

REVIEW ARTIKEL: TERAPI OBAT KOMBINASI ASMA BRONKIAL PADA PASIEN DEWASA

Aghnia Hazrina*, Imam Adi Wicaksono

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

aghnia21001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 27/06/2023, diterima 29/07/2023

ABSTRAK

Asma bronkial merupakan penyakit inflamasi kronik pada saluran pernapasan yang menyebabkan hiperaktivitas yang ditandai dengan adanya peradangan bronkial kronis. Agen anti-inflamasi utama yang digunakan untuk pengobatan asma bronkial adalah *Inhaled Corticosteroid* (ICS), stabilisator sel mast, dan penghambat autakoid. Saat ini, kortikosteroid merupakan agen paling efektif untuk pengobatan asma bronkial. Namun, penggunaan kortikosteroid secara sistemik terbatas karena kemungkinan efek sampingnya. Oleh karena itu, penggunaan ICS pada umumnya dikombinasikan dengan *Long Acting Beta Agonis* (LABA). Berbagai uji klinis telah menunjukkan sinergi antara terapi LABA dan ICS yang menghasilkan kontrol gejala yang efektif dalam pencegahan eksaserbasi asma. Ketika LABA dan ICS dikombinasikan, ada kemungkinan bagi varian gen seperti Arg16 atau Gly16 yang dimiliki oleh pasien untuk mengakibatkan efek yang tidak diinginkan. Namun, reaksi yang merugikan seperti efek samping yang mengancam jiwa jarang terjadi sehingga kehadiran varian gen tertentu hanya menjadi penyebab reaksi yang merugikan. Agar dapat secepatnya sampai pada era pengobatan yang dipersonalisasi untuk pengobatan asma, penting untuk meningkatkan kemampuan menganalisis data genetik untuk mendeteksi dan mereplikasi hubungan dengan respons terapeutik dalam kohort uji klinis besar menggunakan kombinasi dari studi desain, metode analitik, dan studi fungsional *in vitro*. *Review* ini dibuat dengan tujuan menganalisis hasil terapi obat kombinasi asma bronkial pada pasien dewasa beserta memahami varian gen yang dapat menyebabkan efek samping pada pasien tertentu.

Kata kunci: Asma bronkial, Terapi kombinasi, ICS, LABA

ABSTRACT

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract that causes hyperactivity characterized by chronic bronchial inflammation. The main anti-inflammatory agents used for the treatment of bronchial asthma are Inhaled Corticosteroids (ICS), mast cell stabilizers, and autacoid inhibitors. Currently, corticosteroids are the most effective agents for the treatment of bronchial asthma. However, systemic use of corticosteroids is limited because of their possible side effects. Therefore, the use of ICS is generally combined with Long Acting Beta Agonists (LABA). Various clinical trials have demonstrated the synergy between LABA therapy and ICS resulting in effective symptom control in the prevention of asthma exacerbations. Through the combination of LABA and ICS, it is possible for gene variants such as Arg16 or Gly16 to cause a patient unwanted effects. However, so far life-threatening side effects tend to be rare which leads us to believe that the presence of a specific gene variant is only the cause of adverse reactions. In order to arrive at the era of personalized medicine for the treatment of asthma, it is important to increase the ability to analyze genetic data to detect and replicate associations with therapeutic response in large clinical trial cohorts using a combination of study design, analytical methods, and in vitro functional studies. This review was created with the aim of analyzing the results of combination drug therapy for bronchial asthma in adult patients along with understanding the gene variants that may cause unwanted side effects on certain patients.

Keywords: Characteristics, Powders, Microcrystalline Cellulose, Ramie.

PENDAHULUAN

Asma bronkial merupakan penyakit inflamasi (peradangan) kronik saluran napas yang menyebabkan hiperaktivitas yang ditandai dengan adanya peradangan bronkial kronis dengan intensitas yang dapat bervariasi dan disertai gejala episodik berulang seperti batuk, mengi, sesak nafas, dan, rasa berat di dada terutama pada malam atau dini hari akibat penyumbatan saluran napas (Dipiro et al., 2011). Faktor resiko asma termasuk faktor genetik, lingkungan, dan inang (Burke et al., 2013).

Farmakogenetik merupakan cabang ilmu yang mendalami variabilitas respon terhadap obat akibat variasi genetik. Pada studi ini dilakukan pengamatan dengan mengamati perbedaan respon antara subjek individu dan perkembangan pasien selama terapi. Sesuai dengan namanya, pengamatan tersebut difokuskan pada perbedaan genetik pada tingkat populasi (Wirasuta et al., 2013). Variasi gen menentukan jenis mekanisme respon obat yang meliputi, mekanisme farmakodinamik yang dihasilkan dari aktivasi jalur reseptor dan mekanisme farmakokinetik yang menentukan metabolisme obat (Miller & Ortega, 2013).

Variabilitas dalam respon terapeutik dapat terjadi akibat interaksi beberapa gen dari jalur biologis yang berbeda atau bahkan dapat merupakan akibat dari berbagai pengaruh lingkungan (Lemanske et al., 2010; Wechsler et al., 2011).

Informasi tentang sejarah demografis spesies kita dapat dievaluasi melalui distribusi varian gen yang terletak di seluruh genom manusia. *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) adalah bentuk variasi gen yang paling umum terdapat pada genom manusia dan dapat bertindak sebagai *heritable landmark* untuk keragaman genetik dan struktur populasi (Marth et al., 2013). Selama

400 generasi terakhir, populasi manusia telah mengalami peningkatan pertumbuhan setidaknya 3 kali dari jumlah sebelumnya (Roberts, 2011). Cepatnya pertumbuhan ini mengakibatkan keberangkatan dari *population genetic equilibrium* yang telah menyebabkan bertambahnya variasi gen langka karena mutasi yang terjadi baru-baru ini (Keinan & Clark, 2012).

Review ini membahas farmakogenetik asma bronkial pada pasien dewasa untuk mengetahui pengaruh ICS dan LABA terhadap pasien dengan gen berbeda demi meningkatkan kesadaran terhadap pentingnya pendekatan farmakologis yang dipersonalisasi untuk terapi kombinasi.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan *review* jurnal ini adalah studi literatur. Penelusuran literatur dilakukan secara online melalui portal jurnal seperti *Elsevier*, *ScienceDirect*, *PubMed*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci *combination drugs, bronchial asthma, pathogenesis of asthma*.

Kriteria inklusi pada *review* jurnal ini merupakan jurnal internasional yang membahas pengobatan ICS/LABA, SABA atau asma bronkial dan terapinya. Sementara kriteria eksklusinya meliputi jurnal, artikel, studi uji klinis, dan studi yang tidak relevan (seperti studi generik, efektivitas mekanisme inhaler, pengobatan ICS saja, atau studi simulasi) yang tidak mengandung hasil analisis yang jelas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Asma merupakan kondisi dimana saluran napas mengalami peradangan akut yang reversibel dan pada umumnya terjadi setelah terpapar pemicunya. Prosesnya dimulai pada saat seseorang menghirup iritan atau alergen seperti debu, serbuk sari atau berada pada lingkungan dingin. Hal tersebut kemudian menyebabkan

peradangan pada saluran pernapasan dan peningkatan produksi lendir. Resistensi saluran pernapasan kemudian mengalami peningkatan yang dapat dilihat pada saat ekspirasi (Southworth et al., 2019).

Patofisiologi & Patogenesis

Pada proses inflamasi asma bronkial, sel-sel yang berperan antara lain merupakan sel eosinofil, sel mast, sel neutrofil, dan limfosit T. Pada pasien asma, respons inflamasi tipe cepat dan lambat bervariasi antar individu. Degranulasi sel mast pada saluran pernapasan merupakan respons tipe cepat karena dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi dan berbagai metabolit lainnya, ia secara langsung memicu hiperresponsif otot polos sehingga menyebabkan terjadinya obstruksi dalam rentang waktu 15-30 menit yang akan menghilang setelah 2-3 jam. Salah satu bentuk respons asma ditandai dengan terjadinya bronkokonstriksi yang pada umumnya terjadi 3-4 jam setelah menginhaleasi alergen, hal ini dapat berlangsung selama 24 jam. Diketahui juga bahwa sebagian besar pasien asma menunjukkan gejala atopik dan sebagian kecil tidak (Murray et al., 2016; Lambrecht & Hammad, 2015).

Meningkatnya sel-sel inflamasi seperti sel eosinofil, sel mast dan limfosit yang diketahui berhubungan dengan respon tipe lambat akan menyebabkan terlepasnya mediator-mediator seperti leukotrien, prostaglandin, dst. Respon tipe lambat dari sitokin-sitokin yang terlibat dalam hal ini akan menyebabkan efek lokal dan sistemik berupa aktivasi dan pengerahan sel-sel inflamasi lain ke saluran pernapasan (Lambrecht & Hammad, 2015).

Pada asma, diketahui bahwa keterbatasan aliran udara bersifat *recurrent* dan disebabkan oleh perubahan-perubahan yang dialami dalam jalur pernapasan yang mencakup:

1. Bronkokonstriksi

Gejala klinis asma seperti penyempitan saluran napas yang mengakibatkan terdapatnya gangguan pada aliran udara merupakan akibat dari kejadian fisiologis ini. Pada asma eksaserbasi akut, penyempitan saluran pernapasan merupakan bentuk respons setelah terpapar oleh stimulus seperti alergen atau iritan karena bronkokonstriksi terjadi dengan cepat. Alergen dapat menginduksi bronkokonstriksi akut. Ia merupakan hasil yang diperoleh dari *IgE-dependent release of mediators* dari sel mast, yang meliputi histamin, tryptase, leukotrien, dan prostaglandin yang diketahui dapat mengakibatkan kontraksi otot polos saluran napas secara langsung (NHLBI, 2007).

2. Edema Jalan Napas

Edema, inflamasi, hipersekresi mukus, dan pembentukan mucus plug merupakan faktor-faktor yang dapat semakin membatasi aliran udara. Hal-hal tersebut akan muncul ketika asma menjadi lebih persisten dan inflamasinya menjadi lebih progresif. Perubahan struktural seperti hipertrofi dan hiperplasia otot polos saluran pernapasan dapat terjadi juga (NHLBI, 2007).

3. Airway Hyperresponsiveness

Inflamasi, dysfunctional neuroregulation, dan perubahan struktur pada saluran pernapasan merupakan mekanisme yang dapat mempengaruhi *airway hyperresponsiveness*. Namun karena inflamasi merupakan faktor utama dalam menentukan tingkat *airway hyperresponsiveness*, diketahui bahwa dengan mengobati inflamasi juga akan mengurangi *airway hyperresponsiveness* dan memperbaiki tingkat kontrol asma (NHLBI, 2007).

4. Airway Remodelling

Pada beberapa penderita asma, keterbatasan aliran udara dapat bersifat *partially reversible*. *Airway remodeling* dapat terjadi di saluran napas namun membutuhkan banyak sel yang sudah

teraktivasi agar dapat menghasilkan perubahan permanen dalam jalur pernapasan. Hal tersebut dapat menjadi penyebab di balik pasien yang kurang responsif terhadap terapi karena *airway remodeling* akan meningkatkan obstruksi aliran udara dan *airway hyperresponsiveness*. Diketahui juga bahwa dengan terapi yang ada, hilangnya fungsi paru secara progresif tidak dapat dicegah sepenuhnya (NHLBI, 2007).

Pada pasien asma bronkial biopsinya akan menunjukkan gambar berupa infiltrasi eosinofil, sel mast, dan sel T yang teraktivasi. Penebalan membran sub-basal, fibrosis sub-epitel, hiperplasia dan hipertrofi otot polos saluran pernapasan, proliferasi dan dilatasi pembuluh darah, serta hiperplasia dan hipersekresi kelenjar mukus merupakan perubahan-perubahan struktural khas (NHLBI, 2007). Perubahan tersebut menunjukkan bahwa epithelium mengalami kerusakan kronis dan tidak mengalami proses perbaikan yang baik. Hal tersebut terutama terlihat pada pasien asma berat karena dengan adanya perubahan dalam saluran pernapasan aliran udara akan terbatas bagi penderita asma (Yudhawati & Krisdanti, 2017).

Jika tidak diobati secepatnya, asma dapat menjadi lebih sulit diobati karena produksi lendir mampu mencegah obat yang dihirup

untuk mencapai mukosa. Peradangan juga dapat menjadi lebih berbahaya seiring berjalannya waktu. Masalah ini dapat diselesaikan dengan memberi penderita agonis beta-2 (seperti salbutamol, salmeterol, albuterol) dan membantu kerjanya dengan memberikan antagonis reseptor muskarinik (seperti ipratropium bromide) yang berfungsi untuk mengurangi peradangan dan mengendurkan otot-otot bronkial, serta mengurangi produksi lendir (Southworth et al., 2019).

Terapi Kombinasi

Obat-obatan untuk asma bronkial diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu reliever (memberikan bantuan simptomatik dari pembatasan aliran udara oleh serangan asma) dan controller (menekan peradangan pada saluran pernapasan). Strategi dasar pengobatan pada asma bronkial adalah menggabungkan penggunaan dua jenis obat demi meringankan gejala yang dialami penderita (Anselmo, 2011).

Sejauh ini, studi farmakogenetik asma pada umumnya berfokus pada peran variasi gen sebagai penentu untuk terapi respons terhadap tiga kelas obat, yaitu reseptor beta 2-adrenergik agonis (beta agonis), glukokortikoid, dan *leukotriene*

Tabel 1. Klasifikasi Obat Anti Asma

Klasifikasi	Contoh Obat
<i>Controller</i>	1. Imunomodulator (Suplatast)
a) Diminum setiap hari dalam jangka panjang,	2. Agen anti-inflamasi
b) Obat profilaksis dan pencegahan	(1) Kortikosteroid inhalasi (beclomethasone, budesonide) (2) Penghambat leukotrien (pranlukast, montelukast) (3) Penghambat tromboksan A2 (ramatroban, ozagrel) (4) Penstabil sel mast (tranilast, kromoglikat)
<i>Reliever</i>	
a) Diambil sesuai permintaan	1 Agonis β_2 kerja pendek (procaterol, salbutamol)
b) Bantuan cepat untuk gejala yang parah	2 Kortikosteroid sistemik (prednisolon, hidrokortison) 3 Antikolinergik (ipratropium) 4 Metilxantin (teofilin)

modifiers. Karena studi farmakogenetik mengenai *leukotriene modifiers* yang telah dipublikasi masih terhitung sedikit, maka pada review ini akan fokus pada beta 2-adrenergik agonis (beta agonis), dan terapi yang paling banyak dipelajari serta telah diketahui efektifitasnya, yaitu terapi kombinasi *Long Acting Beta Agonis (LABA)* dan *Inhaled Corticosteroid (ICS)* (Lemanske et al., 2010).

SABA (*Short-acting* β_2 agonis) adalah obat yang paling efektif untuk mengobati bronkospasme pada eksaserbasi asma akut dan dapat digunakan juga untuk mencegah asma yang terinduksi oleh olahraga. SABA dapat diberikan melalui inhalasi, oral, maupun parenteral. Namun, karena kerja obat yang relatif cepat dan sedikitnya efek samping yang timbul, pemberian melalui inhalasi lebih dianjurkan. Mekanisme kerja SABA sama dengan obat agonis β_2 lainnya dimana ia membantu merelaksasi jalur pernafasan, meningkatkan pembersihan mukosiliar, menurunkan permeabilitas vaskular, dan memodulasi pelepasan mediator dari sel mast dan eosinofil (Kasrin et al., 2022).

ICS (*Inhaled Corticosteroid*) merupakan obat komplemen pada pengobatan asma karena sifatnya yang mengurangi hiperreaktivitas otot polos saluran pernafasan. Pada umumnya ia digunakan bersamaan dengan LABA (Penggunaan *Long Acting* β_2 Agonist) sebagai terapi adjuvant awal untuk pasien asma yang sudah menggunakan ICS secara teratur namun penyakitnya tidak kunjung membaik. Agonis β_2 memainkan peran penting dalam pengobatan obstruksi jalan napas sehingga terapi kombinasi LABA-ICS ini menjadi landasan dalam perawatan penyakit asma (Billington et al., 2016; (Harvey dan Champe, 2016; Reilev et al., 2018). Beta agonis memungkinkan relaksasi otot polos saluran napas oleh aktivasi jalur reseptor berpasangan G-protein melalui adenilat siklase tipe 9. Studi

farmakogenetik gen kandidat yang memiliki kaitan dengan jalur reseptor beta 2-adrenergik dan *Genome-Wide Association Study (GWAS)* baru-baru ini telah berusaha untuk mengidentifikasi varian gen yang menentukan respon terhadap agonis beta inhalasi (Miller & Ortega, 2013).

Sejauh ini, penelitian pada jalur reseptor beta 2-adrenergik fokus terhadap pengkodean gen untuk reseptor beta 2-adrenergik. ADRB2 adalah gen tanpa intron dengan hampir 49 polimorfisme genetik tervalidasi pada pengidap asma (Hawkins et al., 2016). Polimorfisme ADRB2 yang paling banyak dipelajari adalah varian pengkodean umum yang mengkode glisin atau arginin yang berada pada posisi asam amino ke-16, yaitu Gly16Arg. Di dalam prosedur pengujian secara *in vitro*, varian Gly16 menghasilkan peningkatan reseptor *downregulation* dalam menanggapi agonis beta, dibandingkan dengan Alel Arg16 (Hawkins et al., 2016; Ortega et al., 2017).

Pada dua studi farmakogenetik yang sebelumnya sudah pernah dilakukan, anak-anak penderita asma dengan homozigot Arg16 secara konsisten menunjukkan respon FEV1 pasca-bronkodilator yang lebih baik terhadap albuterol dosis tunggal dibandingkan dengan homozigot Gly16 (Silverman et al., 2013). Evaluasi lebih lanjut tentang hasil tersebut telah dilakukan dalam studi farmakogenetik oleh NIH *National Heart Lung and Blood Institutes Asthma Clinical Research Network (NHLBI ACRN) Beta Agonist Study (BAGS)* trial dan uji silang oleh Taylor beserta rekannya. Genotipe ADRB2 dan responnya terhadap terapi reguler jangka panjang dengan albuterol dievaluasi lebih lanjut dan studi-studi tersebut menunjukkan bahwa selama pengobatan SABA reguler homozigot Arg16 mengalami penurunan puncak laju alir (PEFR), efek yang tidak terlihat pada homozigot Gly16 (Miller & Ortega, 2013).

Sementara itu, percobaan ACRN *Beta Agonist Response by Genotype* (BARGE) merupakan uji silang *genotype-stratified* yang mengacak 37 homozigot Arg16 dan 41 homozigot Gly16 menjadi albuterol biasa atau plasebo selama 16 minggu dengan ipratropium sebagai inhaler penyelamat untuk meminimalisir penggunaan agonis beta. Pada penelitian ini, homozigot Arg16 tidak mengalami perubahan di PEFR selama pengobatan dengan albuterol sementara PEFR membaik selama pengobatan plasebo. Sebaliknya, homozigot Gly16 mengalami peningkatan PEFR pada pengobatan albuterol reguler. Hal-hal yang menjadi tujuan sekunder seperti skor gejala asma dan penggunaan inhaler meningkat pada homozigot Gly16 dan memburuk pada homozigot Arg16 selama pengobatan reguler albuterol (Israel et al., 2014). Kontras antara efek genotipik pada Gly16Arg selama mengalami paparan SABA akut dibandingkan dengan kronis mungkin terkait dengan kinetika reseptor atau efek pro-inflamasi. Diketahui bahwa tim Wechsler sudah pernah menganalisis dua percobaan pada ACRN yang menunjukkan bahwa homozigot Arg16 mengalami pemburukan PEFR, skor gejala asma, dan penggunaan inhaler selama pengobatan salmeterol dibandingkan dengan homozigot Gly16 (Miller & Ortega, 2013).

Meskipun bukti menunjukkan bahwa variasi genetik ADRB2 mempengaruhi respons terhadap terapi SABA akut dan kronis, efek serupa belum diamati dengan terapi LABA karena sejauh ini studi stratifikasi genotipe dari 62 homozigot Arg16 hanya diketahui menunjukkan kontrol gejala yang lebih baik pada mereka yang diobati dengan penambahan montelukast daripada penambahan LABA ke dalam terapi ICS (Lipworth et al., 2013). Penelitian tersebut juga tidak memiliki kelompok pembandingan dengan genotipe alternatif (yaitu homozigot Gly16),

namun tetap menunjukkan bahwa variasi gen di Gly16Arg lokus menentukan terapi kombinasi yang tepat bagi pengidap asma (Miller & Ortega, 2013).

Reaksi yang merugikan seperti peristiwa yang mengancam jiwa jarang terjadi terhadap LABA, dari hal tersebut diketahui bahwa kehadiran varian gen tertentu yang memiliki efek kuat terhadap fenotipe menjadi penyebab reaksi yang merugikan terhadap agonis beta pada penderita. Misalnya, varian langka dalam ADRB2 seperti Thr164Ile yang sebelumnya telah diketahui berkaitan dengan penurunan coupling antara reseptor dengan protein G, pengikatan ligan reseptor, dan penyerapan reseptor saat menanggapi SABA seperti isoproterenol dan albuterol. Varian langka ini sebelumnya juga telah diketahui berkaitan dengan efek *in vitro* yang serupa sebagai respons terhadap LABA dan diketahui mampu mengubah pengikatan salmeterol ke "exosite"-nya pada beta 2-adrenergik reseptor (Miller & Ortega, 2013).

Analisis gen kandidat dari jalur reseptor beta 2-adrenergik telah mengidentifikasi gen lain dengan potensi untuk mengubah respon agonis beta. Salah satu jalur reseptor beta 2-adrenergik, yaitu adenilil siklase tipe 9 (ADCY9), mengandung kode umum polimorfisme, Ile772Met, yang telah diketahui memiliki keterkaitan dengan perubahan FEV1 sebagai respons terhadap dosis tunggal albuterol selama pengobatan ICS pada 436 anak dari kelompok CAMP. Secara *in vitro*, varian ini telah terbukti mampu mengubah aktivasi adenilil siklase yang terstimulasi oleh albuterol ketika ada deksametason. Hal tersebut menunjukkan interaksi penting antara reseptor beta 2-adrenergik dan jalur glukokortikoid. Reseptor *G-coupled* protein adalah gen lain yang berhubungan dengan jalur pengkodean untuk reseptor hormon pelepas kortikotropin-2 (CRHR2) yang memediasi jalan

napas relaksasi otot polos melalui aktivasi adenil siklase dan protein kinase A, mirip dengan reseptor beta 2-adrenergik (Miller & Ortega, 2013).

Uji klinis lain yang telah dilakukan menunjukkan sinergi antara terapi LABA dan ICS yang menghasilkan kontrol gejala yang efektif dalam pencegahan eksaserbasi asma. Studi in vitro memberikan dukungan tambahan mengenai efek sinergi ini dengan penemuan dalam sel dahak dari penderita asma yang menunjukkan bahwa pengobatan dengan LABA atau SABA dalam kombinasi dengan ICS menghasilkan peningkatan translokasi reseptor glukokortikoid ke dalam nukleus, lokasi intraseluler tempat steroid mengerahkan aktivitas anti-inflamasi mereka (Usmani et al., 2015). Selain itu, pengobatan sel sputum dengan kortikosteroid menghasilkan peningkatan ekspresi gen reseptor beta 2-adrenergik yang signifikan (Profita et al., 2015).

Glukokortikoid merupakan obat antiinflamasi utama yang digunakan pada pengobatan asma karena memiliki manfaat yang lebih baik terhadap kontrol gejala asma dan fungsi paru-paru dibandingkan dengan terapi pengontrol lainnya yang direkomendasikan seperti antagonis reseptor leukotrien (LTRA) (Peters et al., 2007; Malmstrom et al., 1999; Sorkness et al., 2007). Jalur glukokortikoid terdiri dari hormon biosintetik dan reseptor pendamping heterokompleks yang mengatur ikatan glukokortikoid dengan reseptor sitosol dan translokasi dari kompleks yang telah teraktivasi ke dalam nukleus untuk mengerahkan efek anti-inflamasi (Pratt et al., 2014).

Ketika LABA dan ICS dikombinasikan, ada kemungkinan bagi varian gen dalam jalur glukokortikoid untuk menghasilkan respons yang menguntungkan terhadap ICS apabila berinteraksi dengan gen variasi dalam jalur yang sama atau jalur lain, seperti jalur reseptor beta

2-adrenergik selama pengobatan bersamaan dengan LABA. Interaksi gen-gen ini dapat mengakibatkan pembesaran, kehilangan, atau netralisasi efek genetik. Hubungan antar gen-gen dan gen-lingkungan dapat menjadi tantangan bagi penelitian farmakogenetik, khususnya dalam pengelolaan asma persisten di mana terapi kombinasi merupakan standar perawatannya (Kerstjens et al., 2012; Peters et al., 2010).

Dari data-data tersebut diketahui bahwa reseptor beta 2-adrenergik dan jalur glukokortikoid pada asma menunjukkan bahwa variasi gen dari jalur yang saling berinteraksi dapat berkontribusi pada perbedaan respon terhadap beta inhalasi agonis dan glukokortikoid. Meskipun beberapa varian gen mungkin memiliki efek yang signifikan pada respon farmakologis untuk terapi spesifik, sumber variabilitas lain yang dapat menyebabkan positif palsu perlu dipertimbangkan lebih lanjut (Miller & Ortega, 2013).

Interaksi gen-gen kemungkinan besar berbeda antara populasi dari berbagai keturunan yang menghasilkan genotipe variabel pergaulan antar suku yang berbeda. Studi luas genom berbasis campuran seperti Pemetaan oleh *Disequilibrium Linkage* Campuran (MALD) adalah pendekatan yang kuat yang dapat digunakan di campuran populasi atau kelompok etnis yang mengalami tanggapan berbeda terhadap terapi khusus untuk mengidentifikasi lokus genetik itu pelabuhan varian gen yang terkait dengan tanggapan ini (Lemanske Jr et al., 2010; Wechsler et al., 2011; Altschuler et al., 2010).

SIMPULAN

Bagi asma bronkial yang dianggap sebagai penyakit inflamasi, telah terbukti bahwa sinergi antara terapi LABA dan ICS memang ada dan efektif bagi kontrol gejala berupa pencegahan eksaserbasi asma. Ketika LABA

dan ICS dikombinasikan, ada kemungkinan bagi varian gen seperti Arg16 atau Gly16 yang dimiliki oleh pasien untuk mengakibatkan efek yang tidak diinginkan. Namun, reaksi yang merugikan seperti efek samping yang mengancam jiwa jarang terjadi sehingga dapat disimpulkan bahwa kehadiran varian gen tertentu hanya sekedar menjadi penyebab reaksi yang merugikan.

Dimasa depan, setelah biaya pengurutan DNA dan genotipe menurun dan pemahaman kita tentang mekanisme respon genetik terhadap pengobatan bertambah, panel biomarker akan dikembangkan untuk membantu dalam proses penentuan terapi kombinasi yang paling efektif dengan risiko paling kecil bagi pengidap asma. Agar dapat secepatnya sampai pada era pengobatan yang dipersonalisasi untuk pengobatan asma, penting untuk meningkatkan kemampuan kita dalam menganalisis data genetik untuk mendeteksi dan mereplikasi hubungan dengan respons terapeutik dalam kohort uji klinis besar menggunakan kombinasi dari studi desain, metode analitik, dan studi fungsional *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

- Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., et al. 2010. Integrating Common and Rare Genetic Variation in Diverse Human Populations. *Nature*, 467: 52-58.
- Anselmo, M. 2011. Pediatric Asthma Controller Therapy. *Paediatr Drugs*, (13): 11-17.
- Billington, C.K., Penn, R.B., Hall, I.P. (2016). β 2 Agonists, in: Page, C.P., Barnes, P.J. (Eds.), *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer International Publishing, *Cham*: 23-40.
- Burke, W., Fesinmeyer, M., et al. 2013. Family History as A Predictor of Asthma Risk. *Am J Prev Med*, 24: 160-169.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., et al. 2011. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 8th Edition*. New York: McGraw Hill.
- Harvey, R.A., Champe, P.C. (2016). *Farmakologi Ulasan Bergambar, 4th ed*. Jakarta: EGC.
- Hawkins, G. A., Tantisira, K., et al. 2016. Sequence, Haplotype, and Association Analysis of ADRbeta2 in A Multiethnic Asthma Casecontrol Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(10): 1101-1109.
- Israel, E., Chinchilli, V. M., et al. 2014. Use of Regularly Scheduled Albuterol Treatment in Asthma: Genotype-Stratified, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Trial. *Lancet*, 364: 1505-512.
- Kasrin, D., Pratiwi, L., & Rizkifani, S. 2022. Penggolongan Obat Berdasarkan Peresepan Obat Asma Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr Agoesdjam Ketapang. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1): 179-189.
- Keinan, A. & Clark, A. G. 2012. Recent Explosive Human Population Growth Has Resulted in An Excess Of Rare Genetic Variants. *Science*, 336: 740-743.
- Kerstjens, H. A. M., Engel, et al. 2012. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled With Standard Combination Therapy. *N Engl J Med*, 367: 1198-1207.
- Lambrecht, B. N. & Hammad, H. 2015. The immunology of asthma. *Immunology of The Lung*, (16): 45-50.
- Lemanske Jr, R. F., Mauger, D. T., et al. 2010. Step-up Therapy for Thildren with Tncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *N Engl J Med*, 362: 975-985.
- Lipworth, B. J., Basu, K., et al. 2013. Tailored Second-line Therapy in Asthmatic Children with The Arg16 Genotype. *Clin Sci (Lond)*,

- 124: 521-528.
- Malmstrom, K., Rodriguez-Gomez, G., et al. 1999. Oral Montelukast, Inhaled Beclomethasone, and Placebo for Chronic Asthma. A Randomized, Controlled Trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 487-495.
- Marth, G., Schuler, G., et al. 2013. Sequence Variations in The Public Human Genome Data Reflect a Bottlenecked Population History. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(1): 376-381.
- Miller, S. M., & Ortega, V. E. 2013. Pharmacogenetics and The Development of Personalized Approaches for Combination Therapy in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 13: 443-452.
- Murray, J. F., Nadel, J. A., & Broaddus, V. C. 2016. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine Sixth Edition*. United States of America: Elsevier.
- National Heart Lung Blood Institute. 2007. Expert Panel Report 3: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. United States of America: National Heart, Lung, and Blood Institute.
- Ortega, V. E., Hawkins, G. A., Peters, S. P., & Blecker, E. R. 2017. Pharmacogenetics of the beta 2-adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am*, 27: 665-684.
- Peters, S. P., Kunselman, S. J., et al. 2010. Tiotropium bromide stepup therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*, 363: 1715-1726.
- Poon, A. H., Tantisira, K. G., et al. 2008. Association of Corticotropin-releasing Hormone receptor-2 Genetic Variants with Acute Bronchodilator Response in Asthma. *Pharmacogenet Genomics*, 18: 373-382.
- Pratt, W. B., Galigniana, M. D., Harrell, J. M., & DeFranco, D. B. 2014. Role of hsp90 and The hsp90-binding Immunophilins in Signalling Protein Movement. *Cell Signal*, 16: 857-872.
- Profita, M., Gagliardo, R., Di Giorgi, R., Pompeo, F., Gjomarkaj, M., Nicolini, G., Bousquet, J., & Vignola, A. M. 2015. Biochemical Interaction between Effects of Beclomethasone Dipropionate and Salbutamol or Formoterol in Sputum Cells from Mild to Moderate Asthmatics. *Allergy*, 60: 323-329.
- Roberts, L. 2011. 9 billion? *Science*, 333(6042): 540-543.
- Silverman, E. K., Kwiatkowski, D. J., Sylvia, J. S., et al. 2013. Family-based Association Analysis of Beta2-adrenergic Receptor Polymorphisms in The Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*, 112: 870-876.
- Small, K. M., Brown, K. M., Theiss, C. T., Seman, C. A., Weiss, S. T., Liggett, S. B.. 2003. An Ile to Met Polymorphism in The Ccatalytic Domain of Adenylyl Cyclase Type 9 Confers Reduced Beta2-adrenergic Receptor Stimulation. *Pharmacogenetics*, 13: 535-541.
- Southworth, T., Kaur, M., Hodgson, L., Facchinetti, F., Villetti, G., Civelli, M., & Singh, D. 2019. Anti-inflammatory Effects of The Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor CHF6001 on Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes from Asthma Patients. *Cytokine*, 113(1): 68-73.
- Sorkness, C. A., Lemanske Jr, R. F., Mauger, D. T., et al. 2007. Long-term Comparison of 3 Controller Regimens for Mild-moderate Persistent Childhood Asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin*

- Immunol*, 119: 64-72.
- Usmani, O. S., Ito, K., Maneechotesuwan, K., Ito, M., Johnson, M., Barnes, P. J., & Adcock, I. M. 2015. Glucocorticoid Receptor Nuclear Translocation in Airway Cells After Inhaled Combination Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 704-712.
- Vesell, E. S. 1989. Pharmacogenetic perspectives Gained from Twin and Family Studies. *Pharmacol Ther*; 41: 535-552.
- Wechsler, M. E., Castro, M., Lehman, E., Chinchilli, V. M., Sutherland, E. R., Denlinger, L., Lazarus, S. C., Peters, S. P., Israel, E. 2011. Impact of Race on Asthma Treatment Failures in the Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med*, 184(11): 1247-1253.
- Wirasuta, I. M. A. G., Yustiantara, P. S., & Astuti, N. M. W. 2013. *Isu Etik Dalam Penelitian Farmakogenomik*. Jakarta: Universitas Yarsi Press.
- Yudhawati, R. & Krisdanti, P. A. 2017. Immunopatogenesis Asma. *Jurnal Respirasi*, 3(1): 26-3.