

HASIL PENELITIAN

Pengobatan Asma dengan Teofilin Lepas Lambat Dosis Sekali Sehari

Dr. Tjandra Yoga Aditama., Dr. Hadlarto Mangunegoro, Dr. Mukhtar Ikhsan

Unit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS Persahabatan, Jakarta

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian menyilang pada 30 penderita asma bronkial untuk membandingkan efektivitas dan toleransi pemberian teofilin lepas lambat dosis sehari sekali (Pirasmin Retard®) dengan teofilin biasa dosis empat kali sehari.

Kadar teofilin plasma diukur pada hari ke-7 setelah pemberian 4 x 150 mg; hari ke-14 (7 hari setelah pemberian Pirasmin-Retard® dosis sehari sekali) dan hari ke-21 (14 hari setelah pemberian Pirasmin-Retard®). Perbandingan mean hari ke-7: hari ke-14 = 2.6 ± 6.2 mcg : 7.0 ± 7.7 mcg ($p = 0.001$), dan hari ke-7 : hari ke-21 = 2.9 ± 5.7 mcg : 7.3 ± 6.9 mcg ($p < 0.001$).

Dilakukan pemeriksaan dan analisis fungsi paru (FEy-i, FVC, PFR) dan keluhan klinik (batuk, gangguan aktivitas, gangguan tidur dan mengi). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian Pirasmin-Retard® (teofilin dosis sehari sekali) menghasilkan kadar teofilin plasma yang lebih baik secara bermakna. Nilai-nilai fungsi paru FVC dan FEV_{1,0} naik secara sangat bermakna namun tidak ada perbedaan bermakna antara kenaikan kelompok A dan B.

PENDAHULUAN

Asma adalah gangguan inflamasi kronis jalan napas yang melibatkan berbagai sel inflamasi, sehingga menimbulkan gejala yang biasanya berhubungan dengan luasnya inflamasi, obstruksi jalan napas yang reversibel baik secara spontan maupun dengan pengobatan dan hiperaktivitas bronkus terhadap berbagai rangsangan⁽¹⁾.

Prevalensi penyakit ini kira-kira 2–4% dan seluruh penduduk, berarti jumlah seluruh penderita ialah sekitar 3-5 juta orang. Satu persen di antara mereka atau 30.000 orang memerlukan perawatan rumah sakit karena serangan asma berat. Sepuluh persen memerlukan diagnosis dan pengobatan intensif oleh karena keluhan yang hilang timbul⁽²⁾.

Penggolongan beratnya penyakit asma sangat diperlukan untuk pengobatan yang adekuat; karena pengobatan asma memiliki tahapan pendekatan; semakin berat asma semakin

meningkat tahapan pengobatannya. *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma (National Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI, 1992)* menetapkan klasifikasi asma berdasarkan derajat beratnya, sebagai berikut⁽¹⁾ : **(Tabel 1)**.

Di antara berbagai macam obat yang biasanya diberikan kepada penderita asma adalah bronkodilator. Obat ini adalah obat utama yang mengatasi obstruksi saluran napas. Tiga golongan bronkodilator adalah xanthin, simpatomimetik dan antikolinergik.

Teofilin adalah derivat xanthin yang paling kuat efek bronkodilatornya dibandingkan derivat xanthin yang lain, tetapi efek bronkodilatornya lebih lemah dibandingkan dengan inhalasi beta-2 agonis. Teofilin dapat menurunkan bronkospasme akibat beban kerja, juga dapat mengurangi hiperaktivitas bronkus non spesifik, tetapi kedua efek ini kurang kuat diban-

Tabel 1. Klasifikasi Asma menurut NHLBI, 1992

Derajat Asma	Gambaran klinis pra terapi	Fungsi Paru	Terapi
Ringan	<ul style="list-style-type: none"> – (Gejala intermiten, singkat < 1–2 x per minggu – Gejala asma malam < 2 x per bulan – Asimtomatis di antara 2 eksaserbasi 	<ul style="list-style-type: none"> – APE > 80% – Variasi APE < 20% – APE normal pasca bronkodilator – PC20 > 20 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> – Agonis B2 kalau perlu
Sedang	<ul style="list-style-type: none"> – Eksaserbasi > 1–2 x per minggu – Gejala asma malam > 2 x per bulan – Membutuhkan agonis B2 hampir tiap hari 	<ul style="list-style-type: none"> – APE 60–80% – Variasi APE 20–30% – APE normal pasca bronkodilator – PC2 2–20 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> – Obat anti inflamasi harian – Bronkodilator mungkin harian
Berat	<ul style="list-style-type: none"> – Sering eksaserbasi – Gejala terus menerus – Gejala asma malam sering – Kegiatan fisik terhambat – Pernah dirawat – Pernah serangan membahayakan 	<ul style="list-style-type: none"> – APE < 60% – Variasi APE > 30% – APE di bawah normal dengan terapi optimal – PC20 < 2mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> – Antlinflamasi – Bronkodilator harian – Sering butuh steroid sistemik

Catatan : Kriteria tidak sangat mutlak, selalu dapat terjadi overlapping, setiap pasien dapat saja berpindah ke derajat yang lebih ringan atau lebih berat.

dingkan dengan inhalasi beta-2 agonis. Teofilin juga menghambat degranulasi sel *mast* dengan akibat mencegah penglepasan mediator yang dapat menimbulkan bronkospasme dan inflamasi saluran napas. Selain itu teofilin meningkatkan kontraktilitas diafragma^(3,4). Pemakaian teofilin dengan bronkodilator lain bersifat aditif. Efek terapeutik dicapai dengan kadar obat dalam serum antara 10–20 mcg/ml.

Teofilin mempunyai efek bronkodilator yang erat kaitannya dengan konsentrasi dalam serum. Efek samping teofilin dapat ditekan dengan memantau kadar teofilin dalam serum terutama pada pengobatan jangka panjang. Efek samping teofilin antara lain mual, muntah, kejang, takikardi dan aritmia. Karena efek samping ini dan efek bronkodilatasi yang lebih inferior dibandingkan beta-2 agonis, maka pada pengobatan asma, teofilin merupakan pilihan ketiga setelah beta-2 agonis dan steroid inhalasi^(3,4).

Guna meningkatkan toleransi penderita, maka kini telah diperkenalkan suatu sediaan teofilin lepas lambat untuk pengobatan pemeliharaan pada penderita asma dan PPOM. Telah dikembangkan sediaan lepas lambat yang dapat menurunkan dosis harian menjadi satu atau dua kali sehari⁽⁵⁾. Sediaan ini merupakan teofilin anhidrous sebagai mikrogranul berlapis; keaslian formulasi ini terletak pada kinetika pelepasannya yang memungkinkan dosis sehari sekali⁽⁶⁾.

Untuk mengetahui lebih lanjut mengenai bentuk sediaan ini maka kami melakukan penelitian dengan salah satu merk dagang teofilin lepas lambat dosis sehari sekali (Pirasmin Retard®). Tujuan penelitian adalah untuk membandingkan kadar teofilin plasma setelah pemberian teofilin lepas lambat dosis sehari sekali, dengan teofilin biasa dosis 4 kali sehari serta menilai

manfaat klinik dan toleransinya.

BAHAN DAN CARA KERJA

Subyek yang dipilih adalah penderita asma stabil, laki-laki maupun perempuan yang berobat jalan di Poli Asma RS Persehabatan, berumur 16-55 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian. Tidak diikutsertakan dalam penelitian bila penderita sedang dalam pengobatan dengan eritromisin, troleandomisin, simetidin atau barbiturat, alergi terhadap derivat xantin, sedang hamil atau menyusui atau menderita penyakit paru lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Setelah masuk kriteria, maka pada minggu ke I penderita diberi pengobatan dengan teofilin dosis biasa 3–4 kali sehari dengan atau tanpa beta-2 agonis. Pada minggu II penderita diberi teofilin lepas lambat dosis sehari sekali 10 mg/kg bb. Pada minggu ke III penderita mendapat teofilin iepas lambat sehari sekali dengan dosis yang disesuaikan (tergantung penilaian klinis dan spirometri). Selama mendapat pengobatan penderita diharuskan mengisi kartu harian yang berisi keluhan subyektif dan PFR pagi-sore. Pemeriksaan spirometri dilakukan sebelum pemberian obat, akhir pengobatan minggu ke I, II, dan III.

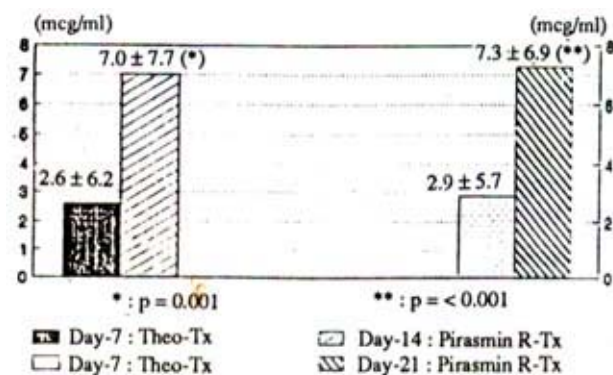
HASIL DAN DISKUSI

Telah diteliti sebanyak 28 penderita asma berusia antara 16-48 tahun terdiri dan 10 penderita laki-laki dan 18 penderita perempuan.

Kadar Teofilin

Dari gambar 1 terlihat bahwa pada hari ke-7 kadar teofilin rata-rata (\bar{X}) adalah 2.6 ± 6.2 mcg, sedangkan pada hari ke-14 kadarnya adalah 7.0 ± 7.7 mcg/ml. Kedua data ini secara statistik berbeda bermakna ($p = 0.001$). Kadar teofilin rata-rata (\bar{X}) pada hari ke-21 adalah 7.3 ± 6.9 mcg/ml. Dibandingkan dengan kadar teofilin rata-rata (\bar{X}) pada hari ke-7 adalah berbeda sangat bermakna ($p < 0.001$).

Theophylline x Pirasmin.Ret®
Theophylline Conce

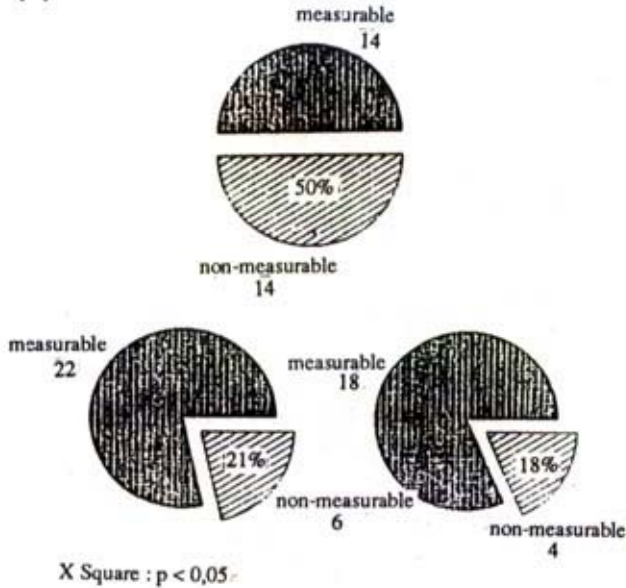


Statistics : Paired T-Test

Gambar 1. Perbandingan kadar teofilin hari ke-7 dengan hari ke-14 dan hari ke-7 dengan hari ke-21.

Dari **gambar 2** terlihat bahwa pada hari ke-7 (dengan teofilin dosis biasa) kadar teofilin hanya dapat diukur pada 50% penderita sedangkan pada 50% penderita lainnya kadarnya ada lah *low level*. Sementara itu pada hari ke-14 dan ke-21 (dengan teofilin dosis sehari sekali) kadar teofilin dapat diukur masing-masing pada 79% dan 82% kasus.

Theophylline Level

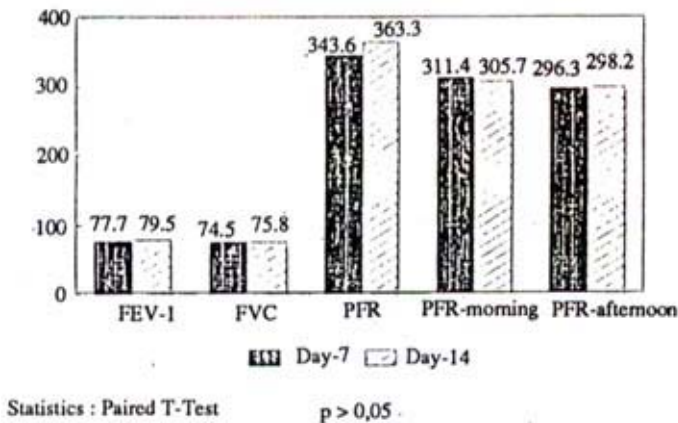


Gambar 2. Persentase kadar teofilin yang dapat diukur pada hari ke-14 dan ke-21.

Fungsi Paru

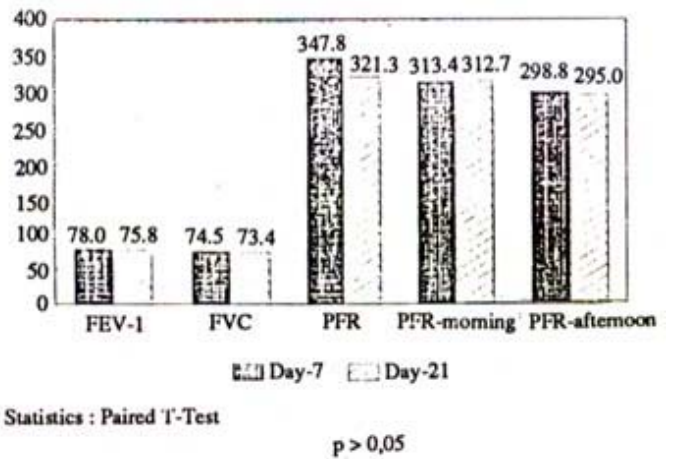
Pada **gambar 3** terlihat perbandingan hasil pengukuran fungsi paru (FEV. 1, FVC, PFR pagi dan PFR sore) pada hari ke-7 dan ke-14 yang berbeda tidak bermakna. Demikian juga pada **gambar 4**, perbandingan fungsi paru pada hari ke-7 dengan ke-21 yang berbeda tidak bermakna.

Theophylline x Pirasmin-Ret® Clinical Symptoms



Gambar 3. Perbandingan fungsi paru pada hari ke-7 dengan hari ke-14.

Theophylline x P1 rasm in-Ret® Clinical Symptoms



Gambar 4. Perbandingan fungsi paru pada hari ke-7 dengan hari ke-21.

Keluhan Subyektif

Dari tabel 2 terlihat bahwa keluhan batuk pada hari ke-7, ke-14 dan hari ke-21 adalah berbeda tidak bermakna (p= 0.3977303). Dari tabel 3 terlihat bahwa gangguan tidur pada hari ke-7, ke-14 dan hari ke-21 adalah berbeda tidak bermakna (p = 0.5125076). Dan label 4 terlihat bahwa aktivitas sehari-hari pada hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21 adalah berbeda tidak bermakna (p = 0.1545945). Sedangkan dari tabel 5 terlihat bahwa perbandingan mengi pada hari-7, hari ke-14 dan hari ke-21 juga berbeda tidak bermakna (p = 0.334785 1).

Tabel 2. Perbandingan keluhan batuk pada hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21

	Chi-Square Test Cough		
	1 - 1.9	2.0 - 2.9	3 - 4
Day-7	12	12	3
Day-14	10	13	4
Day-21	12	9	0

Chi-Square = 4.061625
P = .3977303

Tabel 2. Perbandingan gangguan tidur pada hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21

	Chi-Square Test Sleep		
	1 - 1.9	2.0 - 2.9	3 - 4
Day-7	19	8	0
Day-14	19	8	0
Day-21	16	4	1

Chi-Square = 3.277484
p = .55125076

Tabel 3. Perbandingan gangguan aktivitas pada hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21

Aktiviti	Chi-Square Test		
	1 - 1.9	2.0 - 2.9	3 - 4
Day-7	20	7	
Day-14	22	5	
Day-21	20	1	

Chi-Square = 3.7339
P = .1545945

Tabel 2. Perbandingan mengi pada hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21

Wheezing	Chi-Square Test		
	1 - 1.9	2.0 - 2.9	3 - 4
Day-7	21	6	
Day-14	17	10	
Day-21	16	4	

Chi-Square = 2.188532
p = .3347851

PEMBICARAAN

Penelitian kami menunjukkan bahwa kadar teofilin efektif di plasma dapat tercapai dengan menggunakan sediaan lepas lambat dosis sehari sekali. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Dargent dan Yernault yang menunjukkan bahwa dengan penilaian dosis yang hati-hati dan pemantauan kadar teofilin plasma, kadar teofilin yang stabil dapat diperoleh pada sebagian besar penderita dengan dosis tunggal pada waktu siang (dikutip dari 5).

Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar teofilin plasma yang stabil antara 8–20 ug/ml didapatkan pada sebagian besar penderita yang mendapat dosis tunggal sediaan lepas lambat Theo-1. Hal ini menyamai efektivitas infus aminofilin pada asma stabil⁽⁶⁾.

Faktor yang penting pada sediaan lepas lambat adalah bahwa ia harus mempunyai absorpsi yang baik setelah puasa semalam dan setelah makan banyak, mempunyai kemampuan lepas lambat yang baik serta secara adekuat dapat mencapai

tempat kerja dalam hal ini saluran napas⁽⁵⁾. Penelitian oleh Kisicki dan Hulse menunjukkan bahwa makanan tidak mempunyai akibat yang bermakna pada kecepatan absorpsi maupun eliminasinya⁽⁷⁾.

Dari pengukuran fungsi paru maupun keluhan penderita didapatkan perbedaan yang tidak bermakna, baik menggunakan teofilin lepas lambat maupun teofilin biasa. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Dargent dan Yernault yang dalam penelitiannya tidak mendapatkan perbedaan⁽⁵⁾.

KESIMPULAN

- 1) Teofilin lepas lambat dosis sehari sekali dapat menghasilkan kadar teofilin dosis terapeutik efektif dalam darah.
- 2) Teofilin lepas lambat dosis sehari sekali adalah efektif dan dapat ditoleransi dengan baik.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada PT Carlo Erba Farmitalia Indonesia yang telah memungkinkan penelitian ini terlaksana.

KEPUSTAKAAN

1. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. Eur Respir 31992; 5:601-641.
2. Mangunegoro H. Penyakit paru di Indonesia dan penanggulangannya. Dalam: Yunus F, Rasmin M, Hudoyo A, dkk (Ed). Pulmonologi Klinik. Bag. Paru/FKUI, 1992; 3-8.
3. Crompton GK. Bronchial asthma. In: Diagnosis and management of respiratory disease. Oxford: Blackwell Scient Publ 1980; 45-62.
4. Weinberger M. Treatment. In: Managing asthma. Baltimore: Williams & Wilkins 1990; 53-185.
5. Coffiner M. A Review of clinical and phannacokinetic studies of a new ultrasustained released once-a-day theophylline product. ActaTherapeutica 1991; 17: 3-9.
6. Dargent F, Yernault JC. Study of tolerance of Theo-1 in patients with airways obstructions (Asthma and Chronic Obstructive Pulmonaiy Disease). In: A review of clinical and pharmacokinetic studies of a new ultrasustained released once-a-day theophylline product. Acts Therapeutica 1991; 17: 23-35.
7. Kisicki JC, Hulse JD. An Evaluation of the effect of food on the bioavailabithy of Theo-1 ,In: A review of clinical and pharmacokinetic studies of a new ultra-sustained released once-a-day theophylline product. ActaTherapeutica 1991; 17: 811-93.



Our lives are more governed by fortune than by reason