

TERAPI PASIEN ASMA PEROKOK : Peranan Teofilin Dosis Rendah

Ida Bagus Ngurah Rai

Divisi Paru Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

We often find outpatient asthma patient smoking. Actively smoking asthma patient showed more severe symptom and more frequent attack than non smoking group of patient. Cigarette smoking induced neutrophilic inflammation in asthma patients airway. Beside that, decreased sensitivity to inhaled or oral corticosteroid treatment also plays very important role in asthma patient who actively smoke. In biomolecular point of view, this steroid insensitivity mainly caused by decreasing in histone deacetylase (HDAC) activity. Cigarette smoking may produced oxidant and cause diminished in the HDAC activity in asthma patient who smoke. Decreased in HDAC activity then prevent corticosteroid to halt inflammatory genes transcription. Several studies found anti inflammation effect of low dose theophylline to deal with this situation. Molecular mechanism and anti inflammatory property of theophylline for this function remains unclear. But several evidence suggest low dose theophylline effective in addition to corticosteroid treatment in asthma patients who currently smoking. Several studies also found low dose theophylline activate HDAC nuclear enzyme and stopped multiple activated inflammatory genes. While corticosteroid play important role in recruitment HDAC to inflammatory genes transcription site. This synergistic action give promising advance in the field of anti inflammation treatment in the future.

Keyword : Asthma, Smoking, Histone deacetylase (HDAC), Low dose theophylline

PENDAHULUAN

Banyak pasien asma yang aktif merokok kita temukan di klinik. Prevalensi pasien asma yang aktif merokok ini di negara berkembang mencapai 25%.¹ Dari 102 pasien asma akut yang menjalani rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar, 7,8% adalah perokok aktif dan 18,8% pernah merokok di rawat inap.²

Pasien asma yang aktif merokok menunjukkan keluhan asma yang lebih banyak dan lebih sering (≥ 1 kali serangan / hari) dibandingkan dengan kelompok bukan perokok dan bekas perokok (OR 2,39 [95% CI 1,06 – 5,36]). Demikian juga halnya dengan skor tingkat keparahan asma yang lebih tinggi pada kelompok perokok ini.³ Pada perokok aktif yang menderita asma akan terjadi penurunan fungsi paru yang meliputi KVP, VEP1/KVP, kapasitas difusi, dan kapasitas residual fungsional yang lebih tinggi dibandingkan penderita asma yang tidak merokok.⁴ Berbagai kepustakaan menyatakan asap rokok menginduksi peradangan netrofilik jalan nafas pada pasien asma.⁵ Suatu penelitian dari Chaudhuri dkk., membuktikan bahwa penghentian rokok selama 6 minggu akan memberikan pengaruh terhadap perbaikan fungsi paru dan penurunan netrofil sputum.⁶

Implikasi klinis terpenting akibat rokok adalah terjadinya penurunan respon terhadap kortikosteroid inhalasi,⁷ dan kortikosteroid oral pada pasien asma yang aktif merokok.⁸ Pada tingkat molekular, penurunan respon terhadap steroid ini terutama disebabkan oleh penurunan aktiviti enzim histon deasetilase (*histone deacetylase*, HDAC) oleh oksidan yang dihasilkan asap rokok sehingga penghambatan transkripsi gen inflamasi oleh kortikosteroid tidak terjadi.⁹

Teofilin, salah satu obat asma yang telah lama dikenal, dalam dosis rendah ternyata dapat menginduksi aktiviti HDCA sehingga memberikan harapan dalam penanganan pasien asma yang aktif merokok.¹⁰

PENURUNAN SENSITIVITAS KORTIKOSTEROID

Merokok mengubah respon terapeutik obat yang dipergunakan pada penyakit saluran nafas, termasuk asma, melalui berbagai mekanisme, antara lain induksi isoenzim hepatic, interaksi farmakodinamik, dan penurunan sensitivitas terhadap kortikosteroid.¹¹

Banyak penelitian yang mencoba menentukan efek merokok terhadap terapi kortikosteroid inhalasi maupun oral dilakukan di seluruh dunia. Suatu penelitian plasebo-kontrol random prospektif buta-ganda yang dilakukan oleh Chalmers dkk. pada tahun 2002 membuktikan pengaruh merokok terhadap terapi kortikosteroid inhalasi pada penderita dengan asma ringan. Penelitian ini melihat efek terapi dengan fluticasone propionate (1000 µg) inhalasi atau plasebo selama 3 minggu pada pasien asma perokok dan non-perokok yang belum pernah mendapat terapi kortikosteroid. Kesimpulan yang didapat pada penelitian ini adalah merokok akan mengurangi efikasi terapi inhalasi kortikosteroid jangka pendek pada asma ringan.¹²

Penelitian lain juga mencoba membandingkan efikasi terapi kortikosteroid inhalasi pada pasien asma persisten ringan perokok dan non-perokok. Tomlison dkk. membandingkan pemakaian beclomethasone inhalasi harian dengan dosis 400 µg dengan 2000 µg selama 12 minggu pada kelompok pasien asma ringan perokok dan non-perokok. Penelitian multisenter random buta ganda ini mendapatkan kesimpulan bahwa pasien asma persisten ringan perokok insensitif terhadap kortikosteroid inhalasi dosis rendah dibandingkan kelompok non-perokok. Selanjutnya, dengan peningkatan dosis beclomethasone inhalasi, perbedaan sensitivitas ini dapat dikurangi. Temuan ini memberikan dampak yang penting pada manajemen pasien asma ringan yang merokok.⁷

Penelitian untuk melihat efek merokok terhadap respon terapi kortikosteroid oral pada asma kronik stabil dilakukan oleh Chaudhuri dkk. Pada penelitian plasebo-kontrol random ini, subyek penelitian yang diberikan terapi prednisolon 40 mg sehari atau plasebo selama 2 minggu dibagi menjadi kelompok asma perokok, asma bekas perokok, dan asma non-perokok. Efikasi terapi pada penelitian ini dinilai dari VEP1, APE harian, dan skor kontrol asma.

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa merokok aktif akan mengurangi efikasi terapi kortikosteroid oral jangka pendek pada asma kronik.¹³

Insensitivitas asma perokok terhadap efek terapi kortikosteroid telah banyak dibuktikan dari penelitian sebelumnya. Tetapi pertanyaan apakah insensitivitas terhadap kortikosteroid pada perokok ini terjadi pula pada jaringan lain selain jalan nafas masih belum terbukti. Livingston dkk. melakukan suatu penelitian observasional pada 75 pasien asma (39 perokok) dan 78 kontrol sehat (30 perokok) untuk membuktikan hal tersebut. Parameter yang diukur pada penelitian ini adalah respon limfosit pada kulit dan darah perifer. Penelitian ini akhirnya membuktikan bahwa perokok dengan asma juga mengalami insensitivitas terhadap kortikosteroid pada jaringan lain selain jalan nafas.¹⁴

HISTON DEASETILASE DAN INSENSITIVITAS KORTIKOSTEROID

Merokok akan mengurangi respon terapeutik jaringan terhadap obat-obatan untuk penyakit pernafasan. Kondisi ini terjadi melalui beberapa mekanisme termasuk induksi isoenzim hepatic, interaksi farmakodinamik, sampai insensitivitas kortikosteroid yang menjadi fokus pembicaraan kali ini..

Banyak bukti yang menyebutkan gangguan respon terapeutik terhadap kortikosteroid pada perokok dengan asma atau PPOK dibandingkan kelompok non-perokok. Penyebab penurunan sensitivitas kortikosteroid ini kemungkinan multifaktorial. Salah satu diantaranya adalah variasi fenotif sel inflamasi (penurunan jumlah eosinofil dan peningkatan netrofil) dan gangguan respon sitokin (peningkatan produksi sitokin pro inflamasi IL-4, IL-8, dan TNF α). Faktor lain yang juga memiliki peranan adalah berkurangnya rasio reseptor glukokortikoid α terhadap β . Secara farmakokinetik merokok dibuktikan juga akan mengurangi availabiliti kortikosteroid inhalasi karena peningkatan permeabiliti mukosa jalan nafas, produksi mukus, atau hambatan deposisi obat pada paru. Salah satu hal yang penting adalah terjadinya penurunan aktiviti histon deasetilase (HDAC) pada makrofag alveoli yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen inflamasi dan berkurangnya sensitivitas terhadap kortikosteroid.¹¹

Beberapa penelitian biomolekular membuktikan peranan HDAC pada pasien asma. Ito dkk. pada penelitiannya mendapatkan bahwa peningkatan aktiviti histon asetiltransferase (HAT) dan penurunan aktiviti histon deasetilase (HDAC) pada asma diperkirakan mendasari peningkatan ekspresi gen inflamatori multipel. Ito dkk. juga membuktikan mekanisme di atas dapat dikembalikan sebagian dengan pemberian kortikosteroid inhalasi.¹⁵

Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Ito dkk., Cosio dkk. juga melakukan penelitian yang berusaha menentukan aktiviti HAT dan HDAC, serta efek glukokortikoid oral (30 mg prednisolon sehari) pada makrofag alveolar dan sel mononuklear dari darah tepi pada pasien asma. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa glukokortikoid dan teofilin dapat menurunkan respon inflamasi dengan mengatur aktiviti HAT dan HDAC serta aktivasi faktor κB .¹⁶

Faktor transkripsi sebagaimana yang sudah diketahui, mengatur ekspresi gen inflamatori yang multiple dan memiliki peranan penting pada penyakit–penyakit inflamasi kronis misalnya asma dan PPOK. Faktor transkripsi adalah protein yang terikat pada sekuens regulatori. Beberapa faktor transkripsi yang sudah jelas berperan dalam penyakit jalan nafas adalah *nuclear factor κB* (NF- κB) dan *activator protein-1* (AP-1), yang bersama–sama akan mengatur ekspresi beragam protein inflamatori.

Pada asma dan PPOK, ekspresi gen inflamatori terutama diatur oleh peningkatan asetilasi histone-4 yang dirangsang oleh ikatan NF- κB atau AP-1. Asetilasi histon dibalikkan oleh HDAC. Ekspresi gen inflamatori ditentukan oleh keseimbangan antara HAT yang mengsktivasi transkripsi, serta HDCA yang menghentikan transkripsi tadi.

Sampai saat ini alasan dibalik berkurangnya HDAC pada PPOK atau asma masih belum diketahui dengan jelas. Tetapi terdapat banyak bukti yang menyatakan bahwa hal ini terjadi karena inaktivasi enzim stres oksidatif dan stres nitratif. Stres oksidatif akan meningkatkan pembentukan peroksinitrit yang mengolah residu tirosin dengan protein tertentu. Hal tersebut yang kemudian diduga menyebabkan berkurangnya HDAC sehingga terjadi peningkatan ekspresi gen inflamatori dan hambatan respon terhadap glukokortikoid.⁹

Kortikosteroid telah diketahui dapat menekan beragam gen inflamatori yang teraktivasi pada penyakit–penyakit inflamasi kronis misalnya asma. Kerja kortikosteroid ini terutama dengan cara membalik asetilasi histon dari gen inflamatori yang telah teraktivasi tadi melalui ikatan reseptor glukokortikoid (GR) dengan koaktivator dan perekrutan histon deasetilase-2 (HDAC2).¹⁷

TEOFILIN DOSIS RENDAH UNTUK ASMA PEROKOK

Teofilin adalah suatu metilsantin yang awalnya ditemukan pada teh, dan mulai diisolasi pada akhir abad ke-19. Sampai saat ini teofilin atau bentuk larutan garam etilen diaminyanya (aminofilin) masih menjadi terapi standar untuk asma. Keterbatasan utama teofilin adalah efek sampingnya seperti mual, nyeri kepala, dan diuresis, serta yang paling ditakutkan adalah aritmia jantung dan kejang. Banyak penelitian yang menyatakan bahwa konsentrasi teofilin pada plasma antara 10 – 20 mg/l akan memberikan efek bronkodilator dengan resiko efek samping yang tidak terlalu tinggi.¹⁸

Efek bronchodilator dari teofilin terjadi karena inhibisi phosphodiesterase (PDE3 dan 4) pada otot polos jalan nafas dan hal ini pula yang menyebabkan efek samping mual, nyeri kepala, dan aritmia jantung. Mekanisme lain dari efek bronchodilator teofilin diduga pada antagonisme bronchokonstriktor adenosin. Belakangan ini banyak penelitian mendapatkan bukti bahwa teofilin pada konsentrasi plasma yang lebih rendah (5 – 10 mg/l) memiliki efek non-bronchodilator, termasuk kerja anti inflamasi dan efek imunomodulator. Beberapa penelitian terakhir menemukan bahwa teofilin dalam konsentrasi rendah dapat mengaktivasi enzim nuclear histon deasetilase sehingga menghentikan gen inflamasi yang telah teraktivasi. Mekanisme kerja ini sinergis dengan kerja kortikosteroid, sehingga menjanjikan terapi anti inflamasi yang baru pada masa yang akan datang.¹⁸

Pengaruh Teofilin pada Histon Deasetilase

Mekanisme molekular dari antiinflamasi teofilin masih belum diketahui dengan jelas, tetapi yang sudah terbukti adalah teofilin dosis rendah dikatakan

sebagai tambahan yang efektif dari terapi kortikosteroid dalam mengontrol asma. Kortikosteroid seperti disebutkan sebelumnya, berperan pada penarikan HDAC ke tempat transkripsi gen inflamasi. Inhibisi terjadi pada proses asetilasi dari inti histon yang penting untuk transkripsi gen inflamasi. Teofilin dosis rendah dibuktikan oleh Ito dkk. secara *in vitro* dan *in vivo* akan meningkatkan aktivitas HDAC pada sel epitel dan makrofag. HDAC ini akan tersedia untuk ditarik oleh kortikosteroid. Hal inilah yang diprediksi mendasari interaksi kooperatif antara kortikosteroid dengan teofilin.¹⁰

Penelitian lain oleh Borja dkk. juga bertujuan untuk mengukur efek teofilin pada aktivitas HDAC dan ekspresi gen inflamatori pada makrofag alveoli dari pasien dengan PPOK. Pasien PPOK yang dipilih pada penelitian ini karena rendahnya respon terhadap kortikosteroid dan tingginya tingkat stres oksidatif pada pasien PPOK. Penelitian ini mendapatkan teofilin meningkatkan aktivitas HDAC enam kali pada pasien PPOK. Penelitian ini menyimpulkan bahwa teofilin kemungkinan dapat mengembalikan responsiviti steroid pada pasien PPOK.¹⁹

Hasil Uji Klinik

Uji klinik mengenai efek teofilin dosis rendah yang dikombinasi dengan kortikosteroid pada asma perokok belum begitu banyak dilakukan. Sebuah *pilot study* oleh Spears dkk. yang dipublikasikan pada *European Respiratory Journal* tahun 2009 mencoba untuk membuktikan hal tersebut. Pada penelitian ini teofilin dosis rendah ditambahkan pada terapi beclomethason 200 mg/hari untuk pasien asma ringan sampai sedang usia 18–60 tahun. Enam puluh delapan pasien asma perokok dari praktek swasta, klinik, rumah sakit, dan data base, diikutsertakan pada penelitian eksplorasi kelompok paralel, buta ganda (*double blind, paralel group exploratory trial*). Seluruh sampel memenuhi kriteria obstruksi aliran udara yang reversibel.

Pada penelitian ini, sampel memakai kortikosteroid inhalasi saja atau kombinasi dengan inhalasi LABA dan dilakukan penurunan dosis selama 6 minggu untuk kemudian dilakukan penghentian kortikosteroid selama 2 minggu. Setelah itu, barulah pasien mengikuti jadwal kunjungan randomisasi dan

pengumpulan data dasar. Randomisasi dilakukan dengan membagi sampel menjadi 3 kelompok (beclomethason inhalasi saja, beclomethason inhalasi dan teofilin, teofilin saja. Hasil akhir yang dinilai adalah perubahan fungsi paru dan skor Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Setelah 4 minggu, teofilin 400mg/hari yang ditambahkan pada inhalasi beclomethason memperbaiki PEF (39,9L/mnt, 95% CI 10,9 – 68,8) dan skor ACQ (-0,47, 95% CI -0,91 - -0,04), serta peningkatan ringan dari VEP1 pra-bronkodilator (165, 95% CI -0,99 - -0,11). Spears dkk. pada penelitian ini menyimpulkan bahwa kombinasi teofilin dosis rendah dengan beclomethasone inhalasi menghasilkan perbaikan fungsi paru dan keluhan asma pada pasien asma perokok.²⁰

Cosio dkk. juga melakukan penelitian sejenis, tetapi pada populasi pasien PPOK. Sampel sebanyak 35 pasien yang rawat inap dengan PPOK eksaserbasi akut dirandomisasi untuk mendapat teofilin dosis rendah (2 X 100 mg sehari) atau plasebo. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan teofilin dosis rendah meningkatkan aktivitas HDAC dan selanjutnya mengurangi konsentrasi IL-8 dan TNF- α . Berdasarkan hasil ini kemudian disimpulkan bahwa selama eksaserbasi akut dari PPOK, teofilin dosis rendah dapat meningkatkan aktiviti HDAC dan memperbaiki efek antiinflamasi dari steroid.²¹

KESIMPULAN

Terdapat masalah esensial pada pasien asma perokok terkait dengan terapi yaitu insensitivitas terhadap terapi kortikosteroid baik inhalasi maupun oral. Hal ini salah satunya terjadi melalui mekanisme penekanan histon deasetilase (HDCA) oleh oksidan dari asap rokok sehingga mekanisme penghambatan transkripsi gen inflamasi oleh steroid tidak terjadi. Teofilin dosis rendah dikatakan memberikan harapan pada terapi asma perokok karena terbukti dapat menginduksi HDCA. Uji klinis yang lebih banyak diperlukan untuk melihat peranan teofilin dosis rendah pada pasien asma perokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24:822-833.
2. Ngurah Rai IB, Sajinadiyasa IGK. Hubungan merokok dan lama rawat inap pasien asma eksaserbasi akut di RSUP Sanglah Denpasar (in press).
3. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Moual NL, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000; 15:470-477.
4. Boulet L-P, Lemiere C, Archambault R, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma. Clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *CHEST* 2006; 129:661-668.
5. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *CHEST* 2001; 120:1917-1922.
6. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, *et al*. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:127-133.
7. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R, Thomson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005; 60:282-287.
8. Gibson PG. Smokers and ex-smokers with chronic stable asthma did not respond to high dose oral corticosteroids. *Evid Based Med* 2004; 9:115.
9. Barnes PJ. Transcription factors in airway diseases. *Laboratory Investigation* 2006; 86:867-872.
10. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *PNAS* 2002; 99:8921-8926.
11. Braganza G, Chaudhuri R, Thomson NC. Treating patients with respiratory disease who smoke. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2:95-107.
12. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226-230.
13. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroid in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308–1311.
14. Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD, Fraser I, McSharry CP, Thomson NC. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2007; 29: 64–70.

15. Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166: 392 – 396.
16. Cosio BG, Mann B, Ito K, Jazrawi E, Barnes PJ, Chung KF, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 141–147.
17. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. *British Journal of Pharmacology* 2006; 148: 245–254.
18. Barnes PJ. Drugs for asthma. *British Journal of Pharmacology* 2006; 147: S297–S303.
19. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2000; 5: 689 – 695.
20. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1010 – 1017.
21. Cosio BG, Iglesias A, Rios A, Noguera A, Sala E, Ito K. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax* 2009; 64: 424 – 429.