyebabkan kegagalan kardio-paru, asidosis metabolik yang mengancam jiwa, depresi sistem saraf pusat, dan cedera ginjal. Asam oksalat adalah produk akhir dari etilen glikol yang dapat mengendap menjadi kristal kalsium oksalat monohidrat di lumen tubulus yang dapat memicu terbentuknya batu ginjal dan telah dikaitkan dengan cedera ginjal akut (Hann, G, *et al*, 2012).

Diethylene glycol (DEG) merupakan pelarut bening dan tidak berbau, tidak berwarna, kental dan higroskopik dan memiliki rasa manis. Dietilen Glikol biasa digunakan dalam berbagai produk industri sebagai kosolven dalam komponen obat sirup parasetamol dan obat batuk. Perkiraan dosis fatal dietilen glikol murni adalah 1 mL/kg (BPOM,2023). Mekanisme kerja yang terjadi pada Dietilen Glikol yaitu Dietilen Glikol dioksidasi oleh Alcohol dehydrogenase (ADH) menjadi 2-hidroksietoksiasetaldehida, yang selanjutnya dioksidasi oleh Aldehyde dehydrogenase (ALDH) menjadi asam 2-hidroksietoksiasetat (HEAA). HEAA kemudian diekskresikan oleh ginjal. Efek toksik dihasilkan dari penumpukan HEAA yang menyebabkan asidosis dan kegagalan organ ginjal (Dasgupta A, 2019).

Efek dari keracunan EG dan DEG dapat menyebabkan mabuk, nystagmus, kejang, kelumpuhan dan koma. Gejala sisa termasuk takikardia, hipertensi, pembentukan kristal kalsium oksalat dalam urin dan asidosis metabolik anion gap. Dapat juga terjadi hipoksia, gagal jantung kongestif, dan sindrom gangguan pernapasan akut (Schep, L, *et al*, 2009). Menelan atau mengonsumsi EG maupun DEG dapat menyebabkan komplikasi serius yang dapat berakibat fatal. Namun, prognosis dapat ditingkatkan dengan perawatan suportif yang cepat dan penggunaan fomepizole atau etanol tepat waktu (Song, C, *et al*, 2017).

Peningkatan efek toksik dari *ethylene glycol* dapat terbagi dalam tiga tahap. Tahap I (30 menit sampai 12 jam setelah paparan) Ethylene glycol yang tidak mengalami proses metabolisme menghasilkan depresi terhadap sistem saraf pusat, keracunan, dan hiperosmolaritas. Tahap II (dari 12 sampai 48 jam setelah paparan) produk metabolit dari ethylene glycol menyebabkan asidosis yang parah dengan kompensasi terjadi hiperventilasi. Tahap III (dari 24 hingga 72 jam setelah paparan) efek toksik metabolit ethylene glycol pada ginjal menyebabkan terjadinya gagal ginjal akut (BPOM, 2023).

Berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia penyakit gagal ginjal akut pada anak dapat ditangani melalui beberapa cara yaitu :

1. Stabilisasi A-B-C
 - a. Airway : Pastikan patensi jalan napas
 - b. Breathing : Dapat ditemukan pola nafas kussmaul atau pada

- kondisi lebih lanjut dapat ditemukan bradipneu.
- c. Circulation : Diberikan restriksi cairan sesuai IWL (400 mL/m² LPT).
2. Medikamentosa
 - a. Antidot berupa inhibitor enzim alkohol dehidrogenase dengan pilihan utama fomepizole intravena
 - b. Terapi kofaktor, diberikan asam folat 50 mg iv atau oral tiap 6 jam
 - c. Bicarbonat IV, diberikan melalui akses vena dalam, koreksi full dose dengan perhitungan $0,3 \times \text{BBxBE}$ atau $0,6 \times \text{BBx}$ (HCO_3 target- HCO_3 terukur).
 - d. Koreksi elektrolit Koreksi hanya dilakukan pada pasien dengan gejala hipokalsemia seperti carpopedal spasme atau instabilitas hemodinamik.
 - e. Suportif, Berikan Thiamin 100 mg iv dan Piridoksin 100 mg iv sekali sehari.
 3. Terapi sulih ginjal dengan indikasi bila ada asidosis metabolik dengan peningkatan anion gap (tanpa melihat kadar obat), atau bukti gagal organ (misalnya perubahan penglihatan; AKI stadium failure, hiperkalemia (Kemenkes RI, 2022).

KESIMPULAN

Etilen Glycol (EG) dan Dietilen glycol (DEG) pada obat demam sirup dapat mempengaruhi kerusakan pada ginjal jika pemberiannya melebihi ambang batas. Pembentukan metabolit asam oksalat dari etilen glikol dapat mengendap menjadi kristal kalsium oksalat monohidrat di lumen tubulus yang memicu terbentuknya batu ginjal dan cedera ginjal akut. Pada Dietilen Glikol pembentukan metabolit asam 2-hidroksietoksiasetat (HEAA) memiliki efek toksik yang dihasilkan dari penumpukan HEAA sehingga menyebabkan asidosis dan kegagalan organ ginjal.

REFERENSI

- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2023). Seri Buku Saku Penanganan Kasus Cemar Etilen Glikol Dan Dietilen Glikol (EG/DEG) Dalam Sirop Obat. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Dasgupta, A. (Ed.). (2019). *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing*. Academic Press.
- Ervina, L., Bahrin, D., & Lestari, H. I. (2015). Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronik pada Anak. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 47(2), 144-149.
- Hann, G., Duncan, D., Sudhir, G., West, P., & Sohi, D. (2012). Antifreeze on a freezing morning: ethylene glycol poisoning in a 2-year-old. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr.07.2011.4509>
- Jain, R., Randev, S., Kumar, P., & Guglani, V. (2021). Acute Kidney Injury and Encephalopathy in a Child: Diethylene Glycol Poisoning. *Indian Journal of Pediatrics*, 88(2), 194–195. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03557-9>
- Kemenkes RI. Tata Laksana Gangguan Ginjal Akut Progresif Atipikal (Atypical Progressive Acute Kigney Injury) Akibat Intoksikasi Etilen Glikol Dietilen Glikol dan Glikol lainnya Pada Anak Di Rumah Sakit. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2022 [cited 2023 10 April]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/lain/Keputusan-Dirjen-Yankes-ttg-Tata-Laksana-dan-Menejemen-Klinis-Atypical-Progressive-Acute-Kidney-Injury.pdf>
- Mailani, F. (2015). Kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis: systematic review. *Ners jurnal keperawatan*, 11(1), 1-8.
- Narsa, A. C.,dkk. (2022). Studi Kasus: Pasien Gagal Ginjal Kronis (Stage V) dengan Edema Paru dan Ketidakseimbangan Cairan Elektrolit: Case Study: Chronic Kidney Disease (Stage V) Patient with Pulmonary Edema and Fluid Electrolyte Imbalance. *Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.)*, 4(SE-1), 17-22.
- Nurchayati, S., Sansuwito, T. bin, & Rahmalia, S. (2019). Gambaran Deteksi Dini Penyakit Gagal Ginjal Kronik Pada Masyarakat Kecamatan Tambang, Kabupaten Kampar. *Jurnal Ners Indonesia*, 9(1), 11–18. <https://doi.org/10.31258/jni.9.1.11-18>
- Pardede, S. O., & Chunnaedy, S. (2009). Penyakit Ginjal Kronik Pada Anak. *Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM*, 11(3), 199–206.

- Samad, M. Y., & Azzahra, F. (2022). Pelibatan Badan Intelijen Negara Dalam Penanganan Kasus Gagal Ginjal Akut Di Indonesia. *Jurnal Pertahanan & Bela Negara*, 12(3), 220-233.
- Schep, L. J., Slaughter, R. J., Temple, W. A., & Beasley, D. M. (2009). Diethylene glycol poisoning. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 47(6), 525–535. <https://doi.org/10.1080/15563650903086444>
- Song, C. H., dkk. (2017). A Case of Ethylene Glycol intoxication with Acute Renal Injury: Successful Recovery by Fomepizole and Renal Replacement Therapy. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*, 15(2), 47–51. <https://doi.org/10.5049/EBP.2017.15.2.47>
- Sukmawati, I. K., Melysa, M., Karimah, K., Widyastuti, L., Alayubi, D., & Azzahra, F. (2023). Optimalisasi Peran Tenaga Teknis Kefarmasian (Ttk) Dan Persatuan Ahli Farmasi Indonesia (Pafi) Dalam Swamedikasi Sediaan Obat Syrup Diduga Penyebab Gangguan Ginjal Pada Anak. *Jurnal Pengabdian Mandiri*, 2(1), 83-92.
- Widiani, A., & Hendriani, R. (2023). Studi Perspektif Masyarakat Terhadap Sirup Pasca Pernyataan Bpom Mengenai Turunan Glikol Di Apotek Kota Bandung. *Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, 1(2), 201-206.