

Reaksi Obat yang Tidak Diharapkan dari Penggunaan Teofilin akibat Interaksi dengan Obat Penghambat Enzim Sitokrom P450 1A2: Laporan Kasus

Ulvi N. Rista^{1,2}, Astria Y. Permana¹

¹Rumah Sakit Bethsaida, Tangerang, Indonesia,

²Program Studi Apoteker, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Teofilin merupakan bronkodilator dengan rentang konsentrasi terapeutik sempit dan memiliki variabilitas antarindividu secara farmakokinetik. Klirens teofilin dipengaruhi oleh usia, fungsi hati, dan interaksi obat. Kami laporakan sebuah kasus anak usia 2 tahun 8 bulan dengan sepsis disertai gangguan fungsi ginjal dan hati, mengalami reaksi obat yang tidak diharapkan yang diduga efek toksisitas teofilin akibat interaksi obat, yaitu tremor, kejang, gelisah, dan takikardia. Dilakukan pengecekan interaksi obat dengan menggunakan Micromedex® dan penilaian hubungan kausalitas menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS). Dari penilaian DIPS, paling mungkin disebabkan oleh interaksi obat teofilin dan siprofloksasin, didukung dengan tanda dan gejala toksisitas hilang setelah teofilin dihentikan. Efek tersebut terjadi karena peningkatan dosis teofilin yang tidak diikuti dengan peningkatan klirens teofilin pada anak. Penyesuaian dosis dan pemantauan kadar teofilin dalam darah diperlukan untuk mencegah efek toksisitas.

Kata kunci: Interaksi obat, siprofloksasin, teofilin, toksisitas obat

Adverse Drug Reaction due to the Drug Interaction between Theophylline and a CYP1A2 Drug Inhibitor: Case Report

Abstract

Theophylline is a bronchodilator with narrow therapeutic concentration, as well as inter-individual pharmacokinetic variability, and the clearance of this drug is influenced by age, liver function, and drug interactions. This study, therefore, reports the case of a 32 month-old child diagnosed with sepsis as well as renal and liver impairment and exhibiting theophylline toxicity symptoms of tremor, seizure, agitation, as well as tachycardia. The drug interaction and causality relationship were assayed using Micromedex® and a Drug Interaction Probability Scale (DIPS), respectively. Based on the DIPS, the most probable cause is the drug interaction of theophylline and ciprofloxacin. Furthermore, all the symptoms disappeared after theophylline was continued. Also, an increase in the theophylline dose did not lead to an increase in the drug's clearance, therefore, to prevent toxicity, the dosage ought to be adjusted and the drug concentration must be monitored.

Keywords: Ciprofloxacin, drug interaction, drug toxicity, theophylline

Korespondensi: apt. Ulvi N. Rista, S.Farm., M.Farm.Klin., Rumah Sakit Bethsaida, Tangerang, Banten 15810, Indonesia, email: ulvinurrista@yahoo.co.id

Naskah diterima: 13 Oktober 2020, Diterima untuk diterbitkan: 21 Juni 2021, Diterbitkan: 30 Juni 2021

Pendahuluan

Interaksi obat merupakan pengaruh obat tertentu pada obat lainnya yang menyebabkan perubahan efikasi atau peningkatan toksisitas. Interaksi obat dapat terjadi pada tahapan farmakokinetik dan farmakodinamik obat yang dapat menghasilkan efek sinergis, aditif, atau antagonis. Interaksi obat di tingkat farmakokinetik akan memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi dari suatu obat. Obat dengan rentang terapeutik sempit memiliki risiko toksisitas lebih tinggi akibat interaksi obat.¹

Teofilin adalah bronkodilator golongan *methylxanthine* yang memiliki rentang terapeutik sempit dengan konsentrasi terapeutik dalam serum sebesar 10–20 mcg/mL, risiko toksisitas meningkat jika konsentrasi melebihi 20 mcg/mL. Tanda dan gejala umum toksisitas meliputi agitasi, takikardia, kejang, tremor, takipnea, dan mual-muntah. Risiko toksisitas meningkat apabila terdapat faktor yang memengaruhi klirens teofilin. Sebagian besar teofilin dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom P450, sekitar 75% dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 1A2, menjadi metabolit aktif 3-*methylxanthine* dan metabolit inaktif 1-*methylxanthine*. Beberapa faktor yang memengaruhi klirens teofilin yaitu usia, diet, perokok, gangguan fungsi hati, dan penggunaan obat penghambat/penginduksi enzim sitokrom P450.^{2,3}

Siprofloksasin merupakan penghambat enzim sitokrom P450 1A2 yang dapat menurunkan klirens teofilin.² Beberapa studi farmakokinetik pada populasi dewasa menunjukkan bahwa klirens teofilin menurun sebesar 19–32% jika bersamaan dengan siprofloksasin. Hal ini didukung oleh suatu studi *case-control* bahwa terjadi peningkatan risiko toksisitas teofilin jika dikonsumsi bersamaan dengan siprofloksasin.⁴

Laporan kasus ini melaporkan reaksi obat yang tidak diharapkan (ROTD) yang diduga

sebagai tanda dan gejala toksisitas teofilin akibat interaksi obat, yang terjadi pada pasien anak. Adanya variasi klirens interindividual dari penggunaan teofilin pada anak⁵ dan terbatasnya laporan kasus toksisitas teofilin pada anak menjadikan kasus ini menarik untuk pembelajaran dalam mengidentifikasi faktor risiko dan mengetahui manifestasi klinis dari reaksi toksisitas teofilin pada pasien anak. Laporan kasus ini mendapatkan persetujuan lolos kaji etik dari Komite Etik Rumah Sakit Bethsaida dengan nomor 241/BETH/MED/VII/2020.

Presentasi Kasus

Anak laki-laki usia 2 tahun 8 bulan dengan berat badan 9 kg dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) pada bulan Februari 2019, didiagnosis sepsis akibat bronkopneumonia disertai *multi organ dysfunction* dan riwayat penyakit *cerebral palsy*, telah dirawat selama satu minggu dan dipasang ventilator di *Intensive Care Unit* (ICU) rumah sakit sebelumnya sejak 4 hari sebelum dirujuk. Sejak hari pertama perawatan, pasien tidak memiliki riwayat kejang maupun tremor. Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium, setelah 3 hari perawatan terjadi penurunan fungsi ginjal lebih dari 50% dari nilai baseline dan peningkatan enzim transaminase ≥ 3 kali dari nilai normal (Tabel 1). Selama perawatan, dilakukan *Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD) pada pasien. Pada hari perawatan ke-16, pasien mengalami gelisah, tremor, kejang ditandai kedua mata melotot dan melirik ke atas, kedua kaki kaku dan tegang, dan takikardia (sekitar 150–160 kali per menit). Obat yang digunakan pada saat itu adalah omeprazol injeksi 1 x sehari 10 mg, glycyrrhizin injeksi 2 x sehari 40 mg, fentanil infus 10 mcg/jam, probiotik oral 2 x 5 tetes (*Lactobacillus reuteri* 108 CFU/5 tetes), teofilin oral 3 x sehari 40 mg, flukonazol oral 1 x sehari 54 mg, nistatin oral 3 x sehari

250.000 UI, albumin oral (ekstrak *Channa striata*) 2 x sehari 500 mg, siprofloksasin injeksi 2 x sehari 100 mg, kandesartan oral 1 x sehari 2 mg, azitromisin oral 1 x sehari 140 mg, dan montelukas oral 1 x sehari 4 mg. Setelah muncul tanda dan gejala tersebut, teofilin oral segera dihentikan, dan diganti menggunakan prokaterol oral. Pada hari ke-17, pasien mulai tenang, tidak ada tremor dan episode kejang, dan denyut nadi berangsur normal sekitar 100–130 kali per menit, hingga pasien pulang pada hari ke-25.

Pembahasan

Pada kasus ini, dilakukan pengecekan terhadap interaksi obat dengan menggunakan Micromedex®, dan hasilnya terdapat interaksi obat yang bersifat mayor yaitu interaksi obat teofilin dan siprofloksasin, teofilin dan flukonazol, teofilin dan azitromisin. Ketiga obat tersebut berpotensi meningkatkan kadar teofilin dalam plasma.⁶ Selanjutnya dilakukan penilaian hubungan kasualitas pada interaksi antar obat tersebut dengan menggunakan DIPS tool (Tabel 2).⁷

Dari segi waktu pemberian, teofilin dan siprofloksasin diberikan secara bersamaan sejak hari perawatan ke-11, namun pada hari perawatan ke-15, terjadi peningkatan dosis teofilin oral dan siprofloksasin injeksi karena alasan perburukan infeksi. Perubahan dosis teofilin oral 3 x 30 mg menjadi 3 x 40 mg dan siprofloksasin injeksi 2 x 50 mg menjadi

2 x 100 mg. Flukonazol diberikan bersamaan dengan teofilin sejak hari perawatan ke-7, sedangkan azitromisin diberikan bersamaan sejak hari perawatan ke-14.

Dari hasil DIPS, ROTD pada kasus ini paling mungkin disebabkan oleh interaksi teofilin dan siprofloksasin dengan hubungan kausalitas *probable*. Beberapa kasus terkait toksisitas teofilin akibat penggunaannya bersama dengan siprofloksasin telah banyak dilaporkan. Berdasarkan *Drug Development and Drug Interaction* dari *Food and Drug Administration* (FDA), diketahui bahwa siprofloksasin adalah penghambat kuat dari enzim sitokrom P450 1A2.⁸ Suatu penelitian *case-control* menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan teofilin bersamaan dengan siprofloksasin memiliki risiko hospitalisasi sebesar dua kali lipat akibat toksisitas teofilin, namun subjek pada penelitian tersebut adalah populasi geriatri (usia >65 tahun).⁴ Penelitian lain menunjukkan toksisitas teofilin akibat interaksi dengan siprofloksasin berisiko tinggi terjadi pada wanita Asia disebabkan indeks masa tubuh yang kecil.⁹ Dari beberapa hasil penelitian, penggunaan flukonazol bersamaan dengan teofilin tidak menimbulkan interaksi yang signifikan, hal ini didukung oleh fakta bahwa flukonazol merupakan penghambat kuat enzim sitokrom P450 2C19 dan penghambat moderat enzim sitokrom P450 2C9 dan P450 3A, ketiga enzim tersebut bukan enzim utama pemetabolisme dari teofilin.^{8,10} Sedangkan penggunaan bersamaan dengan

Tabel 1 Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Jenis Pemeriksaan	Nilai Normal	Hari Perawatan Ke-								
		RS Sebelumnya (Nilai Normal)								
		1	3	6	7	8	10	11	15	19
Ureum	19–55	72 (10–50)	140 (10–50)	148	116	103	71	84	—	12
Kreatinin (mg/dL)	0,2–0,9	0,52 (0,6–1,2)	1,7 (0,6–1,2)	3,4	3,1	2,9	2,3	1,8	—	0,5
SGOT	<35	1752 (10–36)	5172 (10–36)	2671	—	674	371	—	94	85
SGPT	<41	2472 (10–45)	3103 (10–45)	2154	—	1000	606	—	127	84

Tabel 2 Penilaian Hubungan Kausalitas dengan DIPS tool

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	NA	Teofilin-Siprofloksasin	Teofilin-Azitromisin	Teofilin-Flukonazol
1	Apakah ada laporan yang terpercaya sebelumnya mengenai interaksi ini pada manusia?	+1	-1	0	+1	-1	+1
2	Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat presipitan?	+1	-1	0	+1	-1	-1
3	Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat objek?	+1	-1	0	+1	-1	-1
4	Apakah interaksi tersebut terjadi pada waktu yang tepat?	+1	-1	0	+1	+1	+1
5	Apakah terjadi penurunan efek interaksi ketika obat presipitan dihentikan tetapi tidak ada perubahan pada obat objek. (Jika obat presipitan tidak dihentikan, maka pilihlah "Unknown" atau NA" dan lewati pertanyaan 6)	+1	-2	0	0	0	0
6	Apakah interaksi muncul kembali ketika obat presipitan diberikan lagi pada penggunaan obat objek yang lama?	+2	-1	0	0	0	0
7	Adakah penyebab lain dari kejadian interaksi obat tersebut?	-1	+1	0	-1	-1	-1
8	Apakah obat objek terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh lain pada konsentrasi yang sesuai dengan interaksi yang tersebut di atas?	+1	0	0	0	0	0
9	Apakah interaksi obat telah didukung oleh bukti objektif yang sesuai dengan efek pada obat objek (selain disebabkan konsentrasi obat berdasarkan pertanyaan 8)?	+1	0	0	+1	+1	+1
10	Apakah interaksi lebih besar ketika dosis obat presipitan ditingkatkan atau berkurang ketika dosis obat presipitan diturunkan?	+1	-1	0	+1	0	0
Nilai Hubungan Kausalitas				5	-2	0	

Keterangan: NA=Not Applicable; Nilai hubungan kausalitas: <2=Doubtful, 2-4=Possible, 5-8=Probable, >8=Highly probable

azitromisin selama 3–5 hari terbukti tidak menyebabkan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik dari teofilin berdasarkan hasil penelitian terdahulu.^{2,11}

Pada kasus ini, ditemukan manifestasi klinis dari toksisitas teofilin pada pasien anak yang mendapat siprofloksasin secara bersamaan. Diduga bahwa dengan adanya peningkatan dosis dari kedua obat tersebut, kadar teofilin meningkat signifikan. Meski seharusnya klirens teofilin pada usia 1–16 tahun lebih besar dibandingkan dengan pasien dewasa,⁵ namun pasien ini juga mengalami gangguan fungsi hati sehingga dicurigai peningkatan dosis teofilin tidak diikuti dengan peningkatan klirens teofilin. Limitasi pada kasus ini adalah tidak diukurnya kadar teofilin dalam darah sebagai data pendukung akibat keterbatasan fasilitas.

Simpulan

Penggunaan teofilin dan siprofloksasin bersamaan telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan kadar teofilin, sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis teofilin meskipun pada pasien anak terutama dengan gangguan fungsi hati, sebab sebagian besar teofilin dimetabolisme melalui hati. Pemantauan kadar teofilin dengan memperhatikan waktu pengambilan sampel darah menjadi salah satu cara untuk memonitor toksisitas teofilin dikarenakan variasi klirens interindividual dari teofilin yang besar.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada keluarga besar Rumah Sakit Bethsaida atas dukungan dan kerjasama yang diberikan.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah apapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan sehubungan dengan penelitian, kepengarangan, dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Palleria C, Paolo AD, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7): 601–10.
2. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):901–6. doi: 10.1164/rccm.201302-0388PP
3. PHARMGKB. Theophylline pathway, pharmacokinetic [diunduh 1 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165958541>.
4. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(5): 521–6. doi: 10.1007/s00228-010-0985-0
5. Ma YJ, Jiang DQ, Meng JX, Li MX, Zhao HH, Wang Y, et al. Theophylline: A review of population pharmacokinetic analyses. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(6):594–601. doi: 10.1111/jcpt.12435
6. Theophylline. In: Drug interactions. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health; 2019 [diunduh 20 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.micromedexsolutions.com>
7. Strandel J, Noren GK, Hagg S. Key elements in adverse drug interaction safety signals: An assessment of individual case safety reports. *Drug Saf.* 2013;36(1):63–70. doi: 10.1007/s40264-012-0003-9
8. U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers [diunduh 25 Agustus 2020]. Tersedia

- dari: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
- 9. Navid A, Ng DM, Wong SE, Lightstone FC. Application of a physiologically based pharmacokinetic model to study theophylline metabolism and its interaction with ciprofloxacin and caffeine. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016; 5(2):74–81. doi: 10.1002/psp4.12061
 - 10. Khan S, Jones S, Preston CL. Theophylline interactions. Pharm J. 2014; 293(7818):52–4. doi: 10.1211/PJ.2021.1.84125
 - 11. Davis S. Macrolides and ketolides: more than just antimicrobial. S Afr Pharm J. 2011;78(6):24–7.