

Keamanan Penggunaan Aminofilin pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo

Amelia Lorensia¹, Endang Wahjuningsih¹, Supriadi²

¹Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Aminofilin adalah obat yang umum digunakan untuk mengobati asma di Indonesia dan merupakan obat dengan rentang terapi sempit. Meskipun harganya terjangkau, data tentang keamanan penggunaan aminofilin masih kurang. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis keamanan aminofilin berdasarkan terjadinya *Adverse Drug Reaction* (ADR) pada pasien rawat inap di rumah sakit. Penelitian ini menggunakan desain retrospektif untuk data pasien di rumah sakit selama 2 tahun. Sampel dikumpulkan dengan menggunakan metode *purposive sampling* yang menggunakan aminofilin dalam terapi asma. ADR yang terjadi dicatat dan dianalisis berdasarkan literatur, kemudian dievaluasi dengan *Naranjo Scale* yang merupakan alat untuk mengidentifikasi kemungkinan ADR terkait obat. Pasien yang terlibat dalam penelitian ini adalah 41 orang yang menggunakan aminofilin untuk pengobatan eksaserbasi asma. Ditemukan satu kasus yang diduga kemungkinan ADR obat yang terjadi dalam penelitian ini, yaitu hipertensi dengan takikardi. Secara umum semua gejala asma pada pasien rawat inap membaik. Penelitian ini menunjukkan bahwa aminofilin aman digunakan untuk pengobatan asma meskipun hanya terdapat satu insiden diduga ADR yang direkam selama pengamatan. Hal tersebut masih perlu diamati untuk melihat kemungkinan terjadinya ADR. Observasi dari hasil laboratorium, wawancara dengan pasien dan tenaga kesehatan lain dibutuhkan untuk penelitian lebih lanjut.

Kata kunci: Keamanan, asma, pasien rawat inap

Safety of Aminophylline for Asthma Therapy in Delta Surya Hospital at Sidoarjo

Abstract

Aminophylline is common used for treating asthma in Indonesia and has narrow therapeutic index. Despite of its affordable price, data on the safety of using aminophylline is still poorly documented. The aims of this study is to analyze the safety of using aminophylline based on Adverse Drug Reaction (ADR) in hospitalized patients. This study used retrospective design by collecting 2-years-data of hospitalized patients. Using purposive sampling methods, samples were collected from patients who received aminophylline for asthma therapy. ADR event were recorded and evaluated based on some literatures. It was evaluated by Naranjo Scale, a common tool to identify the probability of ADR related drug. From 41 patients who used aminophylline for their exacerbation in asthma treatment, there was one suspected incident of ADR events related to hypertension with tachycardia. In general, aminophylline would improve symptoms in hospitalized patients with asthma. This study demonstrates that aminophylline is safe although there was only one suspected incident of ADR which could be recorded during these observations. However, for further research it still requires observation from laboratory tests and communication with patients and other healthcare workers.

Key words: Safety, asthma, hospitalized patients

Korespondensi: Amelia Lorensia, S. Farm., M.Farm.Klin., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, *e-mail*: amelia.lorensia@gmail.com

Pendahuluan

Terapi pada asma yang merupakan gangguan inflamasi kronik pada saluran pernapasan yang menyebabkan episode berulang dari *wheezing*, sesak, *chest tightness*, dan batuk, yaitu bertujuan meringankan atau menghilangkan gejala kronik, meringankan atau menghilangkan eksaserbasi, aktivitas yang tidak terbatas, memelihara fungsi paru normal, meminimalkan penggunaan beta-2 (β -2) agonis aksi cepat, dan meminimalkan atau menghilangkan efek yang tidak dikehendaki dari obat.¹⁻⁴

Menurut pedoman dari *Global Initiative for Asthma*, golongan *methylxanthine* digunakan sebagai terapi tambahan dalam manajemen asma apabila efektifitas terapi belum optimal, bahkan perannya dalam manajemen eksaserbasi asma masih kontroversial.²

Di Indonesia, aminofilin merupakan salah satu golongan *methylxanthine* yang sering digunakan, bahkan digunakan sebagai salah satu obat tanpa resep dokter (*over-the-counter*) pada terapi sesak napas. Suatu penelitian dengan metode *randomized control trial* hendak melihat efek dari penambahan aminofilin pada terapi standar β -2 agonis nebulasi dan kortikosteroid pada pasien asma akut. Enam dari tujuh kali percobaan yang terdiri dari 343 pasien tidak menunjukkan keuntungan penggunaan aminofilin. Sebaliknya, gejala toksisitas minor umum muncul terjadi.⁵

Kejadian dari *adverse event* pada pasien dapat bersifat individual, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap keamanan (*safety*) penggunaan aminofilin/teofilin pada pasien asma di Indonesia. Hal ini disebabkan perbedaan ras atau etnik dapat menyebabkan adanya perbedaan disposisi dan nasib suatu obat. Adanya variabilitas interindividual kinetika distribusi dan eliminasi teofilin akan mengakibatkan terjadinya perbedaan kadar teofilin dalam plasma. Hal ini mempunyai konsekuensi klinis yang sukar diprediksi dengan akibat perbedaan respon terapi teofilin

secara individual yang dapat berupa dosis subterapeutik atau dosis toksik. Eliminasi teofilin yang relatif lebih cepat pada subjek Indonesia dibandingkan dengan populasi negara lain, menyebabkan subjek Indonesia memerlukan dosis yang lebih sering.⁶

Dalam penanganan terapi pasien asma, farmasis berperan dalam *pharmaceutical care*. Elkhansa Abdelhamid *et al.*, meneliti mengenai *pharmaceutical care* di rumah sakit terhadap pasien asma di Shaab Teaching Hospital di Sudan. Penelitian ini menggunakan metode prospektif, *randomized controlled study* yang melibatkan 100 pasien asma (kelompok intervensi (60) dan kelompok kontrol (40)). Berdasarkan penelitian tersebut disimpulkan bahwa adanya intervensi dari farmasis dalam *pharmaceutical care* dapat memberikan dampak positif terhadap *outcomes* terkait asma pada pasien.⁷

Pharmaceutical care dapat menjadi strategi yang tepat untuk mencegah dan mengontrol morbiditas dan mortalitas dengan cara memperbaiki *outcomes* farmakoterapi dan kualitas hidup pasien.⁸⁻¹¹ Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut terkait keamanan (*safety*) obat agar dapat menganalisa risiko penggunaan aminofilin dalam terapi eksaserbasi asma.

Metode

Metode penelitian ini menggunakan rancangan studi observasional. Pengambilan data dilakukan pada pasien rawat inap secara retrospektif selama 2 tahun. Pengambilan data dimulai dari bulan Januari 2010–Desember 2011.

Populasi penelitian ini adalah pasien asma yang pernah menjalani rawat inap atau rawat jalan di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo, Jawa Timur. Sampel penelitian ini merupakan pasien asma yang pernah menjalani pengobatan rawat inap dan telah memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien asma usia dewasa (≥ 18 tahun) dan mendapatkan terapi aminofilin.¹²

Tabel 1 *Naranjo Scale* untuk menilai ADRs¹³

No.	Pertanyaan	Perhitungan Skor pada Naranjo		
		Yes	No	N/A
1	Apakah pasti telah ada laporan mengenai ADRs tersebut sebelumnya?	1	0	0
2	Apakah ADRs muncul setelah obat yang dicurigai tersebut diberikan?	2	-1	0
3	Apakah ADRs membaik saat obat dihentikan/diberi antagonis spesifiknya?	1	0	0
4	Apakah ADRs makin parah jika dosis dinaikkan/membaik jika dosis diturunkan?	1	0	0
5	Apakah ada penyebab ADRs tersebut selain karena obat?	-1	2	0
6	Apakah ADRs tersebut muncul saat diberikan plasebo?	-1	1	0
7	Apakah kadar obat dalam darah termasuk kadar toksik?	1	0	0
8	Apakah ADRs muncul lagi saat obat diberikan kembali?	2	-1	0
9	Apakah pasien pernah mengalami ADRs sejenis saat menggunakan obat/golongan obat tertentu?	1	0	0
10	Apakah ADRs tersebut didukung dengan bukti yang meyakinkan?	1	0	0

Keterangan:

>9: *definite ADRs*; 5-8: *probable ADRs*; 1-4: *possible ADRs*; 0: *doubtfull ADRs*

Data dikumpulkan dari rekam medik kemudian dianalisis keamanan (*safety*) penggunaan aminofilin, dengan menggunakan pustakapustaka pendukung seperti Martindale, British National Formulary, Drug Information Handbook, dan lain-lain. Setiap prediksi *Adverse Drug Reaction* (ADR) aktual yang terjadi akan dihitung menggunakan *Naranjo scale* untuk menilai ADR yang terjadi. *Naranjo Scale* juga dapat digunakan untuk menyamakan kesepakatan dalam penilaian ADR. Metode sistematis tersebut menawarkan cara yang sensitif untuk memantau ADR dan dapat digunakan untuk surveilans obat di pasaran (Tabel 1).¹³ *Naranjo scale* memiliki kelebihan yaitu lebih mudah dan tidak memakan waktu

dibandingkan *Khamer algoritm* dan *Jones algorithm* dalam menilai ADRs sehingga lebih disukai dalam penggunaannya.¹⁴

Hasil

Data distribusi karakteristik sampel penelitian dari pasien asma rawat inap dan rawat jalan yang menggunakan terapi aminofilin dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien asma yang dirawat inap selama 2 tahun sebanyak 50 orang pasien, 41 orang diantaranya mendapatkan terapi aminofilin (82%) dalam pengobatan eksaserbasi asma.

Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 41 orang yang terdiri dari 53,66% laki-laki dan

Tabel 2 Distribusi karakteristik sampel penelitian

Variabel	Total (n = 41)
Jenis kelamin	
Laki-laki	22
Perempuan	19
Umur (tahun)	
<20	1
20–29	2
30–39	14
40–49	17
50–59	6
≥60	1
Lama pasien dirawat di rumah sakit (hari)	
2	5
3	10
4	17
5	3
6	4
7	2
Kondisi sampel penelitian asma akut saat keluar rumah sakit	
Membaik (sembuh)	41
Pulang paksa	0
Meninggal	0

46,34% perempuan. Usia sampel yang terbanyak yaitu usia 40–49 tahun sebesar 41,46% dengan rata-rata total usia sebesar 41,46 tahun. Semua pasien keluar rumah sakit dalam kondisi membaik dengan rata-rata lama dirawat di rumah sakit selama 3,92 hari (Tabel 2).

Kejadian ADR terjadi pada satu orang dari sampel penelitian (2,44%) yang menggunakan aminofilin berupa gejala takikardi dan

peningkatan tekanan darah. Dugaan kejadian ADR tersebut diprediksi aktualitasnya dengan menggunakan *Naranjo scale*. Hasil dari perhitungan *Naranjo scale* menunjukkan bahwa semua ADR yang terjadi memiliki nilai 4 termasuk dalam kategori *possible ADR* (Tabel 3) dengan total nilai dari *Naranjo scale* (Tabel 1) poin ke 1, 2, dan 10 adalah “yes”, sedangkan poin nomor lainnya tidak dapat dihitung karena data pendukung yang belum memadai.

Tabel 3 Dugaan kejadian *adverse drug reaction* pada penggunaan aminofilin pada sampel penelitian

Dugaan Adverse Drug Reaction	Total Kejadian	Perhitungan Naranjo Scale
Takikardia	1	4 (<i>possible ADR</i>)
Peningkatan tekanan darah (hipertensi)	1	4 (<i>possible ADR</i>)

Tabel 4 Obat asma lain yang digunakan bersamaan dengan aminofilin pada sampel penelitian

Obat Asma Lain	Jumlah Pasien (n=41)	Kejadian <i>Adverse Drug Reaction</i> (ADR)
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol)	6	1
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Flexotide® (Fluticasone)	8	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Flexotide® (Fluticasone) + Cortidex® (dexamethasone) inj.	1	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Flexotide® (Fluticasone) + Medixon®/ Somerol® (methylprednisolone) inj.	16	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Metilprednisolon inj.	3	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Somerol® (methylprednisolone) inj.	1	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Pulmicort® (budesonide)	4	0
Combiven® (Ipratropium+Salbutamol) + Pulmicort® (budesonide) + Methylprednisolone inj.	1	0
Cortidex (dexamethasone) inj.	1	0

Pada penelitian ini semua pasien yang mendapatkan aminofilin tidak hanya mendapatkan aminofilin sebagai obat asma tunggal, tetapi juga mendapatkan obat asma lain (Tabel 4). Obat tambahan tersebut dapat memengaruhi *adverse drug reaction* dari aminofilin karena disebabkan terjadinya interaksi obat. Walaupun pada penelitian ini hanya ditemukan satu dugaan kejadian ADR karena aminofilin.

Pembahasan

Penggunaan aminofilin (*methylxanthine*) pada penelitian ini digunakan di awal terapi, walaupun pemberian pada awal terapi bukan merupakan pilihan yang tepat karena obat golongan *methylxanthine* dapat diberikan pada pend-

erita jika tidak mengalami perbaikan setelah 1–2 jam terapi awal.² Teofilin diklasifikasikan sebagai bronkodilator, namun penggunaan pada asma telah berkurang karena penggunaannya diasosiasikan dengan keparahan dan efek samping yang potensial dan efektivitas relatif rendah. Golongan *methylxanthine* memiliki efikasi yang lebih rendah dibandingkan kortikosteroid inhalasi dan β -2 agonis kerja panjang dan merupakan bronkodilator poten dengan aksi antiinflamasi yang ringan.^{2,15,16}

Teofilin merupakan penghambat reseptor adenosin (reseptor A1 dan A2) poten yang dapat memberikan efek bronkodilator.¹⁷ Teofilin juga terbukti memiliki aksi imunomodulator pada neutrofil apoptosis melalui mekanisme antagonis A2a, namun kurang pada

eosinofil.¹⁸ Namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Landells *et al.*, yang bertujuan mengetahui peran reseptor adenosin A2b pada aksi antiproliferasi teofilin pada sel mononuklear darah perifer (*human peripheral blood mononuclear cells/HPBMC*) dari pasien asma dan pasien sehat. Pada penelitian itu disimpulkan bahwa adenosin endogenus dan eksogenus memiliki efek yang kecil pada proliferasi HPBMC, baik pada pasien asma maupun pasien sehat. Hal ini menunjukkan bahwa efek teofilin dengan konsentrasi tinggi tidak berkaitan dengan antagonis reseptor adenosin.¹⁹ Efek dari antagonis adenosin pada teofilin tersebut dapat menyebabkan beberapa *adverse effect*, seperti stimulasi sistem saraf pusat, aritmia jantung, hipersekresi gastrik, GERD (*gastro-esophageal reflux*), dan diuresis.¹⁷

ADRs yang umumnya ditemukan pada aminofilin atau teofilin adalah iritasi gastrointestinal dan stimulasi SSP (Sistem Saraf Pusat). Kadar teofilin yang lebih besar dari 20 mcg/ml (110 mikromol/L) berkaitan dengan adanya peningkatan risiko *adverse event*, namun ADRs jarang terjadi pada kadar serum teofilin 5–10 mcg/mL. Tingkat keparahan umumnya berkorelasi dengan usia, penyakit yang mendasari (*underlying disease*), dan kadar teofilin dalam darah.²⁰

Namun berbeda dengan penelitian ini yang dilakukan pada penderita asma usia dewasa yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo selama Januari 2010–Desember 2011, hanya ditemukan dugaan terjadinya *adverse drug reactions* dari penggunaan aminofilin terhadap satu subjek penelitian (2,44%), yaitu gejala takikardi dan peningkatan tekanan darah.

Penggunaan golongan β -2 agonis dan teofilin berguna untuk terapi asma namun berpotensi terjadi *adverse effect* walaupun pada dosis terapi, kondisi yang paling serius adalah terjadinya hipokalemia dan takikardia terutama pada penggunaan teofilin dosis tinggi.

Efek yang dapat terjadi adalah efek pada *heart rate* atau kadar kalium. β -2 agonis dapat menyebabkan hipokalemia terutama ketika diberikan secara parenteral atau nebulasi. Efek penurunan kadar kalium dari interaksi obat ini tidak diketahui.²¹⁻²³

Selain mengamati kejadian aminofilin, pengobatan untuk asma yang didapatkan oleh sampel tersebut terlihat beberapa interaksi obat potensial. Aminofilin/teofilin dapat menyebabkan efek hipotensi atau hipertensi dengan meningkatkan tingkat katekolamin yang beredar dengan menstimulasi reseptor β -2 adrenergik vaskular dengan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Vasodilatasi perifer dan hipotensi terjadi pada toksisitas teofilin signifikan. Intraseluler pergeseran hasil kalium dalam hipokalemia.²⁴ Interaksi obat antara salbutamol (β -2 agonis) dan teofilin terjadi dapat menyebabkan terjadinya hipokalemia dan takikardi, terutama pada penggunaan teofilin dosis tinggi. Efek yang dapat terjadi adalah efek pada *heart rate* atau kadar kalium. β -2 agonis dapat menyebabkan hipokalemia terutama ketika diberikan secara parenteral atau nebulasi. Efek penurunan kadar kalium dari interaksi obat ini tidak diketahui²¹, sehingga *methyloxanthine* dapat berpotensi menyebabkan hipokalemia yang disebabkan oleh penggunaan β -2 agonis dan kortikosteroid.²⁰

Simpulan

Keamanan penggunaan teofilin/aminofilin pada pasien asma rawat inap sebagian besar dapat dikatakan aman, karena hanya ditemukan satu kasus dugaan ADR pada penggunaannya dan termasuk ADR yang tergolong ringan.

Pada penelitian ini terdapat kekurangan data pendukung berupa data laboratorium (kalium) dan keterangan kondisi klinis pasien terkait ADRs pada teofilin, serta tidak diketahui bagaimana kadar teofilin dalam darah sebagai monitoring dalam TDM (*Therapeutic Drug*

Monitoring), teofilin merupakan obat dengan rentang terapeutik yang sempit maka perlu dilakukan penelitian serupa secara prospektif untuk menilai terjadinya ADRs yang terjadi secara langsung (*actual problems*) dengan parameter monitoring yang lebih lengkap seperti kadar obat dalam darah, kondisi klinis, dan data laboratorium. Adanya kerjasama antara dokter, farmasis, perawat serta pihak yang terkait pelayanan langsung kepada penderita agar dapat meminimalkan terjadinya ADR yang akan merugikan penderita.

Daftar Pustaka

1. Asthma management handbook. National Asthma Council: Australia. 2006.
2. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011.
3. Rengganis I. Diagnosis dan tatalaksana asma bronkial. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 2008, 58(11): 444–451.
4. Ortiz G. Asthma diagnosis and management: a review of the updated national asthma education and prevention program treatment guidelines. *Internet Scientific Publications Jurnal*, 2008, 6(2).
5. Pollart SM, Compton RM, Elward KS. Management of acute asthma exacerbations. *American Family Physician*, 2011, 84(1): 40–47.
6. Hiroki Konishi, Takayuki Nakatsuka, Michiaki Yoshida, Shinji Tamaki, Tokuzo Minouchi, Akira Yamaji & Masahiko Kinoshita. Pharmacokinetic Analysis of Theophylline to Assess Noncompliance in Therapy. 2002, *SAGE Journal*, volume 36 (5): 835–838.
7. Abdelhamid E, Awad A, Gismallah A. Evaluation of a hospital pharmacy-based pharmaceutical care services for asthma patients. *Pharmacy Practice*, 2008, 6(1): 25–32.
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *American Journal of Health System Pharmacy*, 1996, 53: 1713–1716.
9. Bootman L. Drug related morbidity and mortality impact of pharmaceutical care. World Health Organization: Essential Medicines and Policy Department (EDM): International Conferences on Improving Use of Medicines (ICIUM). 2007.
10. Corelli RL, Kradjan WA, Koda-Kimble MA, Young LY, Guglielmo BJ, Alldredge BK. Assessment of therapy and pharmaceutical care. In Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Corelli RL. (Eds). *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8th Ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2005, 1–21.
11. Mill FV. Drug-related problems: a cornerstone for pharmaceutical care. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, 2005, 10: 5–8.
12. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Data source with asthma content: behavioral risk factor surveillance system (BRFSS). 2011.
13. Garcí'a-corte's M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2008, 27(9): 780–789.
14. Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1986, 43(7): 1709–1714.
15. Kelly HW, Sorkness C. Asthma. In DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M, (eds). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7th Ed. McGrawHill: United States. 2008.
16. Xu YJ. Development of theophylline in

- treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2004, 26(3): 319–322.
17. Momeni A, Mohammadi MH. Respiratory delivery of theophylline by size-targeted starch microspheres for treatment of asthma. *Journal of Microencapsulation*, 2009, 26(8): 701–710.
 18. Barnes PJ. Theophylline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(6): 813–818.
 19. Landells LJ, Jensen MW, Orr LM, Spina D, O'Connor BJ, Page CP. The role of adenosine receptors in the action of theophylline on human peripheral blood mononuclear cells from healthy and asthmatic subjects. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 129(6): 1140–1144.
 20. Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. 36th Edition. Pharmaceutical Press: USA. 2009.
 21. Polasek TM, Miners JO. Macrolide–theophylline interactions: no role for the inhibition of cytochrome P4501A2. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 66(6): 898–900.
 22. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia. *Critical Care Clinics*, 2002, 18(2): 273–288.
 23. Nagdeote AN, Pawade YR. The effect of oral salbutamol on the metabolism of electrolytes in asthmatic children. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2011, 5(2): 176–178.
 24. Chan TY, Gomersall CD, Cheng CA, Woo J. Overdose of methyldopa, indapamide and theophylline resulting in prolonged hypotension, marked diuresis and hypokalaemia in an elderly patient. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 2009, 18(10): 977–979.