

Studi Pendahuluan Polimorfisme Genetik Gen CYP1A2*1F pada Pasien Asma dan Nonasma di Indonesia

Doddy de Queljoe¹, Mariana Wahjudi², Muhammad Erdiansyah²,
Rivan V. Suryadinata³, Amelia Lorensia¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³RSAL dr. Oepomo, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Polimorfisme genetik CYP1A2 berkaitan dengan metabolisme teofilin sehingga dapat memengaruhi kadar obat dalam darah serta berpengaruh terhadap kejadian *adverse drug reaction* (ADR) dan *outcome* klinis terapi asma. Frekuensi polimorfisme CYP1A2 diketahui bervariasi antar etnis. Diduga populasi Indonesia memiliki frekuensi varian gen CYP1A2*1F yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil polimorfisme gen CYP1A2*1F pada sampel nonasma dan asma di Indonesia dengan populasi lain berdasarkan literatur. Pengambilan data dilakukan pada Januari–Juni 2014. Sampel darah diperoleh dari 29 orang nonasma dan 16 pasien asma. Setelah dilakukan ekstraksi DNA genomik kemudian ditentukan polimorfisme gen CYP1A2*1F dengan metode PCR-RFLP. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen CYP1A2*1F pada sampel nonasma adalah 10,35% (3/29) untuk C/C, 37,93% (11/29) untuk C/A dan 51,72% (15/29) untuk A/A. Pada penderita asma frekuensi distribusi genotip C/A sebesar 81,25% (13/16) dan A/A sebesar 18,75% (3/16). Tidak terdapat perbedaan signifikan ($p=0,276$) frekuensi alel antara sampel nonasma dan pasien asma. Frekuensi gen CYP1A2*1F pada populasi Indonesia lebih besar dibandingkan dengan populasi Mesir, Jepang, dan Inggris akan tetapi lebih rendah dibandingkan dengan Malaysia. Oleh karena itu, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan frekuensi.

Kata kunci: Asma, CYP1A2*1F, polimorfisme genetik

Pilot Study on Genetic Polymorphisms CYP1A2*1F on Asthma Patients and Nonasthma in Indonesia

Abstract

Genetic polymorphisms of CYP1A2 is related to the theophylline metabolism that may affect drug levels in the blood, which can also affect incidence of adverse drug reaction (ADR) and clinical outcomes of asthma therapy. The frequency of CYP1A2 polymorphism is known to vary among ethnic. Allegedly the Indonesian population has high frequency of gene variants of CYP1A2*1F. This study aims to determine the profile of CYP1A2*1F gene polymorphism in a sample of nonasthma and asthma in Indonesia with other populations based on the literature. Data were taken on January–June 2014. Blood samples were obtained from 29 nonasthma samples and 16 patients with asthma. After extraction of genomic DNA, CYP1A2*1F gene polymorphisms determined by PCR-RFLP. The results of this study indicate that the CYP1A2*1F gene polymorphism in nonasthma samples was 10.35% (3/29) for C/C, 37.93% (11/29) for the C/A, and 51.72% (15/29) for A/A. The asthmatics genotype have a frequency distribution of C/A genotype of 81.25% (13/16) and A/A of 18.75% (3/16). There was no significant difference ($p=0.276$) allele frequencies between samples of nonasthma and asthma patients. The frequency of CYP1A2*1F gene in Indonesian population is higher than the population of Egypt, Japan, and UK, but lower compared to Malaysia. It can be concluded that there is no difference in frequency.

Key words: Asthma, CYP1A2*1F, genetic polymorphisms

Korespondensi: Amelia Lorensia, S.Farm, M.Farm.Klin.,Apt., Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, *email:* amelia.lorensia@gmail.com

Naskah diterima: 9 Agustus 2014, Diterima untuk diterbitkan: 2 Desember 2014, Diterbitkan: 1 Maret 2015

Pendahuluan

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis akibat hiperreponsif saluran pernapasan yang sering disertai gejala bersin, sesak napas, rasa berat di dada, dan batuk. Asma termasuk ke dalam 10 besar penyakit di Indonesia. Asma merupakan penyakit kronis maka terkadang membutuhkan pengobatan jangka panjang yang bertujuan untuk menjaga gejala asma tetap terkontrol sehingga mempertahankan kualitas hidup pasien.¹

Salah satu pengobatan asma yang sering digunakan masyarakat di Indonesia adalah golongan metilsantin, yaitu teofilin serta aminofilin (*prodrug* dari teofilin) dan bahkan digunakan pada penanganan eksaserbasi asma. Teofilin dan aminofilin termasuk ke dalam Daftar Obat Essensial Nasional (DOEN) pada tahun 2011.² Harga teofilin dan aminofilin di pasaran cenderung terjangkau dan diproduksi untuk penggunaan OTC (*over-the-counter*) sebagai obat bebas terbatas yang banyak digunakan masyarakat tanpa resep dari dokter sehingga efek penggunaan obat tersebut tidak dapat dimonitoring oleh tenaga kesehatan.

Teofilin telah jarang digunakan sebagai obat asma di luar negeri karena banyaknya laporan *adverse drug reaction* (ADR).³⁻⁷ Teofilin hanya direkomendasikan sebagai terapi tambahan untuk meningkatkan efektivitas dari terapi.¹ Berbeda dengan Indonesia, kejadian ADR teofilin pada pasien jarang ditemukan.⁸⁻¹³

Efek dari ADR suatu obat dapat bersifat individual. Faktor genetik merupakan salah satu faktor penyebab respon yang berbeda dan diperkirakan faktor genetik berkontribusi pada rentang 20–95% untuk obat berbeda.^{14,15} Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang lebih lanjut mengenai farmakogenomik untuk mengetahui efek obat yang dipengaruhi oleh genetik karena respons obat dapat ditentukan oleh hubungan antara genotipe.¹⁶⁻¹⁹ Beberapa studi terdahulu terhadap ras yang berbeda telah menunjukkan bahwa efek polimorfisme gen

CYP1A2 memengaruhi metabolisme teofilin pada pasien asma yang menggunakan teofilin atau aminofilin sebelumnya sehingga akan memengaruhi kadar teofilin dalam darah.^{17,18} Hal ini dapat memengaruhi keamanan obat tersebut dan risiko terhadap terjadinya ADR. Identifikasi dan karakterisasi sejumlah besar polimorfisme genetik (*biomarker*) dalam enzim metabolisme obat dan *transporter* obat dalam etnis berbagai kelompok individu dapat memberikan pengetahuan substansial tentang mekanisme antarindividu dalam menanggapi obat.²⁰ Sebagian besar penelitian mengenai ADR dari teofilin dilakukan pada pasien asma yang banyak menggunakan sampel pasien asma dari ras kaukasian yang berbeda dengan ras asia.^{2,5,6,21}

Diduga populasi di Indonesia memiliki frekuensi varian dari gen CYP1A2*1F dan CYP1A2*1D yang tinggi. Populasi Indonesia berisiko mengalami kejadian ADR akibat teofilin dengan tingkat sedikit dan ringan.^{9,12} Hal ini kemungkinan dikarenakan populasi di Indonesia memiliki varian gen CYP1A2* sehingga teofilin lebih cepat tereliminasi. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui perbedaan pada polimorfisme genetik gen CYP1A2*1F pada pasien asma dan nonasma yang dapat digunakan untuk pertimbangan dalam memprediksi efek obat baik ADR maupun *outcome* klinis pada pasien asma di Indonesia yang menggunakan teofilin dan aminofilin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan dua kelompok, yaitu kelompok uji (pasien dengan asma) dan kontrol (pasien nonasma). Variabel pada penelitian ini adalah polimorfisme dari gen CYP1A2*1F. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Purifikasi dan Biologi Molekuler, Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya. Pengambilan data dilakukan pada Januari–Juni 2014.

Sampel penelitian adalah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu berusia dewasa (>18 tahun),²² warga negara Indonesia, dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi yaitu hamil atau menyusui atau menggunakan kontrasepsi oral karena hormon estrogen pada wanita dapat memengaruhi aktivitas CYP1A2,²³ memiliki gangguan fungsi renal, gangguan fungsi hati, hipertiroid atau hipotiroid, *congestive heart failure*, dan memiliki gangguan pernapasan selain asma yang dapat memengaruhi gejala asma yang dimiliki. Total sampel darah yang diperoleh berjumlah 45 yang berasal dari 16 orang dengan penyakit asma dan 29 orang nonasma. Sebanyak 45 subjek terdiri dari beberapa ras yang berbeda, yaitu Jawa (41), Madura (1), Tionghoa (1), India (1), dan Minang (1). Etnisitas dari seluruh subjek ditentukan dari satu generasi dan dikonfirmasi dengan kuisioner dan wawancara.

Pengambilan darah dilakukan dengan menggunakan *syringe*. Volume darah yang diambil sebanyak 2 mL. Darah yang diambil dimasukkan ke dalam *microcentrifuge tube* yang telah berisi EDTA sebagai antikoagulan. *Microcentrifuge tube* dihomogenkan untuk mencampurkan darah yang diperoleh dengan EDTA. Sampel darah disimpan pada suhu -80 °C dan dikondisikan dingin selama digunakan.

DNA genomik diekstraksi dari sel darah dari setiap subjek dengan metode yang sesuai manual *Quick-gDNA™ Blood MiniPrep* (ZymoResearch). Hasil dari proses ekstraksi, amplifikasi, dan pemotongan dengan enzim restriksi lalu divisualisasikan menggunakan metode elektroforesis. Produk dari setiap tahapan tersebut lalu dimigrasikan melalui gel agarose dengan konsentrasi 0,8% dengan marker 1 kb untuk hasil ekstraksi dan 2% dengan marker 100 bp untuk hasil PCR dan RFLP. Proses elektroforesis dijalankan selama 60 menit dengan voltasi 100 volt. Deteksi DNA dalam gel dilakukan dengan metode *staining* dalam larutan etidium bromide.

Teknik PCR-RFLP ini digunakan untuk mengidentifikasi polimorfisme genomik DNA pada *5-flanking region* dan intron pertama dari gen CYP1A2. Produk PCR dan hasil restriksi dielektroforesis pada gel agarosa 2%. Sebelum dilakukan amplifikasi fragmen gen CYP1A2, terlebih dahulu dilakukan optimasi suhu penempelan primer dengan menggunakan metode *gradient* PCR dengan *gradient* suhu penempelan yaitu 57;57,8;58,4; 59,8; 60,4 °C. *Range* suhu dipilih berdasarkan suhu yang telah dicantumkan oleh *supplier primer*, primer memiliki *melting point* 53,4 °C.

DNA genomik dari masing-masing subjek digunakan sebagai *template* pada reaksi PCR. Reaksi PCR dilakukan dalam campuran reaksi PCR *GoTaq Green 2x Master mix* PCR (Promega). Kesesuaian posisi *primer forward* 613 sampai dengan 623 dan *reverse* 855 sampai dengan 836 seperti yang telah digunakan pada penelitian sebelumnya oleh Uslu *et al.*¹⁷

Produk PCR masing-masing lalu dipotong dengan enzim restriksi Apal (Promega).¹⁷ Reaksi pemotongan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37 °C dan diinaktivasi selama 15 menit pada suhu 65 °C. Polimorfisme ditandai dengan dapat atau tidaknya produk PCR dipotong oleh enzim restriksi berdasarkan pada tipe polimorfisme, yaitu tipe C jika dapat dipotong dan tipe A jika tidak dapat dipotong.

Pengujian statistik dilakukan menggunakan uji Chi-Square dengan IBM SPSS versi 21 untuk mengetahui perbandingan distribusi alel antara sampel nonasma dan penderita asma, populasi Indonesia dan populasi lain, maupun antar *gender*.

Hasil

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui polimorfisme pada gen CYP1A2*1F sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan ADR teofilin pada penderita asma di Indonesia. Total sampel penelitian ini adalah sebanyak 45 orang yang terdiri dari 29 orang sampel

Tabel 1 Distribusi Genotip dan Alel Gen CYP1A2*1F pada Nonasma dan Penderita Asma di Indonesia

Polimorfisme	Nonasma		Penderita Asma	
	Jumlah (n)	Frekuensi	Jumlah (n)	Frekuensi
Genotip <i>Wild type</i> homozigot C/C	3	10,35% (3/29)	0	0,00% (0/16)
Heterozigot C/A	11	37,93% (11/29)	13	81,25% (13/16)
Mutan <i>type</i> homozigot A/A	15	51,72% (15/29)	3	18,75% (3/16)
Alel C	17	29,31% (17/58)	13	40,62% (13/32)
A	41	70,69% (41/58)	19	59,38% (19/32)

nonasma dan 16 pasien asma. Selain dari hasil analisis genotip, data lain yang menunjang penelitian ini diperoleh dari hasil kuesioner dan wawancara. Profil polimorfisme gen CYP1A2*1F pada sampel nonasma dan penderita dengan asma ditunjukkan pada Tabel 1. Frekuensi dari genotip CYP1A2*1F pada sampel nonasma diketahui 3/29 untuk *wild type* homozigot (C/C), 11/29 untuk heterozigot (C/A), dan 15/29 untuk mutan *type* homozigot (A/A). Frekuensi alel dari alel C (CYP1A2*1A) sebesar 17/58 dan alel A (CYP1A2*1F) sebesar 41/58.

Pada pasien dengan asma diketahui bahwa frekuensi dari genotip *wild type* homozigot (C/C), heterozigot (C/A), dan mutan *type* homozigot (A/A) adalah 0/16, 13/16, dan 3/16. Frekuensi alel sebesar 13/32 untuk C dan 19/32 untuk A. Frekuensi alel C dan A antara sampel nonasma dan penderita asma tidak berbeda signifikan ($p=0,276$, $p>0,05$). Distribusi genotip dan alel gen CYP1A2*1F pada sampel nonasma dan penderita asma dapat dilihat pada Tabel 1.

Polimorfisme pada gen CYP1A2*1F

dan tingkat kontrol asma pada pasien asma ditampilkan pada Tabel 2. Polimorfisme pada 16 pasien asma terbagi menjadi 13 orang yang memiliki genotip heterozigot dan 3 orang memiliki genotip mutan *type* homozigot. Setiap pasien asma mengisi kuisisioner *Asthma Control Test* (ACT) untuk mengetahui tingkat pengontrolan asma dan penggunaan terapi teofilin. Tingkat pengontrolan asma diketahui dari skor ACT yang diperoleh.

Skor ACT pada 13 orang dengan genotip heterozigot diperoleh bahwa 31% diantaranya memperoleh skor ACT dibawah 20 yang menandakan tingkat pengontrolan asma tidak baik dan sebanyak 69% sisanya memiliki skor 20 atau lebih yang menandakan tingkat pengontrolan asma yang baik. Sebanyak 3 orang dengan genotip mutan *type* homozigot, sebanyak 67% memiliki tingkat pengontrolan asma yang tidak baik dan 33% memiliki tingkat pengontrolan asma yang baik (Tabel 2).

Pembahasan

Gen CYP1A2*1F tidak berhubungan secara

Tabel 2 Polimorfisme Gen CYP1A2*1F dan Tingkat Kontrol Asma pada Tiap Sampel Pasien Asma

<i>Asthma Control Test</i> (ACT)	Polimorfisme Gen CYP1A2*1F			Total
	<i>Wild type</i> homozigot	Heterozigot	Mutan <i>type</i> homozigot	
Terkontrol dengan baik (≥ 20)	0	9 (69%)	1 (33%)	10
Terkontrol dengan baik (≥ 20)	0	4 (31%)	2 (67%)	6
Total	0	13	3	16

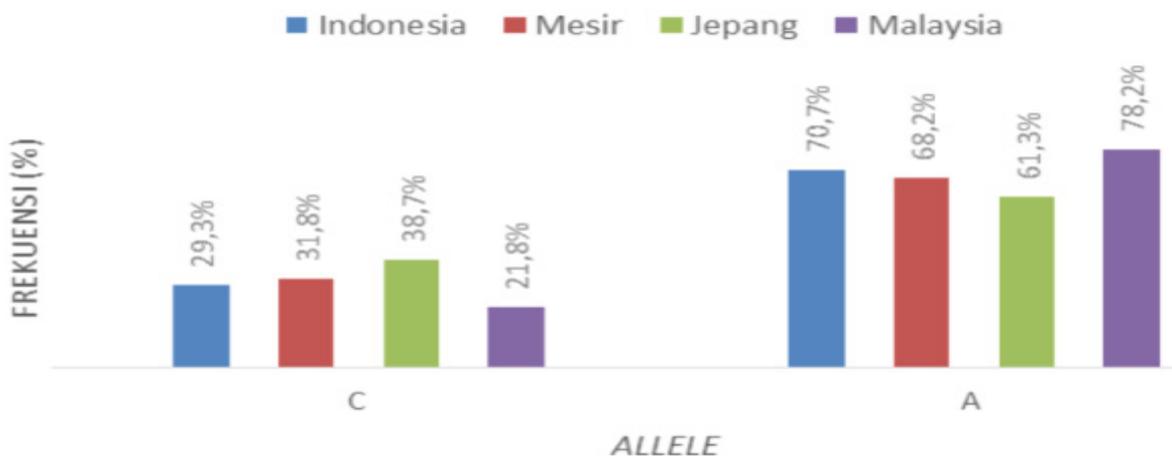
Tabel 3 Distribusi Alel Gen CYP1A2*1F pada Populasi Indonesia dan Populasi Lain

			Alel	
			C	A
Etnis	Indonesia	Jumlah	17	41
		Frekuensi	29,3% (17/58)	70,7% (41/58)
	Mesir	Jumlah	135	289
		Frekuensi	31,8% (135/424)	68,2% (289/424)
	Jepang	Jumlah	123	195
		Frekuensi	38,7% (123/318)	61,3% (195/318)
	Malaysia	Jumlah	17	61
		Frekuensi	21,8% (17/78)	78,2% (61/78)

langsung dengan penyakit asma, akan tetapi lebih berhubungan dengan cara metabolisme teofilin sebagai obat asma. Oleh karena itu, seseorang dengan gen CYP1A2*1F tidak dapat dikatakan berisiko lebih rendah terkena penyakit asma, namun seseorang dengan gen CYP1A2*1F memiliki aktivitas CYP1A2 yang tinggi sehingga dapat mengeliminasi teofilin lebih cepat dan menurunkan risiko ADR. Pada *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), menurut Uslu *et al.*,¹⁷ pasien COPD memiliki gen CYP1A2*1D dan CYP1A2*1F yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien nonCOPD. Oleh karena itu, varian gen tersebut kemungkinan dapat dideskripsikan sebagai faktor risiko tinggi untuk COPD.

Polimorfisme untuk gen CYP1A2*1F

pada sampel nonasma dan pasien asma di Indonesia ditunjukkan pada Tabel 1. Sampel nonasma memiliki frekuensi CYP1A2*1F lebih tinggi dibandingkan pasien asma. Data tersebut menunjukkan bahwa pada sampel nonasma, aktivitas CYP1A2 lebih tinggi daripada pasien asma (Gambar 1). Penduduk Indonesia memiliki frekuensi CYP1A2*1F yang tinggi. Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian ini, diketahui bahwa frekuensi CYP1A2*1A dibandingkan CYP1A2*1F adalah 29,3%:70,7%. Hal ini dimungkinkan berhubungan dengan tingkat kejadian ADR oleh teofilin yang rendah di Indonesia terkait dengan efek dari polimorfisme CYP1A2*1F yang dapat meningkatkan aktivitas CYP1A2 sehingga eliminasi dari teofilin menjadi lebih cepat.²⁴ Namun untuk mengetahui hubungan



Gambar 4 Persentase Distribusi Alel Gen CYP1A2*1F pada Populasi Indonesia dan Populasi Lain

gen CYP1A2*1F dengan tingkat ADR oleh teofilin tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait aktivitas CYP1A2 dan metabolisme teofilin serta keterkaitannya dengan profil genotip (Tabel 1).

Terdapat 3 orang dari 16 pasien asma yang pernah melakukan terapi asma dengan menggunakan teofilin, yaitu sampel nomor 5, 12, dan 15. Ketiga orang ini memiliki genotip heterozigot, tapi menunjukkan respons yang berbeda terhadap terapi asma menggunakan teofilin. Respons berbeda yang ditunjukkan dari ketiga sampel kemungkinan dikarenakan genotip yang dimiliki adalah heterozigot. Penggunaan teofilin sebagai terapi asma pada sampel nomor 5 tidak menimbulkan ADR, tapi efek terapinya pun tidak optimal. Efek terapi pada sampel nomor 5 menunjukkan bahwa aktivitas CYP1A2 tinggi sehingga teofilin dalam tubuh tereliminasi terlebih dahulu sebelum memberikan efek terapi.

Gen CYP1A2*1F telah dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas CYP1A2. Penelitian yang dilakukan Basvi *et al.*,²⁴ menunjukkan hasil yang sama, yaitu hubungan antara CYP1A2*1F dengan lebih tingginya aktivitas CYP1A2 baik pada heterozigot maupun homozigot daripada alel CYP1A2*1A yang terlihat dari lebih tingginya rasio metabolisme kafein.

Pada kasus pengobatan, pembawa alel CYP1A2*1F akan memiliki kemampuan yang lebih tinggi untuk mengeliminasi obat yang merupakan substrat dari CYP1A2 yang menyebabkan rendahnya konsentrasi obat dan mengakibatkan kegagalan terapi. Sampel nomor 12 menunjukkan terjadi kontraindikasi terhadap teofilin dengan timbulnya reaksi alergi. Reaksi alergi yang timbul pada sampel tersebut menunjukkan bahwa sampel nomor 12 kemungkinan alergi terhadap teofilin atau bahan lain yang terdapat dalam obat.

Pada sampel bernomor 15, penggunaan teofilin menimbulkan ADR berupa tremor dan jantung berdebar. Tremor dan jantung

berdebar merupakan ADR yang sering terjadi pada pasien yang memperoleh terapi teofilin.²⁵ Teofilin merangsang sistem saraf tingkat korteks cerebral yang salah satunya menyebabkan tremor (Tabel 2). Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan perbedaan frekuensi gen CYP1A2 pada etnis yang berbeda.^{26,27}

Populasi yang digunakan sebagai populasi pembanding pada penelitian ini berasal dari populasi etnis Asia (Jepang dan Malaysia), etnis Afrika (Mesir), dan etnis *Caucasian* (Inggris). Distribusi frekuensi CYP1A2*1F untuk populasi Indonesia, Mesir, Jepang, dan Malaysia ditunjukkan pada Tabel 2 (data populasi Inggris tidak tersedia). Jika dibandingkan dengan antar etnis Asia, populasi Indonesia memiliki frekuensi CYP1A2*1F yang lebih tinggi daripada populasi Jepang (70,7%:61,3%), akan tetapi lebih rendah daripada populasi Malaysia (70,7%:78,2%). Populasi Indonesia juga memiliki frekuensi CYP1A2*1F yang lebih tinggi daripada etnis Afrika yaitu populasi Mesir (70,7%:68,2%). Perbandingan populasi Indonesia dengan populasi Mesir, Jepang, dan Malaysia tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) berdasarkan uji *chi-square* (secara berurutan, 0,697; 0,175; 0,317). Sache *et al.*,²⁴ melaporkan frekuensi CYP1A2*1F di populasi Inggris sebesar 33,3%. Frekuensi tersebut lebih rendah daripada populasi Indonesia yang mencapai 70,7%. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak perlu dilakukan untuk mengonfirmasi hasil yang telah diperoleh pada penelitian ini (Tabel 3).

Keterbatasan penelitian ini adalah adanya beberapa variabel yang tidak dikendalikan, seperti faktor yang dapat memengaruhi polimorfisme gen CYP1A2 seperti pola hidup (merokok), penggunaan obat-obatan tertentu, dan penyakit.^{28,29}

Disarankan untuk menggunakan sampel dengan jumlah yang lebih banyak dan cakupan wilayah yang lebih luas untuk memperkuat

analisis secara statistik serta dilakukan analisis varian lain dari gen CYP1A2 untuk mengetahui hubungan antar varian CYP1A2. Selain itu, perlu diteliti lebih lanjut mengenai hubungan polimorfisme gen CYP1A2 yang berkaitan dengan penyakit lain, seperti pengaruh dari pola hidup merokok dengan penyakit jantung koroner terkait polimorfisme gen CYP1A2.³⁰ Selain hubungannya dengan penyakit, polimorfisme gen CYP1A2 juga dapat digunakan untuk indikator terjadinya ADR pada obat lain, seperti antidepresan escitalofam.³¹

Simpulan

Frekuensi distribusi genotip pasien asma terdiri dari heterozigot (C/A) sebesar 81,25% dan mutan *type* homozigot (A/A) sebesar 18,75%, dengan frekuensi alel C sebesar 40,62%, dan alel A sebesar 59,38%. Frekuensi alel antara sampel nonasma dan pasien asma tidak berbeda signifikan.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih banyak kepada Dinas Pendidikan yang berkontribusi melalui pendanaan penelitian dalam Hibah Dikti 2014.

Daftar Pustaka

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). Update of the GINA report. Global strategy for asthma management and prevention [diunduh 28 November 2013]. Tersedia dari: <http://www.ginasthma.com/>.
2. Kementerian Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 2500/MENKES/SK/XII/2011, tentang Daftar Obat Essensial. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
3. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the the treatment of acute asthma in adults?. *Q J Med.* 2000;93(11):761–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.11.761>
4. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742
5. Fotinos C, Dodson S. Is there a role for theophylline in treating patients with asthma?. *J Fam Pract.* 2002;51(9).
6. Makino S, Adachi M, Ohta K, Kihara N, Nakajima S, Nishima S, et al. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. *Allergol Int.* 2006;55(4):395–402. doi:10.2332/allergolint.55.395
7. Tyagi N, Gulati K, Vijayan VK, Ray A. A study to monitor adverse drug reactions in patients of chronic obstructive pulmonary disease: focus on theophylline. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2008;50(2):199–202.
8. Arianti E. Analisis drugs related problems pada pasien asma usia dewasa di Rumah Sakit Siti Khodijah sepanjang Sidoarjo selama Januari–Desember 2008. Surabaya: Universitas Surabaya; 2009.
9. Junaidi CY. Pola penggunaan obat pada penderita asma bronchiale yang menjalani rawat inap di RSK St. Vincentius A Paulo selama tahun 2004. Surabaya: Universitas Surabaya; 2006.
10. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Keamanan penggunaan aminophylline pada asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. *Indones J Clin Pharm.* 2013;1(4):154–61.
11. Nuriah D. Pemantauan DRPs pada pasien asma akut di UGD di RSUD Dr. R. Soedarsono Pasuruan selama periode Bulan Februari-Maret 2012. Surabaya:

- Universitas Surabaya; 2012.
12. Rahayu AH. Analisa drug related problems pada penderita asma usia dewasa di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo selama Juni 2008–April 2009. Surabaya: Universitas Surabaya; 2009.
 13. Supriadi. Studi penyebab terjadinya drug related problems pada pengobatan pasien asma bronkiale yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. Surabaya: Universitas Surabaya; 2012.
 14. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(6):383–92. doi:10.1038/tpj.2011.46
 15. Fenech AG, Grech G. Pharmacogenetics: where do we stand?. *J Malta College Pharm Pract.* 2011;11:25–33.
 16. Baba K, Yamaguchi E. Issues associated with stepwise management of bronchial asthma. *Allergol Int.* 2005;54(2):203–8.
 17. Uslu A, Ogus C, Ozdemir T, Bilgen T, Tosun O, Keser I. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *BMB Rep.* 2010;43(8):530–4.
 18. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari SY, Mitsuta-Izaki K. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(5):468–74. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00013-4
 19. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(3):417–23. doi: 10.1038/clpt.2008.141
 20. Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(1):16–21. doi:10.1038/sj.tpj.6500338
 21. Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):14–21. doi:10.1016/S0091-6749(99)70107-7
 22. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Data source with asthma content: Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS); 2011.
 23. Ou-Yang DS, Huang SL, Wang W. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):145–51. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00128.x
 24. Basvi PT, Dandara C, Bapiro TE, Hasler AJ. Role of CYP1A2*1F on CYP1A2 activity in a black African population as determined by caffeine phenotyping. *J Chinese Clin Med.* 2007;2(4):211–4.
 25. Lieberman P, Anderson JA. Allergic diseases diagnosis and treatment 3rd Edition. New Jersey: Humana Press; 2007.
 26. Butler MA, Lang NP, Young JF. Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenomics J.* 1992;2(3):116–27.
 27. Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52(6):643–58. doi:10.1038/clpt.1992.203
 28. Dobrinas M, Cornuz J, Pedrido L, Eap CB. Influence of cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility by smoking. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(2):143–51. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834e9e1a
 29. Ingelman-Sunberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence

- of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007;116(3):496–526. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
30. Cornelis M, El-Soheby A, Campos H. Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. *J Med Genet.* 2004; 41(10):758–62. doi:10.1136/jmg.2004.022012
31. Kuo HW, Liu SC, Tsou HH, Liu SW, Lin KM, Lu SC, et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions. *Pharmacogenomics J.* 2013;14(10):1191–201. doi:10.2217/pgs.13.105