

## PERBANDINGAN PERBAIKAN NILAI PEAK EKSPIRATORY FLOW PENGGUNAAN AMINOFILIN DAN SALBUTAMOL PADA EKSASERBASI ASMA

Amelia Lorensia<sup>1</sup>, Zullies Ikawati<sup>2</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2</sup>, Daniel Maranatha<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical pharmacy-Community, Faculty of Pharmacy, University of Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, 60293 Indonesia

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta, 55281 Indonesia

<sup>3</sup>Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Airlangga, General Hospital Dr. Soetomo, Surabaya

### ABSTRACT

**Background:** Intravenous aminophylline is one of the most frequent exacerbations of asthma therapy in Indonesia. Even abroad, the use of aminophylline / theophylline is often used because of higher and better effectiveness than the first line, ie salbutamol nebulasi.

**Objective:** To determine the effectiveness of salbutamol nebulasi and aminophylline intravenously on exacerbation of asthma in improving lung function with peak expiratory flow (PEF) value with peak flow meter.

**Method:** This study used quasi experimental method, with research variable is PEF value. The study was conducted from January 2014 to June 2016. The study subjects were adult patients with asthma exacerbations in hospital in Surabaya, with consecutive sampling method. Test the dependent sample t-test (scale scale) to see the population in one group and test the independent sample t-test (scale scale) to see the differences between groups.

**Results:** This study activated 27 subjects in group A (intravenous aminophylline) and 30 people in group B (salbutamol nebulasi). The comparison of PEF improvements between the two groups used an independent sample t-test, which had previously been tested for normality with Shapiro Wilk with a p value of 0.001 (group A) and 0.001 (group B) which was not published by parametric tests. And after administration of asthma therapy, there is no number equal to both, both intravenous aminophylline and nebulized salbutamol.

**Conclusion:** The effectiveness of intravenous aminophylline is no different from salbutamol nebulasi in the improvement of PEF values.

**Keywords:** exacerbation of asthma, intravenous aminophylline, salbutamol nebulation, peak expiratory flow

### ABSTRAK

Latar belakang: Aminofilin intravena merupakan salah satu terapi eksaserbasi asma yang masih sering digunakan di Indonesia. Walaupun di luar negeri penggunaan aminofilin/teofilin sudah jarang digunakan karena efek samping yang tinggi dan efektifitas yang cenderung lebih rendah dibandingkan lini pertama, yaitu salbutamol nebulasi.

Tujuan: Mengetahui perbedaan efektifitas salbutamol nebulasi dan aminofilin intravena pada eksaserbasi asma dalam memperbaiki fungsi paru dengan nilai peak expiratory flow (PEF) dengan peak flow meter.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode kuasi eksperimental, dengan variabel penelitian adalah nilai PEF. Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2014 sampai Juni 2016. Subjek penelitian adalah pasien dewasa yang mengalami eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya, dengan metode consecutive sampling. Uji dependent sample t-test (skala rasio) untuk melihat perbedaan perubahan fungsi paru dalam satu kelompok dan uji independent sample t-test (skala rasio) untuk melihat perbedaan antar kelompok.

**Hasil:** Penelitian ini melibatkan 27 orang subjek penelitian pada kelompok A (aminofilin intravena) dan 30 orang pada kelompok B (salbutamol nebulasi). Perbandingan dari perbaikan nilai PEF antara kedua kelompok meng-

gunakan uji independent sample t-test (skala rasio), yang sebelumnya telah dilakukan uji normalitas dengan Shapiro Wilk dengan nilai p sebesar 0,001 (kelompok A) dan 0,001 (kelompok B) yang artinya dilanjutkan dengan uji non paramerik. Dan setelah pemberian terapi asma, tidak ada perbedaan perbaikan nilai PEF antara kedua kelompok terapi asma, baik aminofilin intravena dan salbutamol nebulasi.

**Kesimpulan:** Efektifitas aminofilin intravena tidak berbeda dengan salbutamol nebulasi dalam perbaikan nilai PEF.

**Kata kunci:** eksaserbasi asma, aminofilin intravena, salbutamol nebulasi, peak expiratory flow

#### Address for corespondance :

Dr. Amelia Lorensia, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt.  
Faculty of Pharmacy, Surabaya of University Jl. Raya Kalirungkut  
Surabaya 60293 08155020707 | amelia.lorensia@gmail.com ;  
amelia.lorensia@staff.ubaya.ac.id

#### How to cite this article :

**PERBANDINGAN PERBAIKAN NILAI PEAK EKSPIRATORY FLOW PENGGUNAAN AMINOFILIN DAN SALBUTAMOL PADA EKSASERBASI ASMA**

---

## PENDAHULUAN

---

Asma merupakan penyakit heterogen yang mempengaruhi 1-18% populasi di dunia, ditandai dengan gejala mengi, sesak napas, sesak dada, dan batuk, sebagai presentasi dari inflamasi kronik di saluran napas.<sup>1</sup> Di Indonesia prevalensi asma belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan 2-5% penduduk Indonesia menderita asma. Hasil penelitian *International Study on Asthma and Allergies in Childhood* menunjukkan bahwa di Indonesia prevalensi penyakit asma meningkat dari 4,2% pada tahun 1995 menjadi 5,4% pada tahun 2003. Hasil dari penelitian sebelumnya, prevalensi asma di Jawa Timur sendiri sekitar 2,62%.<sup>2</sup> Prevalensi asma di perkotaan umumnya lebih tinggi dibandingkan dengan di pedesaan, karena pola hidup di kota besar meningkatkan risiko terjadinya asma. Penyakit asma berasal dari keturunan sebesar 30% dan 70% disebabkan oleh berbagai faktor lainnya.<sup>2</sup>

Eksaserbasi asma (serangan asma) adalah episode yang ditandai dengan peningkatan progresif gejala sesak napas, batuk, mengi atau sesak dada dan penurunan progresif fungsi paru-paru.<sup>1</sup> Penyebab terjadinya penyempitan saluran napas pada eksaserbasi asma meliputi kontraksi otot polos saluran napas, pengentalan mukus pada lumen saluran napas, dan penebalan mukosa bronkus akibat edema.<sup>1</sup> Pengobatan lini utama dari eksaserbasi asma adalah golongan beta-2 agonis yang merupakan bronkodilator yang efektif pada pengobatan eksaserbasi asma. Beta-2 agonis mempunyai efek bronkodilatasi dan menurunkan permeabilitas kapiler.<sup>3</sup> Beta-2 agonis aksi cepat (SABA/ *Short Acting Beta-2 Agonist*) via inhalasi mempunyai onset yang cepat dalam terapi serangan asma.<sup>1,3</sup> SABA yang telah banyak digunakan dalam pengobatan eksaserbasi asma adalah salbutamol.

Obat eksaserbasi asma yang lain adalah golongan metilsantin, seperti teofilin/aminofilin yang merupakan obat bronkodilator yang lemah. Aminofilin merupakan *prodrug* dari teofilin, yang memiliki bioavailabilitas di dalam darah yang sama dengan sediaan teofilin.<sup>4</sup> Aminofilin termasuk sebagai salah satu obat pilihan dalam terapi eksaserbasi asma di DOEN (Daftar Obat Essensial Nasional) 2013, yang berarti aminofilin merupakan salah satu terapi yang direkomendasikan pada saat eksaserbasi asma di Indonesia.<sup>5</sup>

Aminofilin/teofilin merupakan bronkodilator yang poten dengan aksi anti inflamasi yang ringan,<sup>6</sup> sehingga dapat digunakan untuk pengobatan serangan asma.<sup>1</sup> Aminofilin merupakan obat dengan rentang terapi sempit, yang memiliki risiko tinggi terhadap kejadian ADR (*adverse drug reaction*) atau reaksi obat yang tidak dikehendaki pada dosis normal, sehingga seringkali obat dengan rentang terapi sempit akan memerlukan pemantauan khusus agar dapat mengoptimalkan keamanan dan efektifitas.

Di Indonesia, data mengenai perbandingan efektifitas dan keamanan dari aminofilin masih sangat terbatas. Rute pemberian aminofilin berupa sediaan intravena aminofilin dengan pertimbangan waktu kerja obat yang cepat dibandingkan oral, dan diindikasikan untuk kondisi serangan asma yang termasuk dalam kondisi darurat.<sup>5,7-9</sup> Penelitian di Indonesia membuktikan bahwa kejadian ADR akibat aminofilin di Indonesia jarang terjadi. Beberapa penelitian pada pasien asma yang menjalani rawat inap di rumah sakit di Surabaya yang menggunakan aminofilin intravena, menunjukkan hanya sedikit bahkan tidak ditemukan kejadian ADR pada pasien asma tersebut.<sup>7-10</sup> Namun penggunaan aminofilin/teofilin untuk terapi asma di luar negeri sudah jarang ditemui karena gejala toksisitas yang sering muncul,<sup>11</sup> serta efikasinya menurun

dibandingkan dengan ICSs (*Inhaled Corticosteroids*) dan inhalasi beta-2 agonis aksi panjang.<sup>6</sup> Bukti mengenai kejadian ADR dari teofilin dan aminofilin telah banyak ditemukan,<sup>12-16</sup> sehingga penggunaannya di luar negeri sudah ditinggalkan. Menurut pedoman pengobatan asma yang banyak digunakan, yaitu GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2017,<sup>1</sup> bahwa efikasi dan keamanan penggunaan aminofilin kurang serta lebih berisiko menimbulkan efek samping. Pada pasien dewasa, penggunaan aminofilin juga tidak memperbaiki gejala dibandingkan dengan penggunaan beta-2 agonis aksi pendek (contoh: salbutamol) secara tunggal yang merupakan pengobatan lini pertama pada eksaserbasi asma.<sup>5</sup>

Perbedaan efek aminofilin antara masyarakat di Indonesia dan di luar negeri ini dapat disebabkan sifat individual yang menyebabkan respons yang berbeda terhadap terapi asma.<sup>17</sup> Perbedaan respon seseorang terhadap obat menunjukkan bahwa efek suatu obat bersifat individual, termasuk juga efek pengobatan dengan teofilin pada pengobatan asma,<sup>18</sup> meliputi juga munculnya ADR. Pengobatan eksaserbasi asma akut pada pasien yang datang ke rumah sakit memerlukan penilaian klinis yang ketat dan kontinu serta pengukuran fungsi paru-paru secara objektif dan dilakukan berulang kali. Pemantauan asma dilakukan dengan menilai gejala dan tanda asma serta pemantauan terhadap fungsi paru. Uji fungsi paru dilakukan untuk mengukur volume udara yang masuk dan keluar dari paru, mengukur kecepatan udara yang masuk dan keluar serta volume udara yang bergerak.<sup>1</sup>

Efektifitas terapi eksaserbasi asma dengan melihat perbaikan fungsi paru dapat dilakukan dengan alat seperti spirometri dan *peak flow meter*.<sup>1</sup> Pengukuran nilai PEF (*Peak Expiratory Flow*) dengan *peak flow meter* lebih mudah dilakukan daripada spirometri, karena *peak flow*

*meter* merupakan suatu alat yang sederhana, ringkas, mudah dibawa, harga lebih terjangkau dibanding spirometer, serta mudah penggunaannya, dapat dipakai untuk memeriksa PEF untuk memantau pengobatan dan mengetahui jika terjadi perburukan asma atau eksaserbasi asma.<sup>1</sup> Monitoring PEF penting untuk menilai berat asma, derajat variasi, respons pengobatan saat serangan akut. Penelitian sebelumnya juga nilai PEF dapat melihat eksaserbasi asma yang ditandai dengan perubahan gejala dan perubahan pada nilai PEF, sehingga membuktikan bahwa *Peak Flow Meter* dapat digunakan untuk monitoring asma, seperti yang dilakukan oleh Ramsay *et al.* (2011),<sup>18</sup> dan Huff dan Diercks (2016),<sup>19</sup> Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan lebih lanjut berkaitan dengan perbaikan nilai PEF dari penggunaan aminofilin intravena dan salbutamol nebulasi pada pasien eksaserbasi asma. Penelitian ini dilakukan di beberapa rumah sakit di Surabaya untuk mengetahui terkait dengan obat mana yang lebih baik digunakan untuk pasien eksaserbasi asma dengan memantau nilai PEF.

---

## METODE PENELITIAN

---

### Desain Penelitian

Jenis desain penelitian ini adalah metode penelitian kuasi eksperimental, yang membandingkan kelompok A dan B, yaitu:

**Kelompok A (aminofilin intravena):** perlahan lahan dengan *loading dose* 6 mg/kg/jam selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dosis pemeliharaan dengan infus (NaCl 0,9%) sebesar 5 mcg/kg/jam sampai 1 jam. Teofilin 1 mg ekuivalen dengan 1,25 mg aminofilin.<sup>3,20,21</sup>

**Kelompok B (salbutamol nebulasi):** 2 x 5 mg atau 2 mL dari 0,5% (+ 2 mL saline).<sup>22</sup>

Pada penelitian ini kelompok A diberikan aminofilin intravena dan kelompok B diberikan salbutamol nebulasi. Kelompok

A dan kelompok B dilakukan pada Rumah sakit yang berbeda dengan hanya mendapatkan satu macam terapi obat. Penelitian ini dilakukan mulai Januari 2014 sampai Juni 2016.

### **Variabel Penelitian**

Variabel penelitian terdiri dari nilai PEF. Nilai PEF memperkirakan tingkat puncak ekspirasi, yang merupakan ukuran kecepatan tercepat di mana pasien dapat menghembuskan udara dari paru-paru, setelah menghirup napas panjang dinyatakan dalam satuan liter per detik (L/detik). Tiga arus puncak diukur dan pembacaan terbaik dicatat. Pengukuran ini dapat dilakukan sebelum dan sesudah mendapatkan intervensi. Cara menggunakan *peak flow meter* adalah dengan mengikuti langkah-langkah:<sup>23</sup>

1. Menginstruksikan pasien meletakkan *peak flow meter* dengan tegak.
2. Geser penanda pada *peak flow meter* ke posisi paling bawah (angka 0)
3. Berdiri, lalu ambil napas dalam-dalam dan hembuskan hingga udara habis. Jika pasien tidak dimungkinkan karena cacat fisik, ia harus duduk tegak.
4. Pegang *mouthpiece* di depan mulut. Ambil napas dalam sebanyak mungkin dengan mulut terbuka.
5. Tempatkan *mouthpiece* di mulut dan tutup bibir di sekitar *peak flow meter* agar tersegel. Jauhkan jari dari penanda. Tiup sekali keras dan cepat. (Menginstruksikan pasien untuk tidak mengibaskan kepala ke bawah, karena hal ini akan membuat hasil pembacaan lebih tinggi)
6. Jangan menyentuh penanda dan tuliskan nomor yang didapatkan.
7. Ulangi dua kali lagi. selalu ulang penanda ke nol setiap kali akan melakukannya. Catat nomor setiap kali setelah penggunaan.

Angka peak flow adalah yang tertinggi dari pengukuran.

8. Hitung perbandingan nilai terbaik yang pernah dicapai dengan angka yang tertera pada alat tiap kalipengukuran.

Pengukuran PEF pada penelitian ini menggunakan *peak flow meter* dari *Medical Center Trading Corporation Pioneer St. Cor. Shaw Blvd., Pasig City (Gambar 1)*.



**Gambar 1. Peak Flow Meter yang Digunakan untuk Mengukur PEF (Peak Expiratory Flow) dalam Penelitian**

### **Populasi dan Sampel**

Populasi adalah semua pasien yang mengalami eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya. Sampel penelitian (subjek penelitian) adalah semua pasien dengan eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah: Pasien berusia dewasa ( $\geq 18$  tahun) dan bersedia menjadi subjek penelitian; dan tingkat eksaserbasi asma ringan-sedang. Kriteria eksklusi sampel penelitian adalah: menggunakan kontrasepsi oral/masamenstruasi, hamil-menyusui; Pasien dengan gangguan fungsi ginjal kronis atau gangguan fungsi hati; Pasien merokok atau berhenti merokok  $< 2$  tahun; dan mengkonsumsi kopi. Teknik sampling pada sampel

penelitian yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Pada penelitian ini, tidak diketahui besar populasinya sehingga diasumsikan besar populasi tidak diketahui,<sup>24</sup> maka rumus besar sampel penelitian yaitu:

$$n = \frac{(Z^2 \cdot P \cdot Q)}{d^2}$$

Bila:

- Z = 1,96 (tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% atau 1,96)  
 P = 0,017 (Data prevalensi asma di Jawa Timur sebesar 1,7% dari data Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan (2008))  
 Q = 1-P = 1-0,017 = 0,983  
 d = 0,05 (tingkat signifikansi sebesar 5% karena interval kepercayaan 95% untuk nilai distribusi normal sebesar 1,96 pada dua subjek)

maka besar sampel penelitian (n) minimal tiap kelompok dalam penelitian ini adalah 25,67 ~ 26 orang.

### Metode Pengumpulan Data dan Analisa Data

Intervensi diberikan selama 1 jam kepada semua subjek penelitian dan diamati perubahan nilai fungsi paru (PEF).

Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik dengan nomor 01/EC/KERS/2014. Setelah data terkumpul semua kemudian dilanjutkan dengan analisa data statistik. Normalitas distribusi data dilihat dari nilai p dengan *Shapiro Wilk*, metode ini dapat memastikan variasi variabel antar kelompok sama sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian. Jika signifikansi yang diperoleh adalah  $p > 0,05$  maka variabel tersebut terdistribusi normal dan akan dilanjutkan dengan uji *dependent sample t-test* (skala rasio) untuk melihat perbedaan perubahan fungsi paru dalam satu kelompok dan uji *independent sample t-test* (skala rasio) untuk melihat perbedaan antar kelompok.

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 27 orang subjek penelitian pada kelompok A (aminofilin intravena) dan 30 orang pada kelompok B (salbutamol nebulasi), dengan deskriptif lebih lanjut dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Distribusi Frekuensi *Baseline* Subjek Penelitian Kelompok Aminofilin Intravena dan Kelompok Salbutamol Nebulasi**

Karakter <i>Baseline</i>	Keterangan	Kelompok A (n=27)		Kelompok B (n=30)		Homogenitas
		Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)	Nilai p
<b>Jenis Kelamin</b>	Perempuan	14	50,85	19	63,33	0,176
	Laki-laki	13	48,15	11	36,67	
<b>Usia (tahun)</b>	Remaja akhir (17-25)	5	18,52	7	23,33	0,075
	Dewasa awal (26-35)	5	18,52	5	16,67	
	Dewasa akhir (36-45)	7	25,93	5	16,67	
	Lansia awal (46-55)	8	29,63	6	20,00	
	Lansia akhir (56-65)	2	7,41	6	20,00	
	>65 tahun	0	0,00	1	3,33	
	Rata-rata	40,11		40,83		
<b>Penyakit Penyerta</b>	dislipidemia, diabetes tipe 2	0	0,00	1	3,33	0,000
	dislipidemia, hiperurisemia	0	0,00	1	3,33	
	diabetes tipe 2, gastritis	0	0,00	1	3,33	
	gastritis	0	0,00	1	3,33	
	Tidak ada	27	100,00	26	86,67	
<b>Pekerjaan</b>	IRT	10	37,04	10	33,33	0,854



Karakter <i>Baseline</i>	Keterangan	Kelompok A (n=27)		Kelompok B (n=30)		Homogenitas
		Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)	Nilai p
	Wiraswasata	9	33,33	10	33,33	
	Karyawan	4	14,81	5	16,67	
	pelajar-mahasiswa	4	14,81	4	13,33	
	tidak bekerja	0	0,00	1	3,33	

Keterangan:

Kelompok A : kelompok subjek penelitian yang mendapatkan aminofilin intravena untuk terapi eksaserbasi asma

Kelompok B : kelompok subjek penelitian yang mendapatkan salbutamol nebulasi untuk terapi eksaserbasi asma

Bila nilai P >0,05 artinya data tidak ada perbedaan antara kelompok A dan kelompok B

Nilai *Peak Expiratory Flow* (PEF) memperkirakan tingkat puncak ekspirasi, merupakan ukuran kecepatan udara tercepat yang dapat dihembuskan paru, setelah menghirup napas panjang dinyatakan dalam satuan liter per detik (L/detik). *Peak flow meter* digunakan menilai PEF.

Perbandingan dari perbaikan nilai PEF antara kedua kelompok menggunakan uji *independent sample t-test* (skala rasio),

yang sebelumnya telah dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dengan nilai p sebesar 0,001 (kelompok A) dan 0,001 (kelompok B) yang artinya dilanjutkan dengan uji non paramerik. Dan setelah pemberian terapi asma, tidak ada perbedaan perbaikan nilai PEF antara kedua kolompok terapi asma, baik aminofilin intravena dan salbutamol nebulasi (Tabel 2).

**Tabel 2. Distribusi Frekuensi Perbaikan Fungsi Paru Berdasarkan Nilai *Peak Expiratory Flow***

Fungsi paru yang diamati	Waktu pengambilan data	Keterangan	Kelompok		Perbedaan Kelompok A dan B	
			A (n=27) Jumlah	B (n=30) Jumlah	Nilai p	Kesimpulan
Nilai PEF terbaik (L/detik)	t0	Rata-rata t0	49,07	24,33	0,233	Tidak ada perbedaan antara kelompok A dan B
		SD t0	82	73		
	t1	Rata-rata t1	76,48	34,17	0,190	Tidak ada perbedaan antara kelompok A dan B
		SD t1	125	112		
	t1-t0	Rata-rata t1-t0	1,44	1,23	0,507	Tidak ada perbedaan antara kelompok A dan B
		SD t1-t0	50	62		
Perubahan nilai t0 menjadi t1			0,3463	0,6873		
			Tidak ada perbedaan antara t0 dengan t1 pada kelompok A	Tidak ada perbedaan antara t0 dengan t1 pada kelompok B		

Keterangan:

PEF = *Peak Ezpiratory Flow*

Kelompok A : kelompok subjek penelitian yang mendapatkan aminofilin intravena untuk terapi eksaserbasi asma

Kelompok B : kelompok subjek penelitian yang mendapatkan salbutamol nebulasi untuk terapi eksaserbasi asma

t0 = waktu awal sebelum diberikan terapi eksaserbasi asma (aminofilin intravena atau salbutamol nebulasi)

t1 = waktu awal sesudah diberikan terapi eksaserbasi asma (aminofilin intravena atau salbutamol nebulasi)

- $t_1-t_0$  = perubahan/ selisih sesudah dengan sebelum diberikan terapi eksaserbasi asma (aminofilin intravena atau salbutamol nebulasi). Tanda “+” berarti terjadi peningkatan nilai PEF dari  $t_0$  menjadi  $t_1$ ; tanda “-” berarti terjadi penurunan nilai PEF dari  $t_0$  menjadi  $t_1$
- Rata-rata  $t_0$  = rata-rata dari masing-masing nilai PEF sebelum diberi intervensi ( $t_0$ ) tiap individu dalam satu kelompok
- Rata-rata  $t_1$  = rata-rata dari masing-masing nilai PEF setelah diberi intervensi ( $t_1$ ) tiap individu dalam satu kelompok
- Rata-rata  $t_1-t_0$  = rata-rata dari masing-masing nilai selisih ( $t_1-t_0$ ) tiap individu dalam satu kelompok
- Uji perbedaan :  $H_0$  ditolak bila  $p < 0,05$ . Arti: ada perbedaan antara kelompok A dan kelompok B

---

## PEMBAHASAN

---

Berdasarkan uji homogenitas pada karakteristik subjek penelitian diketahui bahwa pada karakteristik penyakit penyerta memiliki perbedaan yang signifikan (tabel 1). Penyakit penyerta/komorbiditas (*comorbidities*) adalah penyakit yang menyertai penyakit asma (eksaserbasi asma), seperti: hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, dll. Penyakit penyerta berkaitan dengan perburukan kesehatan, manajemen klinis yang lebih kompleks, dan peningkatan biaya perawatan kesehatan. Penyakit penyerta yang dialami subjek penelitian kelompok B seperti gastritis dapat mempengaruhi pada parameter ADR yang menyebabkan mual-muntah, namun pada penelitian ini pasien tersebut tidak mengalami mual muntah (Tabel 1).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Littenberg (1988),<sup>25</sup> membandingkan terapi aminofilin dengan terapi lain seperti salbutamol, *epinephrine*, atau bronkodilator lain, ditemukan bahwa tidak ada perbedaan antara aminofilin dengan kelompok kontrol. Sensitivitas analisis menduga terapi aminofilin tidak efektif secara sendiri dan lebih efektif bila dikombinasi dengan beta-2 agonis. Meskipun telah dilakukan studi secara luas, namun penelitian yang tersedia tidak memberikan bukti yang cukup untuk mendukung atau menolak penggunaan aminofilin dalam pengobatan asma akut yang parah. Penelitian terdahulu lainnya yang membandingkan kedua obat dalam penanganan eksaserbasi asma belum tersedia, dan pustaka pendukung yang ada adalah penelitian yang membandingkan

kedua obat tersebut atau dalam golongan serupa, pada kondisi asma kronis (asma stabil). Seperti yang dilakukan oleh Hartnett dan Marlin (1976),<sup>26</sup> yang membandingkan teofilin tablet dengan salbutamol MDI pada pasien asma kronis, menyimpulkan bahwa terapi salbutamol lebih meningkatkan nilai FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*) setelah 180 menit dibandingkan teofilin. Namun teofilin menunjukkan durasi aksi yang lebih lama dan menghasilkan peningkatan FEV1 secara signifikan pada setelah 360 menit, dan disimpulkan tidak ada perbedaan signifikan terhadap total efek dari kedua obat setelah 360 menit. Penelitian lain berupa meta analisa yang dilakukan Davies *et al.* (1998),<sup>27</sup> pada pasien dewasa asma kronis, menunjukkan bahwa selama 2 minggu terapi, pasien yang mendapatkan terapi salmeterol meningkatkan nilai PEF pagi hari lebih tinggi dibandingkan teofilin. Penelitian terdahulu yang mengamati kombinasi keduanya dibandingkan terapi tunggal juga pernah dilakukan oleh Dawson dan Fergusson (1982),<sup>28</sup> pada pasien asma usia anak-anak, disimpulkan bahwa terapi kombinasi salbutamol dan teofilin lebih baik dalam meningkatkan nilai PEF dibandingkan teofilin tunggal. Berbeda dengan hasil penelitian dari Nakano *et al.* (2006),<sup>29</sup> yang membandingkan aminofilin dan salbutamol nebulasi, diketahui bahwa pengobatan dengan aminofilin mempunyai manfaat yang sama seperti terapi salbutamol nebulasi dalam pemulihan fungsi paru-paru.

Pengukuran fungsi paru pada penelitian ini menilai PEF (*peak expiratory flow*) dengan *peak flow meter* dengan jenis

dan merek yang sama. Kondisi pasien yang sedang mengalami eksaserbasi asma juga mempengaruhi kemampuan subjek penelitian saat meniup *peak flow meter* karena alat tersebut akan dipengaruhi jumlah udara yang dihirup (inspirasi) dan jumlah udara yang dihembuskan (ekspirasi), sedangkan pada saat pasien yang mengalami eksaserbasi asma pasien mengalami gangguan keterbatasan dalam ekspirasi.<sup>1</sup> Selain itu, faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi pengukuran PEF, seperti berat badan dan status sosial ekonomi.<sup>30</sup>

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan prediksi nilai terbaik, karena pasien pertama kali menggunakan alat dan tidak bisa mendapatkan tinggi badan pasien dikarenakan keadaan atau kondisi pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pengukuran tinggi badan pada pasien yang mengalami eksaserbasi asma di IGD. Pengukuran nilai terbaik pasien bukanlah merupakan parameter nilai terbaik penilaian fungsi paru, karena nilai terbaik pasien seharusnya berasal dari nilai pada saat pasien tidak mengalami eksaserbasi asma dan nilai tersebut digunakan sebagai patokan untuk mengetahui variabilitas kontrol asma pasien dengan acuan bila nilai PEF kurang dari 80% nilai terbaik pasien maka pasien berisiko mengalami eksaserbasi asma atau eksaserbasi berulang.<sup>1</sup> Data nilai PEF pada penelitian ini berasal dari nilai tertinggi dari *peak flow meter* yang di tiup subjek penelitian yang merupakan nilai terbaik dari 3 kali pengukuran pada saat sebelum mendapatkan terapi (t0) dan nilai terbaik dari 3 kali pengukuran pada saat sesudah mendapatkan terapi (t1). Kemudian penilaian efektifitas terapi berasal dari perbaikan dari t0 ke t1, makin jauh selisihnya maka menunjukkan perbaikan yang lebih baik.

---

### KESIMPULAN

---

Efektifitas aminofilin intravena tidak berbeda dengan salbutamol nebulasi dalam perbaikan nilai PEF.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada para partisipan atas kesediaannya terlibat dalam penelitian, serta Fakultas Farmasi Universitas Surabaya yang telah memberikan dukungan sarana prasarana dalam pelaksanaan penelitian ini.

### PENDANAAN

Penelitian ini dibiayai oleh Hibah Dikti 2016 dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya.

### KONFLIK PENELITIAN

Tidak terdapat konflik kepentingan yang berkaitan dengan penelitian ini.

---

### REFERENSI

---

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). Update of the GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention; 2017. Available from: <http://www.ginasthma.com/>
2. Oemiati R, Sihombing M, Qomariah. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Asma di Indonesia. *Media Litbang Kesehatan*. 2010;20(1): 41-49.
3. Asthma Management Handbook. National Asthma Council Australia. 2006.
4. Aslaksen A, Bakke OM, Vigander T. Comparative Pharmacokinetics of Theophylline and Aminophylline in Man, clinical pharmacy unit, department of lung medicine, haukeland sykehus, Bergen, Norway. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981;11:269-273.
5. Kementerian Kesehatan. 2013. Keputusan Menteri Kesehatan



- Republik Indonesia. Nomor 312/MENKES/SK/IX/2013, tentang Daftar Obat Essensial 2013. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
6. Kelly HW, Sorkness C. Asthma, in DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. Editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 2011.
  7. Lorensia A, Wahjuningsih E, Canggih B, Lisiska N. Pharmacist's Strategies in Treating Asthma Bronchiale Outpatient. *Jurnal of Tropical Pharmacy and Chemistry (UNMUL)*. 2011;1(3):177-191.
  8. Lorensia A, Canggih B, Wijaya RI. Analisa Adverse Drug Reactions pada Pasien Asma di Suatu Rumah Sakit, Surabaya. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2013;6(3):142-150.
  9. Lorensia A, Amalia RA. Studi Farmakovigilans Pengobatan Asma pada Pasien Rawat Inap di suatu Rumah Sakit di Bojonegoro. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2015; 1(1):8-18.
  10. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Keamanan Penggunaan Aminofilin pada Pengobatan Asma di Rumah Sakit. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2012;1(4): 154-161.
  11. Kino R, Day R O, Pearce G A, *et al*. Aminophylline in the Emergency Department Maximizing Safety and Efficacy. USA: American College of Chest Physicians; 2012.
  12. Hart SP. Should Aminophylline be Abandoned in the The Treatment of Acute Asthma in Adults?. *Q J Med*. 2000;93:761-765.
  13. 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.
  14. Fotinos C, Dodson S. Is there a role for theophylline in treating patients with asthma?. *Family Practice Inquiries Network*. 2002;51(9).
  15. 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.
  16. 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. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2008;50:199-202.
  17. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Asthma Therapy. *Pharmacogenomics Journal*. 2011;11(6):383-392.
  18. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhll S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2011;66:7-11.
  19. Huff JS, Diercks DB. Use of Peak Expiratory Flow Rate Monitoring for the Management of Asthma in Adults in the Emergency Department. American College of Emergency Physicians. 2016. Availablee from:<https://www.acep.org/Clinical--Practice-Management/Use-of-Peak-Expiratory-Flow-Rate-Monitoring-for-the-Management-of-Asthma-in-Adults-in-the-Emergency-Department/#sm.001dik34g44le7h10r226n0tltm2s>
  20. Fong N. *Aminophylline/Theophylline: Loading and maintenance dose*, NHS Trust: East Lancashire Hospitals; 2011.
  21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma*, British Thoracic Society. UK. 2011.

22. Barnard A. Management of an Acute Asthma Attack. *Australian Family Physician*. 2005;34(7):531-534.
23. Lorensia A, Queljoe DD, Santosa KA. Kelengkapan Informasi Mengenai Cara Penggunaan *Peak Flow Meter* Yang Diberikan Kepada Pasien Asma Di Apotek. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2015;1(2):200-206.
24. Singh AS, Masuku MB. Sampling Techniques & Determination of Sample Size in Applied Statistics Research: An Overview. *International Journal of Economics, Commerce and Management*. 2014;2(11):1-22.
25. Littenberg B. Aminophylline Treatment in Severe, Acute Asthma a Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association(JAMA)*. 1988;259(11):1678-1684.
26. Hartnett BJS, Marlin GE. Comparison of oral theophylline and salbutamol by inhalation in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1976;3(4):591-594.
27. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respiratory Medicine*. 1998;92(2):256-263.
28. Dawson KP, Fergusson DM. Effects of oral theophylline and oral salbutamol in the treatment of asthma. *Archives of Disease in Childhood*. 1982;57:674-676.
29. Nakano J, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Ohbayashi O, Yamashita N, *et al*. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. *Respiratory Medicine*. 2006;100(3):542-50.
30. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Lai KK, *et al*. Factors affecting peak expiratory flow variability and bronchial reactivity in a random population sample, *Thorax*. 1993;48:899-905