

Penggunaan Kafein Sitrat pada Bayi Prematur

**Putri Maharani Tristanita Marsubrin,
Kanya Lalitya Jayanimitta Sugiyarto**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta/ Rumah Sakit Universitas Indonesia, Depok*

Pendahuluan

Apnea merupakan manifestasi klinis dari pernapasan yang imatur dan sering terjadi pada bayi prematur yang dirawat di *Neonatal Intensive Care Unit*. *Apnea of prematurity* (AOP) ditandai adanya bukti *apnea* (henti napas) yang berlangsung 15–20 detik atau lebih, atau durasi *apnea* lebih singkat disertai dengan bradikardia dan/atau desaturasi. Insiden AOP berbanding terbalik dengan usia gestasi (UG) dan berat lahir.¹ Kafein merupakan salah satu tatalaksana farmakologis untuk mengatasi AOP.² Kafein termasuk golongan *methylxanthine*, seperti teofilin dan aminofilin.³ Kafein sebagai pilihan terapi AOP di negara maju sejak tahun 1970an.⁴ Sedangkan di negara berkembang, aminofilin masih menjadi obat yang paling sering digunakan untuk tatalaksana AOP.⁵ Dibandingkan dengan aminofilin dan teofilin, kafein memiliki efek terapeutik dan daya serap lebih baik, waktu paruh lebih lama, dan efek samping lebih sedikit. Oleh karena itu, kafein dijadikan terapi lini pertama untuk tatalaksana AOP.³

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja kafein untuk menurunkan kejadian AOP adalah dengan menstimulasi pusat pernapasan di medula, meningkatkan sensitivitas terhadap karbon-dioksida (CO₂), tonus otot, fungsi/kontraktilitas diafragma, *minute ventilation*, laju metabolisme, serta konsumsi oksigen (O₂). Kafein juga menstimulasi sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskular, meningkatkan sekresi katekolamin, efek diuresis, serta mengubah homeostasis glukosa.⁶

Kafein berfungsi sebagai *selective adenosine antagonist* pada reseptor A_{2a} dan *non-selective adenosine antagonist* pada reseptor A₁, yang dapat memodulasi beberapa neurotransmitter, seperti noradrenalin, dopamin, serotonin, asetilkolin, glutamin, dan asam gamma-aminobutirat. Kafein juga meningkatkan *cyclic adenosine 3',5' monophosphate* dan *cyclic guanosine monophosphate* yang dapat menyebabkan bronkodilatasi. Selain itu, kafein meningkatkan aktivitas kemoreseptor perifer, sehingga dapat memperbaiki *apnea*. Kafein juga bekerja sebagai anti-inflamasi di paru-paru yang imatur.⁶

Korespondensi: Putri Maharani Tristanita Marsubrin,
E-mail: putristanita2806@yahoo.com

Efek Terapeutik Kafein Sitrat

Apnea of Prematurity

Methylxanthine telah banyak digunakan untuk tatalaksana AOP. Namun, pemilihan antara kafein dengan aminofilin masih menjadi kontroversi. Pada tinjauan sistematis dan meta-analisis, pemberian kafein dan aminofilin memiliki efektivitas terapi yang serupa pada fungsi respirasi (OR 1,05; IK 95% 0,40–2,74; $P = 0,914$). Namun, efek samping seperti takikardia (OR 0,22; IK 95% 0,13–0,37; $P < 0,001$) dan *feeding intolerance* (OR 0,40; IK 95% 0,23–0,70; $P = 0,001$) pada pemberian kafein lebih kecil dibandingkan aminofilin.⁵ Studi retrospektif Lin, et al⁷ mendapatkan rerata durasi pengobatan AOP lebih singkat pada kelompok kafein dibanding kelompok aminofilin/ teofilin (11 hari vs 17 hari, $P = 0,002$).

Apnea Pasca Operasi

Risiko *apnea* pasca operasi meningkat pada bayi prematur dengan riwayat *apnea* sebelumnya, *post menstrual age* (PMA) lebih muda, *bronchopulmonary dysplasia* (BPD), dan anemia sebelum operasi.⁶ Pemberian kafein 5–10 mg/kg secara intravena sebelum operasi secara signifikan mengurangi kejadian *apnea* pasca operasi.⁸ Studi sebelumnya mendapatkan penurunan risiko *apnea* pasca operasi pada kelompok bayi yang mendapatkan kafein dibandingkan dengan kelompok plasebo (RR 0,09; IK 95% 0,02–0,34). Oleh karena itu, dianjurkan memberikan kafein pada bayi prematur selama atau segera setelah induksi anestesi untuk mencegah *apnea* pasca operasi.⁶

Apnea terkait Bronkiolitis

Bayi dengan bronkiolitis dapat memperlihatkan episode *apnea*, sehingga memerlukan bantuan ventilasi. Bayi prematur dan bayi berusia kurang dari 2 bulan lebih rentan mengalami *apnea* terkait bronkiolitis. Pemberian kafein dapat mengurangi risiko dilakukan intubasi endotrakeal dan mendapatkan ventilasi mekanik (OR 0,30; IK 95% 0,07–1,4; $P = 0,15$). Namun, tidak didapatkan perbedaan durasi penggunaan alat bantuan napas, ventilasi mekanik invasif, dan lama rawat. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mendukung pemberian kafein pada *apnea* terkait bronkiolitis.⁶

Mencegah Gagal Ekstubasi

Kafein digunakan untuk menunjang keberhasilan ekstubasi dengan merangsang pernapasan pada bayi prematur. Sebuah meta-analisis dari 6 penelitian melaporkan adanya penurunan kegagalan ekstubasi dengan memberikan kafein sebagai profilaksis (RR 0,48; IK 95% 0,32–0,71).⁶ Pada studi Wan, et al⁹ pemberian dosis rumatan kafein 10 mg/kg BB/hari, dapat menurunkan angka kegagalan ekstubasi (16,7% vs 36,8%), durasi penggunaan ventilasi invasif ($7,2 \pm 2,1$ hari vs $8,5 \pm 2,4$ hari), dan lama *apnea* ($1,8 \pm 1,3$ hari vs $3,2 \pm 1,1$ hari).

Bronchopulmonary Dysplasia

Bronchopulmonary dysplasia merupakan komplikasi kronis pernapasan yang terjadi pada bayi prematur.¹⁰ Pakvasa, et al¹¹ dalam studinya mendapatkan penurunan risiko BPD dengan memberikan kafein sebelum usia 3 hari (OR 0,69; IK 95% 0,64–0,75). Lamba, et al¹² menyatakan risiko BPD 0,37 kali lebih rendah pada kelompok bayi yang mendapatkan kafein dosis tinggi (10 mg/kg/hari) dibandingkan dengan bayi yang mendapatkan kafein dosis rendah (6 mg/kg/hari).

Hipoksemia Intermittent

Hipoksemia *intermittent* dideskripsikan sebagai episode singkat dan berulang dari penurunan saturasi oksigen hemoglobin yang diikuti dengan reoksigenasi.⁶ Dobson, et al¹³ mendapatkan adanya penurunan risiko hipoksia *intermittent* dengan pemberian kafein 14–20 mg/kg/hari pada bayi prematur (36–38 minggu PMA). Pada studi uji acak terkontrol, didapatkan dosis yang paling efektif dan dapat ditoleransi untuk mencegah hipoksia *intermittent* pada *late preterm*, yaitu sebesar 20 mg/kg/hari.¹⁴ Dosis kafein yang lebih tinggi diperlukan bayi prematur untuk mempertahankan konsentrasi kafein $>20 \mu\text{g/ml}$ setelah usia 36 minggu PMA. Pada konsentrasi kafein $>20 \mu\text{g/ml}$, tingkat hipoksia *intermittent* secara signifikan menurun dibandingkan dengan bayi yang tidak mendapatkan kafein hingga usia 38 minggu PMA.¹³

Patent Ductus Arteriosus (PDA)

Manfaat pemberian kafein pada PDA dihubungkan dengan adanya peningkatan *cardiac index*, *stroke volume*, dan denyut jantung; serta peningkatan tekanan darah tanpa

perubahan signifikan dari resistensi vaskular sistemik. Pada studi *caffeine for apnea of prematurity* (CAP), kelompok kafein secara signifikan berisiko lebih kecil memerlukan terapi farmakologis untuk penutupan PDA (aOR 0,67; IK 95% 0,54–0,82) serta tindakan ligasi PDA (aOR 0,29; IK 95% 0,2–0,43) dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁶ Jones, et al¹⁵ membandingkan pemberian kafein sebelum usia 3 hari dengan pemberian kafein setelah 3 hari pada bayi berat lahir sangat rendah. Pada bayi yang diberikan kafein sebelum usia 3 hari didapatkan risiko PDA 2,5 kali lebih kecil ($P < 0,001$) dan 4,9 kali lebih kecil untuk ligasi PDA ($P < 0,001$).

Efek Neuroprotective

Kafein merupakan neuroprotektif yang manfaatnya telah diakui secara luas. Namun, efeknya bergantung dosis yang diberikan, *neurodevelopmental stage* pada saat pemberian, serta lamanya pemberian. Kafein dapat memperbaiki kerusakan otak setelah terjadi hipoksia-iskemia dengan mengurangi apoptosis sel saraf dan memberikan efek protektif pada otak. Kafein juga meningkatkan perkembangan jaringan otak yang imatur serta membantu memperbaiki gangguan perilaku jangka panjang.¹⁶ Studi CAP mendapatkan angka *survival* lebih tinggi tanpa adanya gangguan *neurodevelopmental* (gangguan kognitif, *cerebral palsy*, gangguan pendengaran atau penglihatan bilateral) saat usia koreksi 18–21 bulan pada kelompok kafein dibandingkan kelompok plasebo (59,8 % vs 53,8%; aOR 0,77; IK 95% 0,64–0,93; $P = 0,008$).⁶

Retinopathy of Prematurity (ROP)

Lodha, et al¹⁷ membandingkan pemberian kafein sebelum usia 2 hari dengan setelah usia 2 hari. Tidak ada perbedaan dalam penurunan risiko ROP derajat 3 atau lebih (aOR 0,85; IK 95% 0,57–1,25) pada kedua kelompok. Namun, studi lain menunjukkan angka kejadian ROP lebih kecil pada kelompok kafein dibandingkan kelompok plasebo (5,1% vs 7,9%; aOR 0,61; IK 95% 0,42–0,89).⁶ Durasi pemberian ventilasi tekanan positif dan oksigen yang lebih singkat serta berkurangnya risiko hipoksia *intermittent* pada bayi yang mendapatkan kafein akan berkontribusi terhadap penurunan risiko ROP berat.¹⁸

Renal

Kafein memberikan efek diuretik melalui peningkatan bersihan kreatinin dalam waktu 12 jam setelah pemberian.⁶ Pada studi kohort observasional retrospektif, neonatus yang diberikan kafein berisiko lebih kecil untuk mengalami gagal ginjal akut (GGA) berdasarkan nilai kreatinin serum (aOR 0,20, IK 95%, 0,11–0,37); namun, tidak ada hubungan antara penggunaan kafein dengan GGA dini (≤ 7 hari) berdasarkan penurunan diuresis tanpa diikuti peningkatan kreatinin (aOR 0,40, IK 95%, 0,15–1,06).¹⁹

Sistem Gastrointestinal

Gastroesophageal reflux relatif sering terjadi pada bayi prematur. Pemberian kafein pada bayi prematur, tidak memperberat gejala GER.⁶ Pada uji acak terkontrol, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara waktu pengosongan lambung neonatus dengan berat lahir < 1000 gram ($P = 0,879$) dan UG < 28 minggu ($P = 0,964$).²⁰

Efek Antiinflamasi

Dalam kisaran dosis 10–20 mg/L, pemberian kafein pada bayi prematur dapat menurunkan IL-6 dan TNF- α , serta meningkatkan IL-10. Suatu studi prospektif observasional, sekitar 24 jam pasca *loading*, tingkat IL-10 menurun sebesar 47,5% pada darah perifer dan 38,5% pada aspirasi trakeal, sedangkan tingkat sitokin lainnya tidak ada perubahan.⁶

Waktu Pemberian Kafein: Early vs Late

Belum ada panduan pasti dalam menentukan waktu yang tepat untuk memulai pemberian kafein. Pedoman tatalaksana sindrom distres napas *European Consensus 2019* dan *National Institute for Health Care Excellence* merekomendasikan pemberian kafein dini (kurang dari 3 hari setelah lahir) akan memiliki lebih banyak manfaat.³ Rekomendasi tersebut diperkuat dengan studi meta-analisis dan studi CAP, bahwa pemberian kafein dini dapat menurunkan angka kejadian BPD. Selain itu, pada studi lain tidak ditemukan peningkatan mortalitas.^{18,21}

Dosis Pemberian Kafein: Standar vs Tinggi

Pemberian kafein yang direkomendasikan FDA adalah 20 mg/kg untuk loading

dose, diikuti dosis rumatan 5 mg/kg/hari.¹⁸ Vliegenthart, et al²² menunjukkan adanya penurunan yang signifikan terhadap kejadian BPD, kombinasi BPD atau kematian, serta gagal ekstubasi pada bayi yang diberikan dosis kafein lebih tinggi (20 mg/kg/hari). Namun,

disertai bebas *apnea* selama 8 hari.⁶ Studi lain mendapatkan penghentian kafein pada PMA 40 minggu secara signifikan dapat mengurangi kejadian hipoksia *intermittent* pada bayi prematur.²⁴

Tabel 1. Hubungan antara Dosis Rumatan Kafein Sitrat, Manfaat Klinis, dan Efek Samping

Dosis Rumatan	Manfaat Klinis	Efek Samping
5–10 mg/kg/hari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tatalaksana AOP 2. Durasi intubasi dan penggunaan alat pernapasan non-invasif lebih singkat 3. Mengurangi kejadian BPD/CLD 4. Menurunkan kebutuhan tatalaksana untuk PDA 5. Mengurangi keparahan derajat ROP 6. Meningkatkan fungsi motorik dan persepsi visual pada usia 5 tahun 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menstimulasi sistem saraf pusat: menyebabkan iritabilitas, <i>jitteriness</i>, tremor, dan hipertonia 2. Efek kardiovaskular: takikardia dan meningkatkan tekanan darah 3. Penurunan berat badan dalam 3 minggu pertama setelah pemberian kafein 4. Tidak diketahui efek samping jangka Panjang
20 mg/kg/hari	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lebih efektif menurunkan kejadian <i>apnea</i> 2. Mengurangi kejadian gagal ekstubasi 3. Mengurangi durasi penggunaan ventilasi mekanik 4. Memperbaiki luaran <i>neurodevelopmental</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Membutuhkan waktu yang lebih lama untuk menaikkan berat badan 2. Meningkatkan kejadian <i>feeding intolerance</i> 3. Meningkatkan kejadian takikardia

tidak didapatkan perbedaan angka mortalitas dan gangguan *neurodevelopmental*. Efek samping pada meta-analisis ini adalah risiko takikardia meningkat. Namun, tidak ada perbedaan kejadian NEC, perforasi intestinal, hiperglikemia, ROP, dan IVH.

Saat ini, banyak unit yang menggunakan dosis rumatan 5–10 mg/kg/hari. Studi terbaru telah melaporkan penggunaan dosis rumatan yang lebih tinggi memberikan manfaat lebih dibandingkan dengan dosis rumatan standar tanpa peningkatan efek samping (Tabel 1). Namun, pemberian kafein dengan dosis yang lebih tinggi masih belum dapat direkomendasikan karena belum kuat bukti yang mendukung.²²

Durasi Penggunaan Kafein

Banyak bukti yang mendukung manfaat dari pemberian kafein.²³ Namun, tidak ada studi yang melaporkan mengenai waktu yang tepat untuk menghentikan pemberian kafein.⁶ Penurunan risiko AOP yang disertai dengan pertambahan PMA dijadikan dasar untuk menghentikan pemberian kafein.²³ Kejadian AOP umumnya menurun pada UG >34 minggu, namun pemberian kafein pada umumnya tetap dilanjutkan hingga bayi prematur mencapai usia koreksi 34–36 minggu dan

Kesimpulan

Pemberian kafein terbukti dapat mengurangi kejadian *apnea*, kebutuhan serta durasi penggunaan ventilasi mekanis, risiko kerusakan paru-paru, serta kemungkinan gangguan neurologis. Kafein merupakan pilihan pertama tatalaksana AOP dengan potensi efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan *methylxanthine* lainnya.

Daftar Pustaka

1. Miller TL, Raab LM, Shaffer TH, Schweikert A, Diana F, Fort P, et al. A novel agnostic respiratory stimulant as a treatment for apnea of prematurity: a proof-of-concept study. *Cureus*. 2022;14(9):e28900.
2. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, Trevisanuto D, Baraldi E, Roehr CC. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*. 2020;6:00330-2019.
3. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and clinical outcomes in premature neonates. *Children (Basel)*. 2019; 6(11):118.
4. Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2018;2018:1-

- 11.
5. Miao Y, Zhou Y, Zhao S, Liu W, Wang A, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and safety of caffeine citrate and aminophylline in treating apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17:e0274882.
6. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:81-93.
7. Lin YC, Tan YL, Yen TA, Chen CY, Tsao PN, Chou HC. Specific premature groups have better benefits when treating apnea with caffeine than aminophylline/theophylline. *Front Pediatr*. 2022;10:817624.
8. Subramaniam R. Anaesthetic concerns in preterm and term neonates. *Indian J Anaesth*. 2019;63:771-9.
9. Wan L, Huang L, Chen P. Caffeine citrate maintenance doses effect on extubation and apnea postventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:2635-40.
10. Tian C, Li D, Fu J. Molecular mechanism of caffeine in preventing bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Front Pediatr*. 2022;10:902437.
11. Pakvasa MA, Saroha V, Patel RM. Optimizing caffeine use and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2018;45:273-91.
12. Lamba V, Winners O, Fort P. Early high-dose caffeine improves respiratory outcomes in preterm infants. *Children*. 2021;8:501.
13. Dobson NR, Rhein LM, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Eichenwald E, et al. Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age. *J Perinatol*. 2017;37:1135-40.
14. Oliphant EA, McKinlay CJD, McNamara D, Cavadino A, Alsweiler JM. Caffeine to prevent intermittent hypoxaemia in late preterm infants: randomised controlled dosage trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;0:F1-8.
15. Jones A, Patel E, Carey K, Jreisat C, Kampanatkosol R, Sajous C. Does early caffeine therapy effect patent ductus arteriosus outcomes in very low birth weight infants? *Acad J Ped Neonatol*. 2017;4:555696.
16. Yang L, Yu X, Zhang Y, Liu N, Xue X, Fu J. Encephalopathy in preterm infants: advances in neuroprotection with caffeine. *Front Pediatr*. 2021;9:724161.
17. Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton D, Yusuf K, Lapointe A, et al. Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics*. 2019;143:e20181348.
18. Dobson NR, Hunt CE. Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy. *Pediatr Res*. 2018;84:333-40.
19. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, Carmody JB, Griffin RL, Guillet R, et al. Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2018;172:e180322.
20. Gounaris AK, Grivea IN, Baltogianni M, Gounari E, Antonogeorgos G, Kokori F, et al. Caffeine and gastric emptying time in very preterm neonates. *J Clin Med*. 2020;9:1676.
21. Kua KP, Lee SWH. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:180-91.
22. Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F523-9.
23. Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Nair PMC, Jain N. Duration of caffeine for apnea of prematurity – a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2021;88:1174-79.
24. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, Corwin MJ, Heeren TC, Poets CF, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely. *JAMA Pediatr*. 2014;168:250-7.

