

Tinjauan pustaka

TERAPI β_2 -ADRENERGIK KERJA PANJANG PADA TATALAKSANA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Ida Bagus Putrawan, Ida Bagus Ngurah Rai

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: kick-ben@yahoo.com

SUMMARY

LONG-ACTING β_2 -ADRENERGIC THERAPY IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a preventable and treatable disease, characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particle or gases. There is a chronic inflammation that leads to fixed narrowing of small airways and alveolar wall destruction (emphysema). This is characterized by increased number of alveolar macrophages, neutrophils and cytotoxic T-lymphocytes, and the release of multiple inflammatory mediators. A high level of oxidative stress may amplify this inflammation. There is also increased elastolysis and evidence for involvement of several elastolytic enzymes, including serine proteases, cathepsins and matrix metalloproteinases. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines recommend a stepwise approach to disease management, with bronchodilators being the mainstay of treatment. β_2 -Adrenergic agonists induce bronchodilatation through stimulation of β_2 -receptors, leading to an increase in cyclic adenosine monophosphate. In addition to prolonged bronchodilatation, long-acting β_2 -agonists (LABA_s) exert other effects that may be of clinical relevance. These include inhibition of airway smooth-muscle cell proliferation and inflammatory mediator release, as well as nonsmooth-muscle effects, such as stimulation of mucociliary transport, cytoprotection of the respiratory mucosa, and attenuation of neutrophil recruitment and activation.

Key words: COPD, long-acting β_2 -adrenergic agonists, salmeterol, formoterol

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel. Hambatan aliran udara ini biasanya progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi abnormal pada jaringan paru terhadap paparan partikel atau gas berbahaya. Hal ini berkaitan dengan variasi kombinasi

dari kelainan saluran nafas dan parenkim. Adanya gejala sesak nafas, berkurangnya kapasitas kerja dan kekambuhan yang sering berulang menyebabkan menurunnya kualitas hidup penderita.¹⁻⁴

Pada studi yang didasarkan pada model estimasi prevalensi di 12 negara Asia-Pasifik, didapatkan rata-rata prevalensi PPOK sedang sampai berat pada penderita umur lebih dan sama dengan 30 tahun 6,3%. Tingkat prevalensi bervariasi dari terkecil 3,5% (Hong

Kong dan Singapura) dan terbesar 6,7% (Vietnam). Saat ini PPOK merupakan penyakit non-infeksi kedua terbanyak, menyebabkan kematian sekitar 3 juta pertahun di seluruh dunia. *The Global Burden of Disease Study* memproyeksikan PPOK menempati peringkat ke-6 penyebab kematian pada tahun 1990, akan menjadi ke-3 sebagai penyebab kematian di seluruh dunia pada th 2020.^{1,4}

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) mengelompokkan derajat keparahan penyakit menjadi 4 tingkat berdasarkan hasil pemeriksaan spirometri dan berat ringannya gejala. GOLD merekomendasikan pendekatan tahap demi tahap tatalaksana PPOK, dimana bronkodilator merupakan salah satu modalitas terapi utama. Bronkodilator dapat dibedakan menjadi tiga golongan: antikolinergik, methylxantin dan agonis β_2 adrenergik. Ketiganya terbukti efektif memperbaiki fungsi paru penderita PPOK, namun masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan.⁴

Teofilin adalah obat murah dan memiliki efek antiinflamasi. Diberikan secara sistemik, obat ini dapat mempengaruhi saluran nafas kecil yang dapat mengurangi hiperinflasi sehingga dapat mengurangi sesak nafas, namun efek bronkodilatornya yang lemah, seringnya terjadi interaksi dengan obat lain, dan sempitnya rentang dosis terapeutik mengakibatkan makin jarang dipakai.⁶ Golongan antikolinergik bekerja sebagai relaksan otot polos saluran nafas dan pengendali sekresi mukus melalui hambatan pada reseptor muskarinik M_3 serta diduga mempunyai efek anti viral.¹⁻⁶ Obat ini efektif sebagai bronkodilator namun memiliki awal mula kerja (onset) yang lebih lambat dibandingkan agonis β_2 adrenergik dengan efek kerja jangka pendek. Agonis β_2 adrenergik jangka pendek memiliki onset kerja yang cepat tetapi durasinya lebih pendek dibandingkan antikolinergik. Agonis β_2 adrenergik kerja panjang / *long acting β_2 agonis* (LABA) terbukti efektif untuk penderita PPOK, memiliki beberapa efek lain yang

menguntungkan selain efek bronkodilatasi, misalnya pada transport mukosiliar dan sel-sel neutrofil, namun disisi lain dikawatirkan menyebabkan efek samping kardiovaskuler.^{5,7}

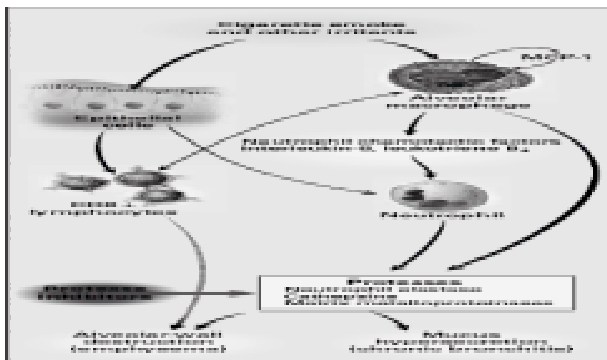
PATOGENESIS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Hambatan aliran udara merupakan perubahan fisiologi utama pada PPOK yang diakibatkan oleh keduanya, obstruksi saluran nafas kecil dan emfisema. Terjadinya peningkatan penebalan pada saluran nafas kecil dengan peningkatan formasi folikel limfoid dan deposisi kolagen dalam dinding luar saluran nafas mengakibatkan restriksi pembukaan jalan nafas. Lumen saluran nafas kecil berkurang akibat penebalan mukosa yang mengandung eksudat inflamasi, yang meningkat sesuai beratnya sakit. Peran *specific growth factors*, seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang meningkat pada saluran nafas perifer dan *connective tissue growth factor* (CTGF) belum jelas diketahui. TGF β mungkin menginduksi fibrosis melalui pelepasan CTGF yang akan menstimulasi deposisi kolagen dalam saluran nafas.⁸

Makrofag yang diaktivasi oleh rokok dan bahan iritan lainnya melepaskan mediator inflamasi termasuk *tumour necrosis factor* (TNF), *leucotriene B4* (LTB4), interleukin-8 (IL-8), *monocyte chemotactic peptide* (MCP)-1 dan *reactive oxygen species* (ROS), melengkapi mekanisme seluler yang menghubungkan merokok dengan inflamasi pada PPOK. Neutrofil dan makrofag melepaskan berbagai proteinase yang merusak jaringan ikat parenkim paru yang menyebabkan emfisema dan menstimuli sekresi mukus. Peranan sel T sitotoksik (CD8) belum jelas, mungkin berperan dalam apoptosis dan destruksi sel epitel dinding alveoli melalui pelepasan TNF α .¹⁻⁸

Elastin merupakan komponen penting yang menjaga kestabilan integritas saluran nafas dan

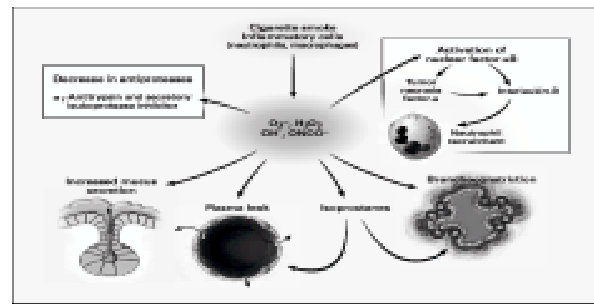
parenkim paru. Hipotesis elastase anti-elastase menyatakan keseimbangan *elastin degrading enzyme* dan inhibitorynya berperan menentukan terjadinya destruksi parenkim paru. *Neutrophil elastase* merupakan *serine protease* yang poten dan berhubungan dengan defisiensi $\alpha 1$ -antitripsin ($\alpha 1$ -AT), mempunyai 3 *serine protease* yaitu *cathepsin G*, *matrix metalloproteinase* (MMPs), dan *gelatinase B* (MMP-9). Pada *bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien emfisema didapatkan peningkatan konsentrasi MMP-1(kolagenase), MMP-9 dan MMPs yang dapat merangsang perpindahan makrofag pada parenkim paru dan jalan nafas. Inhibitor utama *serine protease* adalah $\alpha 1$ -AT dan *tissue inhibitor* MMP. Pada perokok yang menderita PPOK produksi antiprotease mungkin tidak cukup untuk menetralkan efek berbagai protease dan mungkin juga karena faktor genetik yang berperan dalam terganggunya fungsi dan produksi protein ini.^{4,8-13}



Gambar 1. Mekanisme inflamasi pada penyakit paru obstruktif kronik⁴

Beberapa studi mendapatkan adanya peningkatan stres oksidatif yang berperan penting pada PPOK melalui mekanisme aktivasi transkripsi *nuclear factor κB* (NFκB) dan *activator protein-1* (AP-1) yang menginduksi *neutrophilic inflammation* melalui peningkatan ekspresi IL-8, TNF- α dan MMP-9, serta merusak antiprotease seperti α -1 AT yang meningkatkan terjadinya inflamasi dan proses proteolitik.^{1,8}

Terjadinya proses inflamasi akan merusak matriks ekstraseluler, berakibat pada kematian sel dimana kemampuan memperbaiki dan memulihkan kerusakan tersebut tidak adekuat sehingga terjadilah hambatan jalan udara yang progresif dan ireversibel.²



Gambar 2. Stress oksidatif pada penyakit paru obstruktif kronik⁴

RASIONALISASI PENGGUNAAN AGONIS $\beta 2$ ADRENERGIK KERJA PANJANG

Bronkodilator dapat memperbaiki hambatan aliran udara pada penderita PPOK dengan cara merelaksasi otot polos saluran nafas. Agonis $\beta 2$ adrenergik mengakibatkan bronkodilatasi dengan cara merangsang reseptor $\beta 2$, mengaktifasi adenilat siklase pada otot polos saluran nafas, dengan akibat meningkatnya siklik adenosine monofosfat (cAMP) intraseluler.^{5,7} Kekurangan utama pada agonis $\beta 2$ adrenergik generasi pertama seperti salbutamol adalah durasi kerjanya pendek (4-6 jam), memerlukan pemberian obat beberapa kali sehari. Kebutuhan akan bronkodilator kerja panjang seiring dengan ditemukannya salmeterol dan formoterol.⁷ LABA ternyata menunjukkan efek seluler lain yang menguntungkan selain efek bronkodilatasi, misalnya pada transport mukosiliar dan sel-sel neutrofil.^{5,7}

LABA merupakan bronkodilator pilihan pertama pada PPOK. Aman untuk mengurangi hambatan udara,

menurunkan frekuensi dan beratnya keluhan dengan menurunkan *dynamic hyperinflation* dan memperbaiki kualitas hidup penderita. Preparat LABA yang tersedia saat ini adalah salmeterol dan formoterol. Salmeterol bekerja dengan cara berikatan secara spesifik pada reseptor β_2 adrenergik dalam jangka yang lama, mengakibatkan stimulasi berulang pada komponen aktifnya sehingga menimbulkan efek kerja yang panjang. Dengan sifatnya yang lipofilik, salmeterol dapat menembus membran fosfolipid dan selanjutnya berdifusi menuju reseptor β_2 adrenergik. Rantai samping salmeterol kemudian berikatan pada komponen reseptor β_2 adrenergik yang disebut *exosite*. Ikatan pada *exosite* mencegah terjadinya disosiasi molekul tersebut dari reseptor, mengakibatkan efek kerja jangka panjang yang tidak tergantung pada konsentrasi obat.^{7,14}

Formoterol dikembangkan dengan tujuan untuk meningkatkan afinitas obat terhadap reseptor β_2 adrenergik. Mekanisme pasti yang menerangkan efek kerja jangka panjangnya belum diketahui, diduga melibatkan interaksi obat dengan lapisan lipid ganda pada membran sel.⁷ Beberapa LABA dengan durasi kerja 24 jam dan dosis sesuai 1 kali sehari saat ini pada tahap akhir penelitian klinik, termasuk R,R-formoterol, suatu *enantiomer* aktif dari formoterol.¹⁵

EFEK SALMETEROL DIBANDINGKAM FORMOTEROL PADA PPOK

Tidak banyak penelitian yang membandingkan salmeterol dengan formoterol pada PPOK. Suatu *double-blind, randomized, crossover and placebo-controlled* oleh Gulfem Celik dkk.¹⁶ pada 22 pasien PPOK ringan-berat. Onset bronkodilator rata-rata absolut meningkat 0,20 L FEV₁ pada 10 menit setelah pemberian formoterol (12 μ g) secara signifikan lebih tinggi dibanding plasebo 0,04 L, sedangkan salmeterol 50 μ g (0,11L) tidak bermakna secara statistik. Pada 20 menit, baik formoterol (0,25 L) dan salmeterol (0,20 L) secara signifikan

meningkatkan FEV₁ dibandingkan data dasar dan plasebo (0,04L). Durasi kerja obat 12 jam baik formoterol maupun salmeterol secara signifikan lebih tinggi dibandingkan plasebo.

Cazola dkk.¹⁷ membandingkan salmeterol dengan formoterol dan plasebo pada 12 pasien PPOK, mendapatkan kedua obat secara signifikan menunjukkan perbaikan pada hasil spirometri dibandingkan plasebo. Formoterol mencapai puncak bronkodilator lebih awal (1 jam) dibandingkan salmeterol (2 jam). Salmeterol 50 μ g mencapai puncak rata-rata bronkodilator serupa dengan salmeterol 12 μ g dan 24 μ g. Didapatkan kecenderungan salmeterol menunjukkan durasi lebih panjang.

EFEK LABA PADA OTOT POLOS

Efek bronkodilator

Tujuan terapi bronkodilator pada penderita PPOK adalah untuk mengatasi obstruksi saluran nafas yang masih reversibel. Baik salmeterol maupun formoterol dalam dosis yang direkomendasikan (masing-masing 50 μ g dan 24 μ g, 2 kali sehari) terbukti efektif untuk mengatasi obstruksi saluran nafas penderita PPOK.⁷

Suatu *randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group study* oleh Stephen I, dkk.¹⁸ pada 405 pasien PPOK mendapatkan salmeterol adalah bronkodilator yang efektif secara konsisten lebih dari 12 minggu penelitian, termasuk mereka yang tidak responsif terhadap albuterol.

Suatu *multicentre, double blind, randomized, parallel-group, study* oleh Ronald Dahl, dkk.¹⁹ yang membandingkan formoterol dan ipratropium inhalasi pada 780 pasien PPOK. Pasien diacak menerima formoterol 12 atau 24 μ g dua kali sehari, ipratropium 40 μ g empat kali sehari atau plasebo selama 12 minggu. Kedua dosis formoterol dan ipratropium secara signifikan meningkatkan *area under curve* untuk FEV₁ dibandingkan plasebo ($p < 0,001$). Kedua dosis

formoterol juga secara signifikan lebih superior terhadap ipratropium ($p < 0,025$).

Efek pada proliferasi otot polos saluran nafas

Pada penelitian *in vitro*, albuterol (SABA) dapat menghambat proliferasi sel-sel otot polos saluran nafas yang diinduksi oleh beberapa mitogen misalnya trombin. Efek tersebut dicapai melalui peningkatan kadar cAMP. Salmeterol dan formoterol bekerja melalui reseptor yang sama, karenanya secara teoritis diharapkan memiliki efektivitas yang sama dengan SABA. Salmeterol terbukti mampu menghambat sintesis DNA sel otot polos saluran nafas manusia yang diinduksi oleh trombin melalui hambatan pada protein *cyclin D₁*.²⁰ Melalui hambatan pada proliferasi otot polos, LABA berpotensi mencegah remodeling saluran nafas pada penderita PPOK. Selain itu terdapat pula indikasi bahwa salmeterol mampu mengurangi laju angiogenesis yang juga merupakan bagian dari proses remodeling.⁷

Efek pada fungsi otot-otot pernafasan

Salmeterol dapat mempengaruhi kekuatan kontraksi otot diafragma dan otot-otot interkostalis pada binatang coba. Baik albuterol maupun salmeterol dapat mengurangi penurunan fungsi diafragma pada model tikus, dimana salmeterol menunjukkan efek kerja yang lebih lama dibandingkan albuterol. Pada anjing, salmeterol dosis tinggi dapat meningkatkan depolarisasi otot interkostal, diafragma serta transversus abdominalis, dengan demikian mampu meningkatkan kontraksi otot-otot pernafasan serta ventilasi. Efek serupa juga telah dicoba pada manusia,^{7,20} namun relevansinya secara klinis masih memerlukan penelitian lebih lanjut karena konsentrasi obat pada jaringan sasaran yang diperoleh melalui LABA inhalasi mungkin tidak terlalu tinggi.

EFEK LABA TERHADAP SEL-SEL NETROFIL

Cairan BAL penderita PPOK mengandung

banyak sel netrofil dan berkorelasi dengan konsentrasi IL-8 atau LTB₄ yang merupakan kemoatraktan netrofil. Demikian pula petanda aktivitas netrofil seperti mieloperoksidase dan elastase. LABA terbukti mampu mempengaruhi jumlah, aktivitas dan fungsi sel-sel netrofil, dengan demikian mampu mengurangi derajat keparahan serta obstruksi pada penderita PPOK.⁷

Efek pada adhesi netrofil

Adhesi netrofil pada sel endotel diperlemah oleh obat-obatan yang dapat meningkatkan cAMP. Peningkatan cAMP selanjutnya akan menghambat ekspresi Mac-1 (molekul adhesi) pada permukaan sel netrofil. Salmeterol terbukti meningkatkan kadar cAMP netrofil manusia secara *concentration-dependent*. Pada binatang coba, salmeterol maupun formoterol dapat menghambat adhesi sel netrofil pada endotel vaskuler. Walaupun demikian relevansinya secara klinis pada penderita PPOK masih memerlukan penelitian lebih lanjut.⁷

Efek pada akumulasi netrofil

Pada penelitian yang melibatkan penderita asma sedang, pemberian salmeterol (50 µg 2 kali selama 6 minggu) secara bermakna menurunkan jumlah netrofil pada biopsi bronchial, diikuti oleh penurunan bermakna kadar *E-selectin serum*, serta kadar mieloperoksidase dan lipokalin pada cairan BAL. LABA apakah mampu menunjukkan efek serupa pada penderita PPOK, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.⁷

Efek pada pelepasan mediator netrofil

Salmeterol dengan konsentrasi 0,001 µM sampai 0,1 µM mampu menghambat pelepasan IL-8 oleh otot polos saluran nafas manusia *in vitro*. Dengan konsentrasi 0,1 µM sampai 10 µM, obat ini mampu menurunkan aktivitas metabolisme oksidatif sel netrofil, dan menghambat produksi ROS yang dipicu oleh *N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP). Efek tersebut

tidak dimiliki oleh albuterol. Salmeterol juga mampu menghambat produksi oksidan oleh netrofil aktif yang dipicu oleh fMLP, mengurangi aliran kalsium kedalam sel, mengurangi aktivitas fosfolipase A₂ dan sintesis *platelet activating factor* (PAF). Efek tersebut sangat penting karena PAF terkait dengan disfungsi silia, sitotoksitas dan gangguan bersihan mukosiliar.²¹ Pada percobaan manusia formoterol mampu menghambat produksi oksidan oleh netrofil. Sedangkan percobaan pada mencit formoterol menunjukkan hambatan produksi anion superoksida dan hidrogen peroksida oleh eosinofil.²² Dengan demikian LABA berpotensi untuk menurunkan aktivitas netrofil pada penderita PPOK.

EFEK LABA TERHADAP EPITEL SALURAN NAFAS

Efek perlindungan epitel

Walaupun epitel saluran nafas penderita PPOK pada umumnya intak, namun disfungsi epitel ikut berperan pada perjalanan penyakit. Adanya bakteri pada epitel saluran nafas akan memicu pengerahan sel-sel radang melalui pelepasan mediator-mediator kemotaksis maupun aktivasi sistem komplemen. Selanjutnya sel-sel radang akan mengeluarkan oksidan, protease, peptida toksik (misalnya defensin) yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan epitel saluran nafas. LABA dapat memberikan perlindungan terhadap epitel saluran nafas dari invasi mikroorganisme. Preinkubasi epitel konka nasi dengan salmeterol dapat mengurangi kerusakan epitel yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* dan *H. influenza*. Efek ini mungkin dicapai melalui peningkatan cAMP intraseluler.²³ Berkurangnya kerusakan epitel dapat dilihat berupa berkurangnya kerusakan pada *tight junction*, pengelupasan epitel dan paparan serat-serat kolagen serta membran basalis, dipertahankannya jumlah sel-sel yang bersilia maupun yang tidak bersilia. Akibatnya terjadi penurunan jumlah bakteri yang dapat menempel pada mukosa saluran

nafas. Salmeterol juga mampu mencegah kerusakan ultrastruktur epitel saluran nafas akibat toksin yang diproduksi oleh *P. aeruginosa* seperti *pyocyanin* dan *elastase*.²³

Penelitian serupa dengan formoterol belum pernah dipublikasikan, namun bila konsentrasi obat cukup tinggi untuk meningkatkan kadar cAMP dalam kurun waktu yang lama, maka sangat mungkin formoterol juga akan menunjukkan efek yang serupa. Jika LABA dapat menurunkan kolonisasi bakteri maka obat ini akan mengurangi kecenderungan penderita pada eksaserbasi akut oleh bakteri. Sebuah meta-analisis telah membuktikan bahwa insiden infeksi saluran nafas pada penderita PPOK yang mendapat salmeterol secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan yang mendapatkan plasebo ($p < 0,005$).²⁴

Efek pada frekuensi getar silia

Stimulasi reseptor β_2 adrenergik sel epitel oleh LABA dapat meningkatkan frekuensi getar silia dan memperbaiki transport mukosiliar. Salmeterol mampu meningkatkan frekuensi getar silia pada konsentrasi yang jauh lebih rendah (1:100) dibanding albuterol, dan efek tersebut bertahan hingga 15 jam bahkan sampai >24 jam.²⁵ Pada konsentrasi yang lebih rendah, walaupun tidak punya efek langsung terhadap getaran silia, salmeterol tetap mampu mencegah penurunan frekuensi getar silia yang disebabkan oleh *pyocyanin P. aeruginosa*.²⁶

Efek terhadap produksi dan bersihan mukus

Pada saat eksaserbasi, saluran nafas penderita PPOK dapat tersumbat oleh mukus akibat produksi yang berlebihan dan gangguan pada bersihan mukosiliar. Salmeterol dapat meningkatkan transport mukosiliar sebesar 37,6% hingga 60,5% dibandingkan dengan plasebo.²⁷ Demikian pula formoterol yang mampu meningkatkan bersihan mukosiliar sebesar 46% dibandingkan plasebo.²⁸

EFEKTIVITAS KLINIS TERAPI LABA PADA PENDERITA PPOK

Perbaikan faal paru

Baik salmeterol maupun formoterol terbukti mampu memperbaiki faal paru dan mempertahankannya selama > 12 jam.²⁹⁻³¹ Pada pemakaian jangka panjang, salmeterol secara bermakna dapat meningkatkan FEV1 pagi hari (sebelum dosis obat diberikan) dibandingkan plasebo.²⁹ Kombinasi formoterol 2 kali sehari dan ipratropium 4 kali sehari menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan kombinasi salbutamol dan ipratropium.³² Beberapa penelitian menunjukkan penurunan efektivitas salmeterol secara bertahap setelah pemakaian jangka panjang (takipilaksis). Sejauh ini belum ada penelitian yang menunjukkan takipilaksis pada pemakaian formoterol.⁷

Perbaikan gejala sesak nafas

Sesak nafas merupakan salah satu gejala penting pada PPOK. Pada umumnya sesak nafas diukur menggunakan *transition dyspnea index* (TDI). TDI merupakan skor yang tervalidasi, terdiri dari 3 skala komponen. Perubahan skor fokal TDI sebesar 1 unit dianggap secara klinis bermakna.⁷

Salmeterol tidak dapat memperbaiki skor fokal TDI dibandingkan dengan teofilin. Dibandingkan dengan plasebo salmeterol juga tidak menunjukkan manfaat yang konsisten.³⁰ Formoterol dengan dosis 24 µg, 2 kali sehari selama 3 bulan dapat meningkatkan skor fokal TDI dibandingkan plasebo, namun efek ini tidak tampak bila dosis yang digunakan hanya 12 µg, 2 kali sehari.⁷

Perbaikan toleransi terhadap aktivitas fisik

Sedikit sekali penelitian berskala besar yang mengukur efek LABA terhadap toleransi aktivitas fisik pada penderita PPOK. Penelitian-penelitian yang ada umumnya tidak menunjukkan hasil yang menggembarakan. Formoterol tidak lebih baik dari plasebo dalam

meningkatkan jarak tempuh penderita berjalan kaki,³³ sedangkan salmeterol tidak mampu meningkatkan jarak tempuh penderita dalam tes jalan kaki selama 6 menit.³⁰

Pencegahan kekambuhan

Formoterol dosis 24 µg (tidak pada dosis yang lebih rendah) mampu mengurangi jumlah hari kekambuhan dibandingkan plasebo dan teofilin, namun tidak lebih baik bila dibandingkan dengan ipratropium.³¹ Salmeterol secara tunggal tidak menunjukkan penurunan kekambuhan bila dibandingkan dengan teofilin atau plasebo. Penurunan yang bermakna baru tampak bila obat ini dikombinasi dengan ipratropium.^{30,32}

Perbaikan kualitas hidup

Alat ukur yang dapat dipakai untuk menentukan kualitas hidup penderita PPOK adalah *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), dan *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*. Berbeda dengan tiotropium, salmeterol tidak menunjukkan perbaikan SGRQ dibandingkan plasebo. Lebih banyak penderita yang merasakan perbaikan bermakna skor SGRQ dengan tiotropium vs plasebo dibandingkan dengan salmeterol vs plasebo.³⁴ Terapi formoterol selama 12 minggu menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan plasebo atau ipratropium, namun pada penelitian selama 12 bulan hasil yang dicapai tidak lebih baik dibandingkan plasebo atau teofilin.³¹

Efek LABA pada kardiovaskuler

Disamping keuntungan klinisnya, β_2 adrenergik berpotensi menimbulkan efek samping pada kardiovaskular yaitu: takikardi, aritmia, memberatnya iskemi miokard, bahkan hipotensi atau hipertensi tergantung dari besarnya dosis obat dan efeknya terhadap curah jantung atau tahanan pembuluh darah perifer.³⁵ Keraguan tentang keamanan penggunaan agonis β_2 adrenergik pada penderita PPOK mulai muncul setelah adanya penelitian-penelitian *case control* yang

melaporkan adanya peningkatan risiko infark miokard, gagal jantung kongestif, henti jantung dan kematian mendadak akibat penyakit jantung (OR :1,3 hingga 3,4).^{36,37}

Beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan fenomena tersebut adalah peningkatan denyut jantung dan penurunan kadar kalium dalam darah. Sistem β adrenergik meliputi reseptor β_1 dan β_2 yang dapat ditemukan dengan konsentrasi berbeda pada jantung dan paru serta beberapa jaringan perifer di seluruh tubuh. Reseptor β_1 dan β_2 didapatkan pada jantung dengan perbandingan 3:1. Reseptor β_2 juga didapatkan pada ujung-ujung saraf adrenergik yang menginervasi jantung. Rangsangan pada reseptor tersebut akan menyebabkan peningkatan denyut jantung dan kebutuhan oksigen miokard. Rangsangan β_2 adrenergik juga akan menyebabkan masuknya kalium ke dalam sel-sel otot skelet dengan akibat timbulnya hipokalemia.³⁸ Penurunan kadar kalium akan bertambah bila penderita juga mendapat terapi kortikosteroid dan diuretika. Efeknya terhadap jantung makin berat akibat adanya hipoksemia.³⁶

Hasil *meta-analysis* terhadap 33 penelitian tentang agonis β_2 dosis tunggal dan pemakaian jangka panjang menunjukkan bahwa dosis tunggal agonis β_2 meningkatkan frekuensi jantung sebesar 9,12 denyut permenit dan menurunkan kadar kalium sebesar 0,36 mmol/L dibandingkan dengan plasebo. Penggunaan agonis β_2 hingga 1 tahun akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular sebesar 2,54 kali dibandingkan dengan plasebo.³⁸ Sayangnya penelitian ini juga melibatkan penderita asma dan mencakup berbagai macam agonis β_2 termasuk yang memiliki jangka kerja pendek maupun selektif parsial. Efek samping agonis β_2 adrenergik pada kelompok risiko tinggi yaitu penderita PPOK yang memiliki kelainan jantung (aritmia, disfungsi sistolik ventrikel kiri) pernah diteliti. Cazzola, dkk.³⁹ tidak menyingkirkan adanya efek samping kardiovaskular pada 12 orang penderita yang ditelitinya dan

mendapatkan bahwa salmeterol 50 μ g dosis tunggal dan formeterol 12 μ g dosis tunggal relatif lebih aman dibandingkan formeterol 24 μ g dosis tunggal. Efektivitas bronkodilatasi salmeterol 50 μ g lebih baik dibandingkan formeterol 12 μ g.

RINGKASAN

GOLD merekomendasikan pendekatan tahap demi tahap tatalaksana PPOK, dimana bronkodilator merupakan salah satu modalitas terapi utama. LABA (formoterol dan salmeterol) merupakan bronkodilator yang memiliki efek pleotropik, tidak hanya terhadap otot polos saluran nafas, tetapi juga pada transport mukosiliar dan sel-sel netrofil. Keduanya terbukti efektif memperbaiki faal paru, mengurangi gejala sesak nafas, mengurangi kekambuhan dan memperbaiki kualitas hidup penderita PPOK. Salmeterol dan formoterol menunjukkan efek bronkodilator yang sebanding, lebih dari 12 jam pada penderita PPOK. LABA melalui rangsangan pada reseptor β_2 adrenergik dapat meningkatkan denyut jantung, meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan menurunkan kadar kalium darah yang dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi dan kematian akibat kardiovaskular.

DAFTAR RUJUKAN

1. Buist AS, Anzueto A, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006; 1-68
2. Siafakas NM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society 2006;11:1-6.
3. Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1st ed. Massachusetts: Blackwell; 2007.p.1-35.

4. Donald P, Tashkin, Christopher BC. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004;125:249-59.
5. Barnes PJ. Theophylline: new perspective of an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
6. Jonhson M, Rennard S. Alternative mechanism for long-acting β_2 adrenergic agonist in COPD. *Chest* 2001;120:258-70.
7. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Ongo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2005.p.1547-54.
8. Hill A, Gompertz S, Stockley RA. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:970-7.
9. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:549-52.
10. Richard EK, Russell, Sarah V, et al. Realease and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with cronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:602-9.
11. Steven D, Shapiro and Robert M. Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;29:1100-2.
12. Cazzola M, Dahl R. Ihalated combination therapy with long-acting β_2 agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004;126:220-37.
13. Buhl R, Farmer SG. Future direction in the pharmacologic therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:83-93.
14. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, plasebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999;66:434-9.
15. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respiratory Medicine* 1995;89:357-62.
16. Stephen I, Rennard, Anderson W, et al. Use of long-acting β_2 adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
17. Dahl R, Louis APM, Greefhorst, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
18. Easton P, Yokoba M, Hawes H, et al. Salbutamol effects on parasternal muscle activity and ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A117.
19. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in the bronchial lavage of patients with COPD. *Eur Pespri J* 1998;12:380-6.
20. Klettke U, Luck W, Wahn U, et al. Platelet activating factor inhibits cilliary beat frequency of human bronchial epithelial cells. *Allergic asthma proc* 1999;20:115-8.
21. Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, et al. Effect of salmoteraol on Haemophilus influenza infection on respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J* 1998;11:86-90.
22. James MH, Johnson M. Efect of salmeterol on respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996;23:264S.
23. Rusznack C, Sapford RJ, Devalia JL, et al. Influence of albuterol and salmeterol on cliary beat

- frequency of cultured human bronchial epithelial cells. *Thorax* 1991;46: 792P.
24. Kanthakumar K, Cundell DR, Johnson M, et al. effect of salmeterol on human nasal epithelial cell ciliary beating: inhibition of the ciliotoxin pyocyanin. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 493-8.
 25. Chambers CB, Corrigan BW, Newhouse MT. Salmeterol speed mucociliary transport in healthy subjects [abstract]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;159:A636.
 26. Melloni B, Germouty J. The influence of a new β_2 agonist: formoterol on mucociliary function. *Rev Mal Respir* 1992;9:503-7.
 27. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-63.
 28. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
 29. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
 30. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In Patient with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropim: a 3 week randomized double-blind, within patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347-56.
 31. Aalbers R, Ayes J, Baker Y, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936-43.
 32. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes in a 6-month placebo controlled trial of once-daily tiotropin compared with twice-daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
 33. Aalbers R, Ayes J, Baker Y, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936-43.
 34. Au DH, Curtis JR, Mc Donell MB, et al. Association between inhaled beta-agonist and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002;121:846-51.
 35. Lemaitre RN, Siscovick DS, Psaty BM, et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonist and primary cardiac arrest. *Am J Med* 2002;113:711-6.
 36. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a β_2 – receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation* 1999;99:2402-7.
 37. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD; a meta analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
 38. Ferguson GT, Brentano CF, Fischer T, et al. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817-24.
 39. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114:411-5.