

Pengaruh Pemberian Aminofilin pada Pasien dengan *Difficult Weaning Ventilator Mekanik Pascaevantrasio Diafragma*

Franz Josef Tarigan,^{1,2} Erwin Pradian²

^{1,2}Eka Hospital Cibubur, Indonesia

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

Abstrak

Penggunaan ventilasi mekanik dapat mengakibatkan kelemahan diafragma yang didiagnosis sebagai *ventilator induced diaphragmatic injury* (VIDD) yang dapat terjadi mulai 72 jam pascapenggunaan ventilator mekanik. Aminofilin, derivat teofilin diketahui dapat meningkatkan rangsangan *nervus phrenicus* dan kontraktilitas diafragma pada kasus kelemahan diafragma akibat penggunaan ventilator mekanik. Laporan kasus ini membahas pemberian terapi aminofilin pada pasien dengan kesulitan penyapihan ventilator mekanik pascaeuantrasio diafragma, dengan komorbiditas *ventilator associated pneumonia* (VAP) selama rawatan. Aminofilin diberikan dengan dosis 6 mg/kgBB selama lima hari. Evaluasi dilakukan dengan menilai tidal volume, *pressure support*, dan keberhasilan *spontaneous breathing trial*. Pada pasien didapatkan peningkatan tidal volume dengan penurunan kebutuhan *pressure support* (PS) signifikan pada hari pertama dan kedua pemberian terapi. Penurunan PS dari 12 menjadi 9 mmHg pada hari pertama, dan 6 mmHg pada hari kedua. Pasien dapat dilakukan *spontaneous breathing trial* (SBT) pada hari ketiga, dan penyapihan ventilator mekanik berhasil dilakukan. Kami menyimpulkan bahwa pemberian aminofilin bermanfaat dalam membantu penyapihan ventilator mekanik pada pasien dengan kesulitan penyapihan.

Kata kunci: Aminofilin; evantrasi diafragma; kesulitan penyapihan; ventilator mekanik

Effect of Aminophylline in Patients with Mechanical Ventilator Weaning Difficulties after Diaphragm Eventration

Abstract

The use of mechanical ventilators can result in diaphragm weakness, diagnosed as ventilator-induced diaphragmatic injury (VIDD) that can occur 72 hours after using a mechanical ventilator. Aminophylline and theophylline derivatives are known to increase phrenic nerve excitability and diaphragmatic contractility in cases of diaphragmatic weakness due to the use of mechanical ventilators. This case report discussed the use of aminophylline therapy in a patient with mechanical ventilation weaning difficulties after eventration of the diaphragm, with comorbid ventilator-associated pneumonia during hospitalization. We administered aminophylline at a dose of 6 mg/kg for five days. An evaluation was carried out by assessing tidal volume, PS, and the success of the spontaneous breathing trial. We found an increase in tidal volume with a significant decrease in the need for PS on the first and second days of therapy. Decreased PS from 12 to 9 mmHg on the first day and 6 mmHg on the second day. The patient was able to undergo SBT within the third day, and weaning from the mechanical ventilator was successful. We conclude that the administration of aminophylline may be helpful in patients with mechanical ventilator-weaning difficulties.

Keywords: Aminophylline; diaphragm eventration; difficult weaning; mechanical ventilator

Korespondensi: Franz Josep Tarigan, dr., SpAn-TI., Eka Hospital Cibubur, Indonesia, Jl. Raya Kota Wisata Kav.V2 Nagrak, Kec. Gunung Putri Kab Bogor Jawa Barat, Indonesia Tlpn. 022-2038285 Email: franzjosephtarigan@gmail.com

Pendahuluan

Ventilator mekanik merupakan alat bantu pernapasan bertekanan positif atau negatif yang menghasilkan aliran udara terkontrol pada jalan napas pasien sehingga mampu mempertahankan ventilasi dan pemberian oksigen dalam jangka waktu lama. Tujuan pemasangan ventilator mekanik adalah mempertahankan ventilasi alveolar secara optimal dalam rangka memenuhi kebutuhan metabolik, memperbaiki hipoksemia, dan memaksimalkan transpor oksigen.¹

Banyak pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) memerlukan ventilasi mekanis untuk membantu pernapasan. Namun, ventilasi mekanis mungkin memiliki efek berbahaya pada diafragma. Secara khusus, ventilasi mekanik dapat menyebabkan kelemahan diafragma dan disfungsi kontraktilitas akibat cedera dan atrofi otot atau *ventilator induced diaphragmatic injury* (VIDD). Kelemahan diafragma telah terbukti menjadi kontribusi utama untuk sulitnya penyapihan dari ventilasi mekanik.²

Aminofilin, golongan *methylxanthine* merupakan stimulan otot. Penggunaannya meningkatkan kontraktilitas otot, ketahanan, dan kekuatan otot pernapasan, termasuk otot interkostal dan diafragma. Karakteristik ini menyebabkan aminofilin dipertimbangkan memiliki efek yang baik untuk penatalaksanaan VIDD.^{2,3}

Penelitian sebelumnya pada pasien dengan VIDD menunjukkan *theophylline* berkontribusi meningkatkan kekuatan otot diafragma

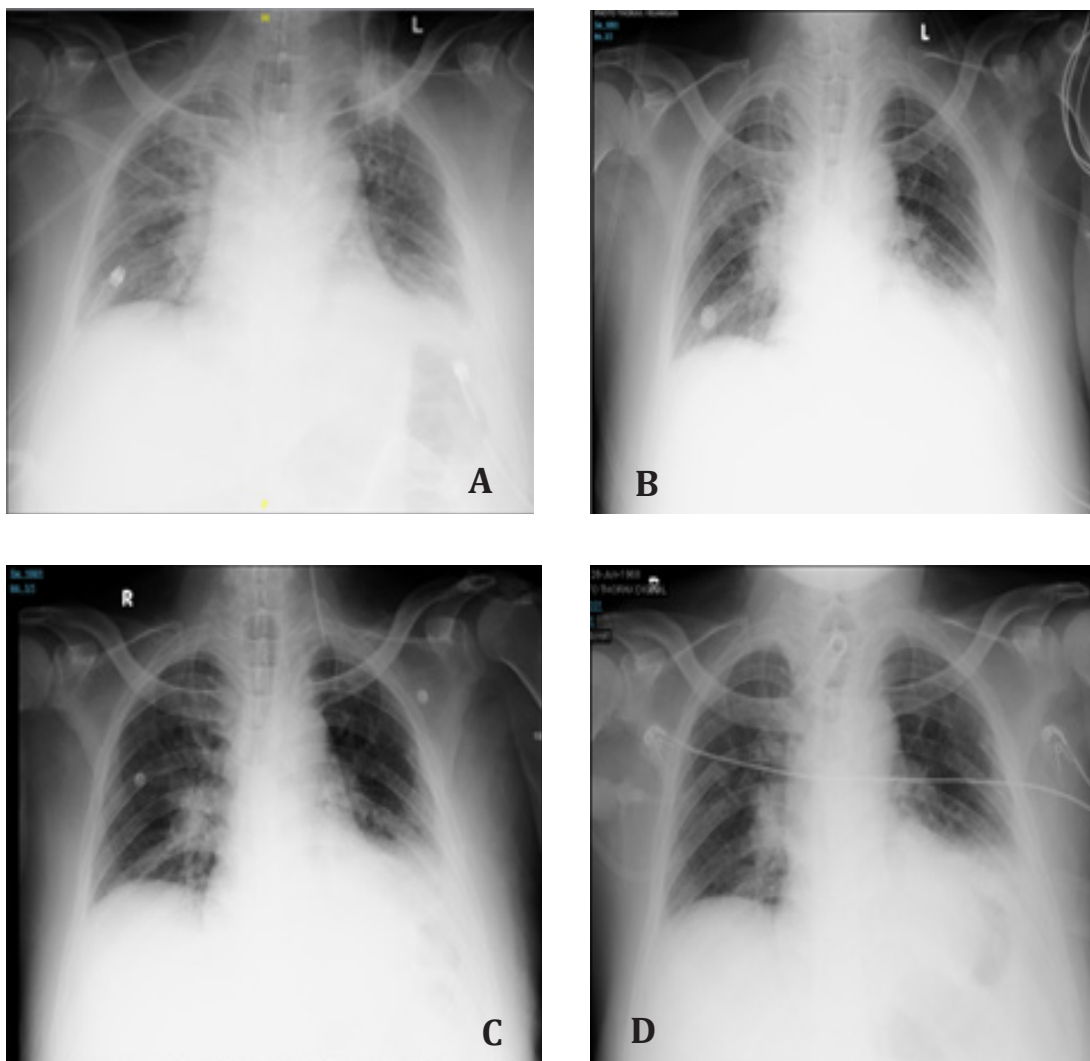
yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan *ultrasonography* (USG). Penelitian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis menunjukkan kontribusi yang baik dalam meningkatkan kekuatan pernapasan dengan mengukur tekanan inspirasi maksimal dan keberhasilan *spontaneous breathing trial* (SBT).^{4,5} Berdasarkan hasil temuan ini, aminofilin dianggap dapat berkontribusi baik dalam membantu meningkatkan kekuatan otot pernapasan pada pasien dengan kesulitan ekstubasi.

Deskripsi Kasus

Seorang laki-laki, usia 53 tahun dengan berat badan 70 kg, tinggi 165cm, dirawat di *General ICU* (GICU) dengan pascaoperasi evanterasi diafragma. Pasien sebelumnya dirujuk dengan kebutuhan bantuan ventilasi mekanik pascaoperasi. Pada saat diterima pasien dengan gagal napas akibat *ventilator associated pneumonia*, pascatorakotomi *repair* evanterasi diafragma kiri. Setelah masuk GICU pasien diberikan *support* ventilasi mekanik dengan PS 18, PEEP 5, FiO₂ 85%, didapat volume tidal (VT) 390–440 mL. Delapan jam pascabantuan ventilasi mekanik, PS dapat diturunkan menjadi 16, dengan PEEP 6, FiO₂ 50%, dan saturasi O₂ 99%. Hasil kultur sputum didapatkan bakteri *klebsiella pneumoniae* yang sensitif terhadap antibiotik meropenem dan gentamisin sehingga penatalayanan antibiotik dilakukan. Selama perawatan pasien mengalami pneumotoraks dan dilakukan pemasangan *chest tube*. Dari hasil pemeriksaan

Tabel 1 Hasil Pemeriksaan (Analisis) Gas Darah Arteri (AGDA) Serial

Tanggal Pemeriksaan	pH	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mEq/L)	BE (mmol/L)	SO ₂ (%)
24/01/2022	7,420	52,3	103,1	34,3	9,0	97,7
31/02/2022	7,323	69,6	109,7	36,5	9,2	97,1
14/02/2022	7,484	39,5	165,2	29,6	6,8	98,9
05/03/2022	7,385	58,3	101,9	35,3	9,4	96,7
12/03/2022	7,429	66,2	116,2	45,3	19,1	97,6
21/03/2022	7,410	55,2	100,9	34,6	7,7	96,8



Gambar 1 Evaluasi serial foto toraks pasien. a. Foto thoraks pasca-support ventilator mekanik di GICU dengan gambaran bronkopneumonia bilateral dan terdapat chest tube; b. serial 3 hari rawatan GICU dengan gambaran bronkopneumonia; c. serial hari rawatan ke-43 di GICU dengan pneumonia perbaikan dan efusi pleura kiri; d. serial hari rawatan ke-68 dengan perbaikan pneumonia

Sumber: Dokumentasi pribadi

laboratorium selama rawatan pasien juga mengalami hipoalbuminemia dan dilakukan koreksi albumin. Pasien juga dilakukan *percutaneous dilatational tracheostomy* (PDT).

Asesmen pada hari ke-20 berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang diperoleh bahwa VAP pada pasien dapat teratasi terlihat pada Gambar 1 b dan hasil laboratorium pada Tabel 1. Pada hari ke-27 *support* ventilasi mekanik pasien dapat diturunkan menjadi

CPAP dengan FiO_2 50%; PS 16; PEEP 5, VT 493–577 mL; MV 10,8 L; RR 22x/menit; SpO_2 100%. Setelah *support* dengan CPAP pasien mengalami kegagalan untuk *spontaneous breathing trial* (SBT) beberapa kali sehingga masuk dalam kategori sulit dilakukan penyapihan ventilator mekanik.

Dilakukan evaluasi pemeriksaan klinis dan penunjang pada pasien untuk memastikan tidak ada faktor yang memperberat kondisi

klinis baik akibat infeksi, metabolis, ataupun penyebab lain. Pasien didiagnosis dengan kelemahan otot diafragma dan otot pernapasan lainnya. Pada pasien diberikan aminofilin dengan dosis 6mg/kgBB, 200mg diberikan dengan bolus selama 30 menit dan 220mg berikutnya dalam 24 jam selama 5 hari.³

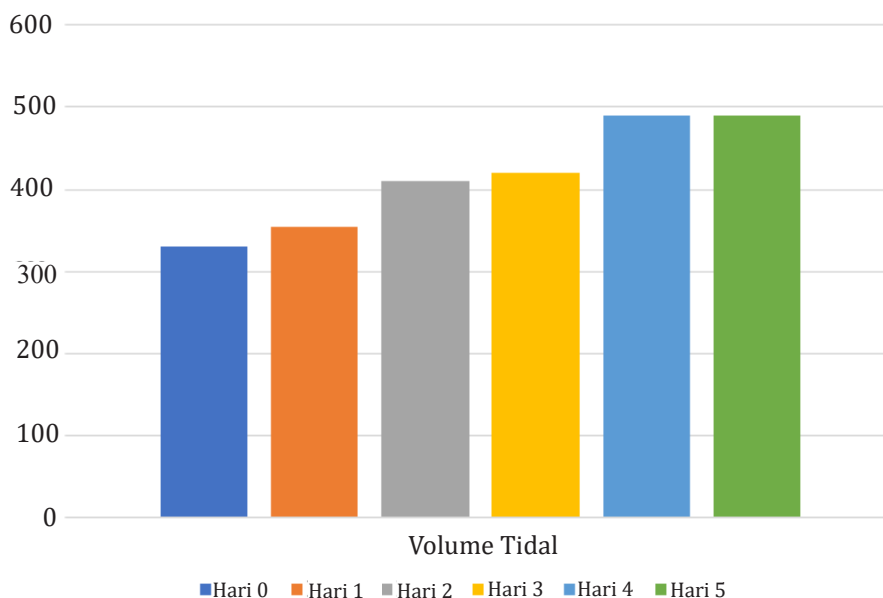
Pada hari pertama pemberian aminofilin didapatkan *support* ventilasi mekanik dapat diturunkan menjadi CPAP PS9; PEEP 5; FiO₂ 50%; VT 359–368 mL; MV 8,04 L; dengan RR 18x/menit; SpO₂ 99% dan pasien relatif terlihat stabil secara klinis.

Pemberian aminofilin dilanjutkan selama lima hari dengan hasil penurunan kebutuhan *support* yang signifikan. Pada hari ke-6 didapatkan RR 18–20x/menit, T-Piece 4–6 L/menit, dengan SPO₂ 97–99%. Data untuk perubahan *support* ventilasi mekanik dan VT dapat dilihat pada Diagram 1. Setelah percobaan selama 30 menit sampai 1 jam pasien dapat bernapas spontan tanpa *support*

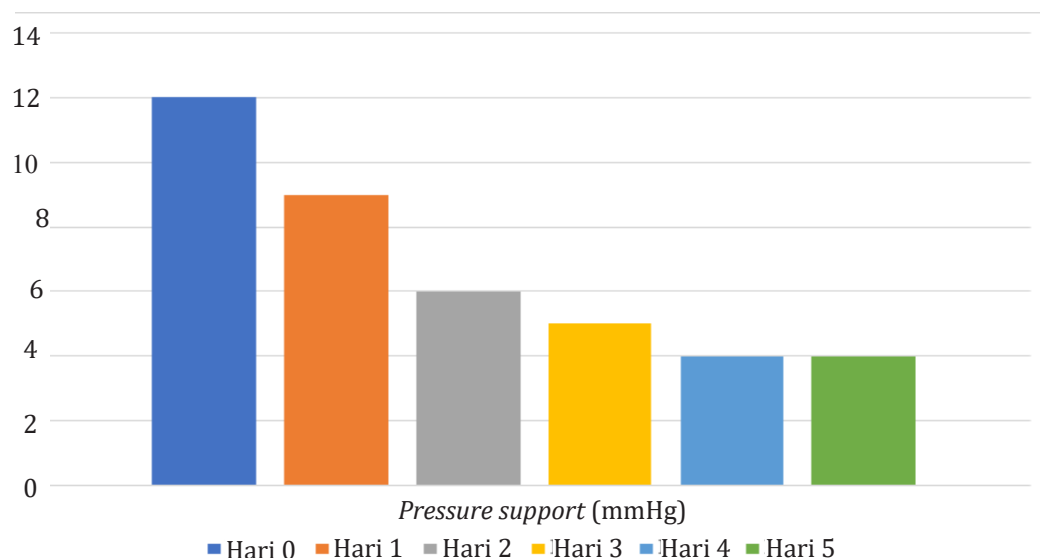
ventilasi mekanik dengan RR 22–24x/menit, NRM 6–8L/menit, SPO₂ 97–99%, dengan kondisi klinis yang stabil.

Pemeriksaan foto toraks serial menunjukkan perbaikan dari kondisi awal pasien mengalami VAP sampai kondisi terakhir sebelum dipindahkan ke ruangan. Pemeriksaan penunjang foto toraks serial dapat dilihat pada Gambar 1. Pemeriksaan (analisis) gas darah arteri (AGDA) menunjukkan perbaikan pada saat kami memberikan aminofilin sampai pasien dapat dilakukan penyapihan ventilasi mekanik. Hasil pemeriksaan AGDA selama masa rawatan dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil yang signifikan juga dapat dilihat pada peningkatan VT dan penurunan PS mulai hari pertama pemberian aminofilin sampai hari ke-5 pemberian terapi. Seiring dengan waktu dan penatalaksanaan yang komprehensif, pasien berangsur mengalami perbaikan kondisi klinis, tanpa ada kesulitan bernapas dan dapat berkomunikasi dengan



Gambar 2 Evaluasi serial nilai VT dan PS pada pasien. Nilai VT pasien secara serial. Hari ke-0 merupakan hari sebelum diberikan terapi dengan aminofilin. Hari 1–5 merupakan hari diberikan terapi aminofilin. Jika dilihat pada bagan, pada hari 0 VT yang tercapai hanya 330 mL dengan modus ventilator PS. Setelah pemberian terapi aminofilin didapatkan peningkatan VT mulai hari pertama sampai pada hari ke-4 *support* ventilasi mekanik dapat dihentikan. Peningkatan VT signifikan terdapat pada hari ke-2 dan ke-3 pemberian terapi aminofilin



Gambar 3 Penilaian PS pasien secara serial. Jika dilihat pada bagan, pada hari 0 pasien masih dengan bantuan *pressure* dari ventilasi mekanik sebesar 12 mmHg. Setelah pemberian terapi aminofilin didapatkan penurunan kebutuhan PS. Pada hari ke-1 kebutuhan bantuan PS ventilasi mekanik pasien 9 mmHg, pada hari ke-2 kebutuhan kembali turun menjadi 6 mmHg, dan hari ke-3 menjadi 5mmHg (*minimal support*). Pada hari ke-4 dan ke-5 pasien sudah dapat bernapas tanpa membutuhkan PS dari ventilator mekanik. Penurunan kebutuhan bantuan *pressure* signifikan terlihat pada hari ke-1 dan ke-2

baik dengan tenaga kesehatan. Evaluasi serial pengukuran nilai VT, PS dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3. Observasi keadaan klinis pasien dilakukan selama lima hari di GICU sebelum pasien dipindahkan ke ruangan.

Pembahasan

Salah satu asesmen penting pada kasus ini adalah pasien mengalami kelemahan otot diafragma yang diakibatkan oleh kondisi pascaevanterasi diafragma dan penggunaan ventilator yang lama. Berdasarkan penelitian sebelumnya risiko VIDD menjadi meningkat setelah 72 jam penggunaan ventilator. Pada kasus ini, pasien menjalani operasi diafragma disertai penggunaan ventilator selama lebih dari 20 hari sehingga pasien sangat berisiko mengalami VIDD.

Pada kasus, pasien sempat mengalami *ventilator associated pneumonia* selama rawatan. Dilakukan penatalaksanaan terhadap kondisi pneumonia menggunakan antibiotik adekuat dengan hasil perbaikan

baik klinis maupun evaluasi pemeriksaan penunjang. Selain itu, diberikan asupan nutrisi yang adekuat dan rehabilitasi medik yang komprehensif dengan fisioterapi. Manajemen pada faktor non-ventilasi dinilai sangat penting untuk dapat menyingkirkan penyebab di luar kemampuan diafragma untuk berkontraksi. Setelah dilakukan tata laksana pada faktor non-ventilasi, pasien tidak dapat lepas dari *support pressure* ventilator. Hal ini yang mendasari diagnosis terjadi kelemahan *nervus phrenicus* dan otot diafragma sehingga pasien diberikan terapi aminofilin selama 5 hari.

Pada laporan kasus ini pasien menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan dan dapat mempertahankan fungsi pernapasan secara spontan setelah pemberian terapi aminofilin. Walaupun hasil pemeriksaan (analisis) gas darah pasien tidak dapat mencapai target normal, evaluasi kondisi klinis menunjukkan perbaikan berupa: peningkatan VT; penurunan *respiratory rate* yang stabil; dan peningkatan kualitas kesadaran sehingga kami dapat melakukan penyapihan ventilator mekanik.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aminofilin memiliki efek inotropik terhadap diafragma, dan pada laporan kasus ini menunjukkan efek serupa yang dapat diukur dari peningkatan VT, penurunan PS, dan keberhasilan SBT.^{2,5}

Ketika masuk ke tubuh, aminofilin melepaskan teofilin yang menghasilkan efek bronkodilatasi. Aminofilin juga menjadi antagonis terhadap reseptor adenosin A2B secara kuat yang mencegah bronkokonstriksi dengan menghambat pelepasan mediator seperti histamin dan leukotrin dari sel mast. Aktivitas ini secara teori berperan secara tidak langsung untuk bronkodilatasi. Aminofilin juga meningkatkan *uptake* kalsium melalui celah kalsium yang dimediasi oleh adenosin, menghasilkan efek peningkatan kontraksi dan perbaikan otot diafragma yang *fatigue*. Aminofilin juga memiliki efek anti-inflamasi pada dosis rendah yang bekerja dengan memperbaiki aktivitas *histone deacetylase-2* (HDAC2) yang meningkatkan respon terapi terhadap steroid. Teofilin memiliki efek imunomodulator dengan merangsang penghambatan sel T limfosit pada airway, khususnya pada pasien asma, mendorong apoptosis neutrofil, dan menekan ekspresi gen inflamasi pada dosis rendah. Studi lain juga menunjukkan aminofilin selain memiliki efek bronkodilatasi, juga memiliki efek anti-inflamasi, imunomodulator, dan bronkoprotektif. Studi terbaru juga menyimpulkan bahwa aminofilin memiliki peran penting terhadap biogenesis mitokondria pada epitel sel paru dengan meningkatkan rasio DNA mitokondria dan DNA nuklear. Dari beberapa hal diatas, dapat disimpulkan bahwa penggunaan aminofilin dapat bermanfaat meningkatkan fungsi paru dan kekuatan otot diafragma pada pasien dengan gangguan fungsi paru.³⁻⁸

Hasil laporan kasus kami menyimpulkan bahwa keberhasilan penyapihan ventilator mekanik pada pasien ini adalah multifaktorial. Kondisi di luar diafragma seperti penatalaksanaan infeksi, pemberian nutrisi adekuat, dan fisioterapi memiliki peran penting dalam keberhasilan penyapihan

ventilator mekanik. Penggunaan aminofilin dapat membantu memberikan perbaikan klinis terhadap kekuatan otot diafragma apabila disertai dengan penatalaksanaan adekuat pada kondisi multifaktorial ini.

Laporan kasus ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, pada kasus ini kami tidak melakukan pengukuran kadar konsentrasi aminofilin serum, sehingga batas bawah dosis terapeutik yang diberikan tidak diketahui dan penelitian sebelumnya menunjukkan batas bawah dosis terapeutik untuk efek aminofilin adalah $\geq 10 \mu\text{g/dL}$. Berdasarkan teori apabila dicapai batas bawah dosis terapeutik maka konsentrasi aminofilin dapat memperbaiki dan meningkatkan aktivitas *histone deacetylase 2* (HDAC2) yang menurunkan stres oksidatif diafragma sehingga pada laporan kasus ini kami kesulitan menyimpulkan konsentrasi terapeutik aminofilin yang dianjurkan pada plasma. Kedua, kami tidak melakukan pemeriksaan mediator inflamasi pada pasien ini sehingga sulit bagi kami menyimpulkan efek imunomodulator dan anti inflamasi pada aminofilin, walaupun kemungkinan hal tersebut ada. Ketiga, kami melakukan pengukuran perbaikan VT dan penurunan PS untuk mewakili kekuatan otot pernapasan.^{5,9}

Meskipun demikian, kedua parameter ini tidak memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap perangsangan *nervus phrenicus* dan kekuatan otot diafragma. Maka dari itu, penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mencegah keterbatasan laporan kasus ini.

Simpulan

Sebagai simpulan, penggunaan aminofilin secara klinis dapat meningkatkan kekuatan otot pernapasan pada pasien dengan kesulitan penyapihan akibat penggunaan ventilator mekanik jangka panjang. Penelitian lanjutan dengan pengukuran spesifik dengan sampel yang lebih banyak diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil laporan kasus ini.

Daftar Pustaka

1. O'Higgins F. An introduction to mechanical

- ventilation in the Intensive Care Unit. *Update Anaesthesia*. 2003;(16):27–30.
- Kim WY, Lim CM. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: diagnosis and role of pharmacological agents. *Resp Care Med*. 2017;62(11):1485–91.
 - Bascom AT, Lattin CD, Aboussouan LS, Goshgarian HG. Effect of acute aminophylline administration on diaphragm function in high cervical tetraplegia: a case report. *Chest*. 2005;127(2):658–61.
 - Kim WY, Park SH, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Koh Y, dkk. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J Crit Care Med*. 2016;33:145–50.
 - Yu TJ, Liu YC, Chu CM, Hu HC, Kao KC. Effects of theophylline therapy on respiratory muscle strength in patients with prolonged mechanical ventilation a retrospective cohort study. *Med J US*. 2019;98(2):E13982.
 - Lorensia A, Ikawati Z, Andayani TM, Suryadinata RV, Hantoro KAA, Firanita LD. Effectiveness and toxicity risk of intravenous aminophylline in exacerbation asthma treatment. *Ind J Clin Pharm*. 2018;7(2):78–8.
 - Zafar Gondal A, Zulfiqar H. Aminophylline. In: StatPearls Publishing; 2023.[diunduh 5 Mei 2023]. Tersedia dari: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424759>.
 - Yuzkat N, Kati I, Isik Y, Kavak S, Goktas U, Cengiz N. Effects of theophylline with methylprednisolone combination therapy on biomechanics and histopathology in diaphragm muscles of rats. *Inflammation*. 2016;39(5):165–41
 - Eid NS, O'Hagan A, Bickel S, Morton R, Jacobson S, Myers JA. Anti-inflammatory dosing of theophylline in the treatment of status asthmaticus in children. *J Ast Allergy*. 2016;9:183–89.
 - Weinberger M, Children R. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *RschGt J*. 2018;13(12):22–30.