

Review of the Analysis of the Effectiveness and Risk of Aminophylline Toxicity in the Treatment of Asthma

Review Analisis Efektivitas dan Risiko Toksisitas Aminofilin pada Pengobatan Penyakit Asma

Nurma Dwi Rahmawati ^{1*)}, Indah Laily Hilmi¹⁾, Salman¹⁾

¹⁾Universitas Singaperbangsa karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

*e-mail author : nurmadwi23@gmail.com

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that involves many cells and factors. Physiologically, asthma is characterized by narrowing of the airways that causes increased hypersensitivity which is characterized by repeated episodic symptoms of wheezing, shortness of breath, chest tightness, and coughing, especially at night and or in the morning. The World Health Organization (WHO) estimates that the number of asthmatic diseases in 2019 is around 235 million. Asthma is a worldwide health problem, affecting approximately 1-18% of the population in various countries around the world. Aminophylline is the most common asthma drug used to treat asthma in Indonesia and is a drug with a narrow therapeutic range with a high risk of adverse drug reaction (ADR). Improper use of aminophylline will cause many side effects that can potentially be fatal and can actually make a person experience medical problems due to side effects that are more severe than the main medical problem. The purpose of this review article is to analyze the effectiveness and risk of aminophylline in the treatment of asthma using a literature study method taken from various international and national journals. Based on the results of the literature study, it was found that aminophylline in its use produces a toxic effect that is greater than its effectiveness.

Keywords: *Asthma; Effects; Aminophylline; Theophylline.*

ABSTRAK

Asma adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran napas yang melibatkan banyak sel dan faktor. Secara fisiologis asma ditandai dengan adanya penyempitan saluran pernafasan yang menyebabkan peningkatan hipersensitivitas yang ditandai dengan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada sesak, dan batuk, terutama pada malam hari dan atau pagi hari. Badan kesehatan dunia (WHO) memperkirakan jumlah penyakit asma tahun 2019 sekitar 235 juta. Asma adalah masalah kesehatan di seluruh dunia, yang mempengaruhi kurang lebih 1-18% populasi di berbagai negara di dunia. Aminofilin merupakan obat asma yang paling umum digunakan untuk mengobati asma di Indonesia dan termasuk obat dengan rentang terapi sempit yang tinggi resiko terhadap kejadian adverse drug reaction (ADR). Penggunaan aminofilin yang kurang tepat akan menimbulkan banyak efek samping yang dapat berpotensi berakibat fatal dan justru dapat membuat seseorang mengalami masalah medis akibat efek samping yang lebih berat dibandingkan masalah medis utamanya. Penulisan artikel review ini dimaksudkan untuk menganalisis efektivitas serta resiko aminofilin pada pengobatan penyakit asma dengan metode studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional. Berdasarkan hasil studi literatur tersebut didapatkan hasil bahwa aminofilin dalam penggunaannya menghasilkan efek toksik yang lebih besar dibandingkan efektivitasnya..

Kata kunci: *Asma; Efek; Aminofilin; Teofilin.*

PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran napas yang melibatkan banyak sel dan faktor. Secara fisiologis asma ditandai dengan adanya penyempitan saluran pernafasan yang menyebabkan peningkatan hipersensitivitas yang ditandai dengan gejala episodik berulang berupa mengi, sesak napas, dada sesak, dan batuk, terutama pada malam hari dan atau pagi hari. Badan kesehatan dunia (*WHO*) memperkirakan jumlah penyakit asma tahun 2019 sekitar 235 juta. Asma adalah masalah kesehatan di seluruh dunia, yang mempengaruhi kurang lebih 1-18% populasi di berbagai negara di dunia. Menurut *WHO* yang bekerja sama dengan *Global Asthma Network (GAN)* yang merupakan organisasi asma di dunia, memprediksikan pada tahun 2025 akan terjadi kenaikan populasi asma sebanyak 400 juta dan terdapat 250 ribu kematian akibat asma.

Aminofilin merupakan obat asma yang paling umum digunakan untuk mengobati asma di Indonesia dan termasuk obat dengan rentang terapi sempit yang tinggi resiko terhadap kejadian *adverse drug reaction (ADR)* atau reaksi obat yang tidak dikehendaki pada dosis normal. Meskipun harganya terjangkau tetapi data tentang keamanan penggunaan aminofilin masih kurang sehingga memerlukan pemantauan khusus agar dapat mencapai efektivitas dan keamanan yang dikehendaki. 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.

Di Indonesia efek dari obat aminofilin berbeda dengan pasien asma diluar negeri. Penggunaan aminofilin diluar negeri sudah jarang ditemui karena gejala toksisitas yang sering muncul serta efikasinya menurun bila dibandingkan *Inhaled Corticosteroids (ICSs)* dan inhalasi beta-2 agonis aksi panjang. Bukti kejadian *adverse drug reaction (ADR)* dari teofilin dan aminofilin sudah banyak ditemukan sehingga penggunaan di luar negeri sudah dihilangkan. Menurut pedoman pengobatan asma *Global Initiative for Asthma (GINA., 2016)* efikasi dan keamanan dari penggunaan aminofilin termasuk

dalam kategori kurang serta lebih berisiko untuk menimbulkan efek samping. Pada pasien dewasa, penggunaan aminofilin juga tidak memperbaiki gejala dibandingkan penggunaan beta-2 agonis aksi pendek (contoh: salbutamol) secara tunggal yang merupakan pengobatan lini pertama pada eksaserbasi asma. Perbedaan efek aminofilin antara masyarakat di Indonesia dan luar negeri ini dapat disebabkan sifat individual yang menyebabkan respons yang berbeda terhadap terapi asma. Penulisan artikel review ini dimaksudkan untuk menganalisis efektivitas serta resiko aminofilin pada pengobatan penyakit asma dengan metode studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional. Berdasarkan hasil studi literatur tersebut didapatkan hasil bahwa aminofilin dalam penggunaannya menghasilkan efek toksik yang lebih besar dibandingkan efektivitasnya.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penelitian kali diawali dengan studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional mengenai teori yang relevan terhadap isi dari topik pembahasan pada artikel review ini. Dalam pembuatan artikel review, penulis berupaya membandingkan hasil kesimpulan dari beberapa literatur terkait topik "Efektivitas dan Risiko Toksisitas Aminofilin pada Pengobatan Penyakit Asma". Review jurnal ini ditulis berdasarkan jurnal yang dikaji secara utuh.

HASIL DAN DISKUSI

Aminofilin adalah turunan xanthine termetilasi. Ini adalah kombinasi teofilin (komponen aktif) dan etilendiamin, yang merupakan senyawa yang meningkatkan kelarutan teofilin tetapi tidak memiliki efek farmakologis intrinsik yang diketahui. Mekanisme kerja aminofilin tidak sepenuhnya dipahami. Penggunaan obat yang efektif juga memerlukan pertimbangan farmakokinetik (Neame et al., 2015). Aminofilin adalah salah satu kelas obat tertua yang digunakan untuk mengobati asma yang dihipotesiskan sebagai hasil dari berbagai mekanisme. Aminofilin memiliki efek bronkodilatasi langsung melalui penghambatan non-selektif fosfodiesterase, antagonisme reseptor adenosin, modulasi pelepasan kalsium intraseluler melalui agonis reseptor ryanodine

serta stimulasi pelepasan katekolamin endogen (Dalabih et al., 2013).

Aminofilin menyebabkan bronkodilatasi di saluran udara anak-anak dengan eksaserbasi asma melalui efek pada c-AMP dengan menghambat fosfodiesterase tertentu enzim. Fosfodiesterase mendegradasi molekul c-AMP intraseluler, sehingga penghambatannya dapat mengakibatkan peningkatan kadar c-AMP intraseluler dan selanjutnya relaksasi otot polos saluran napas. Aminofilin mungkin memiliki mekanisme aksi tambahan, yang kurang dipahami dan memiliki efek samping ekstrapulmoner berbahaya atau menyusahkan bagi anak-anak. Bukti dari RCT untuk pemberian intravena obat kepada anak-anak selama eksaserbasi asma minimal dan tidak konsisten. Infus Aminofilin W1 dapat meningkatkan fungsi paru-paru, dan dalam beberapa penelitian telah terbukti memperbaiki gejala, tetapi temuan ini tidak direplikasi di semua penelitian. (Neame M., et al. 2015)

Teofilin merelaksasi otot polos saluran udara bronkial dan pembuluh darah paru serta mengurangi respons saluran napas terhadap histamin, metakolin, adenosin, dan mediator kimia lainnya. Mereka juga secara kompetitif menurunkan fosfodiesterase tipe III dan IV yang merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk degradasi cAMP dalam sel otot polos yang mengakibatkan bronkodilatasi. Teofilin juga dapat memblokir reseptor adenosin, sehingga menginduksi tindakan adrenergik bronkodilator, dan ada saran tindakan anti-inflamasi melalui pengurangan jumlah eosinofil dan neutrofil. Aminofilin memiliki rentang terapeutik yang sempit, dan toksisitas serta efek samping perlu dipertimbangkan (Aralihond et al., 2020).

Aminofilin biasanya digunakan sebagai tetes atau tetes terus menerus dalam pembuluh. Karena jangkauan terapeutiknya yang sempit, aminofilin harus digunakan dengan memantau kadar serum. Pemberian intravena paling sering digunakan. Infus harus dilakukan secara perlahan (tidak lebih cepat dari 25 mg/menit), karena injeksi cepat dapat menyebabkan hipotensi berat dan kematian. Di Eropa dan Amerika Serikat, pemberian aminofilin tidak dianjurkan untuk eksaserbasi, mengingat efektivitas dan efek sampingnya (Bereda, 2022).

Aminofilin dengan cepat dan lengkap diserap oleh tubuh dan diubah menjadi teofilin, hingga 40% terikat oleh albumin. Teofilin yang

tidak terikat yang tersisa didistribusikan secara bebas ke seluruh tubuh kecuali lemak tubuh. Volume distribusi berkisar antara 0,3 hingga 0,7 L/kg. Teofilin melewati plasenta dan hadir dalam ASI. Metabolisme teofilin terjadi di hati melalui sistem sitokrom CYP450. Farmakokinetik teofilin tidak dapat diprediksi berdasarkan jenis kelamin, usia, atau karakteristik lainnya. Selain itu, faktor-faktor lain seperti penyakit tertentu, penggunaan tembakau, penggunaan ganja, dan pemberian bersama obat lain dapat secara signifikan mengubah pembersihannya dari tubuh. Konsentrasi teofilin dapat menyebabkan toksisitas akut lebih besar dari 20 mcg/mL. Toksisitas aminofilin dapat muncul dengan gejala mual dan muntah yang tak tertahankan, kejang, aritmia jantung, takikardia atrium multifokal, gagal jantung, rhabdomyolisis, dan kematian (Aralihond et al., 2020). Rentang terapi yang paling umum digunakan untuk aminofilin adalah 10-20 mg/l. Data audit klinis menunjukkan bahwa sebagian besar anak-anak tidak mencapai kisaran terapi saat ini dengan menggunakan dosis pemuatan 5 mg per kg iv aminofilin, namun biasanya pasien memerlukan bolus 'top up' untuk memastikan bahwa kisaran terapi yang direkomendasikan saat ini tercapai.

Methylxanthine aminofilin (suatu bentuk i.v. teofilin) direkomendasikan untuk pengobatan eksaserbasi asma akut kritis. Tinjauan sistematis dari 7 uji coba terkontrol dan 380 anak yang dirawat dengan eksaserbasi asma akut kritis menemukan bahwa penambahan aminofilin ke steroid sistemik dan SABA nebulisasi meningkatkan PFT tetapi tidak mempengaruhi gejala, lama rawat inap, masuk ICU dan tingkat ventilasi mekanis, sementara mengarah ke tiga-lipat peningkatan muntah. Tinjauan sistematis yang membandingkan kemanjuran i.v. aminofilin dan i.v. SABAs pada anak-anak dan orang dewasa dengan status asma tikus mengungkapkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam lama tinggal dan fungsi paru tetapi peningkatan risiko yang nyata dari efek samping pusing, muntah dan mual pada anak-anak yang diberikan i.v. aminofilin (Leung et al., 2021).

Selain itu, pada *randomized control trial* (RCT) yang dilakukan oleh (Tiwari et al.,) hipertensi diketahui pada tidak ditemukan kelompok aminofilin selama periode intervensi. Setelah 3 jam intervensi, semua pasien

normotensif pada kedua kelompok, termasuk pada kelompok aminofilin dan terjadi peningkatan PCO₂ yang signifikan. Dalam ulasan Cochrane mengenai aminofilin untuk eksaserbasi asma akut pada anak-anak, ditemukan bahwa ketika aminofilin ditambahkan ke terapi standar untuk eksaserbasi akut asma pada anak-anak meningkatkan fungsi paru-paru dalam 6 jam pengobatan; namun, tidak ada pengurangan yang nyata pada gejala dan durasi rawat inap di rumah sakit. Penggunaan aminofilin dikaitkan dengan peningkatan risiko muntah yang signifikan (Tiwari et al.,). Soleimani et al. (2018) menemukan bahwa pemberian Aminofilin ditambahkan ke rejimen agresif inhalasi dan intravena (IV) -agonis, ipratropium inhalasi, dan metilprednisolon IV menyebabkan penurunan yang signifikan dalam waktu yang dibutuhkan untuk mengurangi gejala (yang diukur dengan peningkatan skor evaluasi klinis) (Soleimani et al., 2021).

KESIMPULAN

Aminofilin tidak memiliki efek signifikan pada bronkiolitis pengobatan dibandingkan dengan suportif terapi. Efek aminofilin berdasarkan data tentang keamanan penggunaan aminofilin masih kurang sehingga memerlukan pemantauan khusus agar dapat mencapai efektivitas dan keamanan yang dikehendaki. Sedangkan diluar negeri, pemberian aminofilin tidak dianjurkan untuk eksaserbasi. Penggunaan obat yang efektif juga memerlukan pertimbangan farmakokinetik. Toksisitas aminofilin dapat muncul dengan gejala mual dan muntah yang tak tertahankan, kejang, aritmia jantung, takikardia atrium multifokal, gagal jantung, rhabdomyolisis, dan kematian.

REFERENSI

- Lorensia, A., Ikawati, Z., Andayani, T. M., Suryadinata, R. V., Hantoro, K. A., & Firanita, L. D. (2018). Efektivitas dan risiko toksisitas aminofilin intravena pada pengobatan awal serangan asma. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 7(2), 78-88.
- Amelia L, Endang W, Supriadi. Keamanan Penggunaan Aminofilin pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia. Volume 1, Nomor 4.
- Farida, F., Retnosari, A., & Maksum, R. (2020). Quality of Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Disease in Primary Healthcare Centers in Tegal Regency, Central Java, Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(2), 95-104.
- Suryoputri, M. W., Mustikaningias, I., & Maharani, L. (2020). Pemantauan kadar obat indeks terapi sempit melalui estimasi kadar obat di dalam darah pada pasien rawat inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo, Purwokerto. *Indonesia J Clin Pharm*, 9(2), 105-17.
- Lorensia, A. (2020). Study of Cost-Consequences Analysis Between Salbutamol With Aminophyllin For Exacerbation Asthma. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(2), 60-66.
- Lutfiyati, H., Ikawati, Z., & Wiedyaningsih, C. (2015). Efek Samping Penggunaan Terapi Oral Pada Pasien Asma. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 1(1), 21-28.
- Dian A., Miyati, Hasty M. (2021). Pengaruh Kombinasi Teofilin Dan Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Diameter Lumen Bronkiolus Mencit Asma. *Jurnal Farmasi Indonesia*.
- Neame M, Aragon O, Fernandes RM, et al. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:215–222.
- Aralihond A, Shanta Z, Pullattayil A, et al. Treating acute severe asthma attacks in children: using aminophylline. *Breathe* 2020; 16: 200081.
- Soleimani Gh, Shafighi Shahri E, Soleimanzadeh MSH. Acute Bronchiolitis Treatment: A Comparison of Montelukast, Aminophylline and Ventolin in Pediatric Patients: A Clinical Trial Study. *Int J Pediatr* 2021; 9(6): 13683-690. DOI: 10.22038/IJP.2020.51086.4055.
- Tiwari A, Guglani V, Jat KR. Ketamine versus aminophylline for acute asthma in children: A randomized, controlled trial. *Ann Thorac Med* 2016;11:283-8.
- Dalabih AR, et al., Aminophylline infusion for status asthmaticus in the pediatric critical care unit setting is independently associated with increased length of stay and time for symptom improvement, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2013),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2013.-03.001>

Leung JS. Paediatrics: how to manage acute asthma exacerbations. *Drugs in Context* 2021; 10: 2020-12-7. DOI: 10.7573/dic.-2020-12-7.

Bereda G. Bronchial Asthma: Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Austin J Pulm Respir Med.* 2022; 9(1): 1085.

Jocelyn SA, ElliottShannon DS. Parents' self-reported experiences and information needs related to acute pediatric asthma exacerbations: A mixed studies systematic review. *Edmonton Clinic Health Academy, University of Alberta, Canada. PEC Innovation* 1 (2022) 100006.