

## Analisis Kejadian Leukositosis Pasca Terapi Aminofilin Intravena Dibandingkan dengan Salbutamol Nebulasi pada Pasien Eksaserbasi Asma

Amelia Lorensia<sup>1,2</sup>, Zullies Ikawati<sup>3</sup>, Tri M. Andayani<sup>3</sup>, Daniel Maranatha<sup>4</sup>, Mariana Wahjudi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Farmasi Klinis Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia, <sup>3</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, <sup>4</sup>Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, <sup>5</sup>Laboratorium Purifikasi dan Biologi Molekuler, Fakultas Bioteknologi, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia

### Abstrak

Salbutamol adalah terapi lini pertama untuk mengatasi gejala eksaserbasi asma. Aminofilin sudah tidak digunakan karena merupakan obat rentang terapi sempit yang sering menimbulkan *adverse drug reaction* (ADR). Kedua terapi tersebut dapat menimbulkan peningkatan kadar leukosit terkait ADR yang dapat memengaruhi terapi lain. Penelitian ini bertujuan membandingkan kejadian leukositosis antara terapi salbutamol nebulasi yang merupakan terapi lini pertama dengan aminofilin intravena yang sering digunakan di beberapa tempat untuk terapi eksaserbasi asma. Metode yang digunakan adalah kuasi eksperimental dengan pengukuran profil leukosit darah sebelum dan sesudah intervensi. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2014–Juni 2015 di beberapa rumah sakit di Surabaya, Indonesia. Kejadian leukositosis terkait ADR pada kelompok aminofilin ( $n=2$ ) dengan nilai skala naranjo sebesar 6 poin yang kemungkinan besar merupakan ADR. Perubahan profil darah yang terjadi pada kedua pasien hanya pada kadar leukosit saja sedangkan data darah lainnya normal. Oleh karena itu, profil darah pada penggunaan kedua terapi dalam eksaserbasi asma perlu dipantau secara berkesinambungan agar tidak memengaruhi rekomendasi penambahan terapi lainnya.

**Kata kunci:** Aminofilin, eksaserbasi asma, leukositosis, salbutamol

## Post-Therapy Leukocytosis Events After Intravenous Aminophylline Compared to the Nebulized Salbutamol in Asthma Exacerbations Patients

### Abstract

Salbutamol known as the first-line therapy for asthma exacerbations symptoms relieving. Aminophylline are now no longer used because of its narrow therapeutic range of drugs and frequently provoking adverse drug reaction (ADR). Both of these therapies can lead to ADR-related leukocytes level increasing that interfere the concurrent therapies. This study was aimed to compare the state of leukocytosis after therapy with salbutamol nebulizer therapy as the first-line therapy with intravenous aminophylline for the treatment of asthma exacerbations. Quasi experimental method was used in this study, with blood leukocytes profile measure before and after the intervention body temperature measurement as data supplement. This research was conducted in January 2014–June 2015 at several hospitals in Surabaya, Indonesia. The incidence of ADRs associated leukocytes in aminophylline group ( $n=2$ ) with a value scale naranjo by 6 points, most likely ADR. Significant difference found only in leukocyte level in two patient. More biomarkers profiles should be monitored according to concurrent therapies for asthma exacerbation.

**Keywords:** Aminophylline, asthma exacerbation, leukocytosis, salbutamol

**Korespondensi:** Amelia Lorensia, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia, *email*: amelia.lorenzia@gmail.com

Naskah diterima: 13 Desember 2015, Diterima untuk diterbitkan: 12 Maret 2016, Diterbitkan: 1 September 2016

## Pendahuluan

Penyakit asma dapat disebabkan oleh berbagai macam etiologi yang merupakan gangguan inflamasi kronik saluran pernapasan disertai episode berulang dari mengi, sesak, rasa tertekan di dada, dan batuk.<sup>1</sup> Gejala yang semakin memburuk dapat menyebabkan eksaserbasi asma yang membahayakan jiwa pasien sehingga membutuhkan penanganan tepat. Eksaserbasi asma merupakan *outcome* klinik yang paling penting karena berisiko tinggi menyebabkan penderitaan bagi pasien dan keluarga serta pengeluaran biaya sistem kesehatan yang substansial.<sup>2</sup>

Salbutamol yang merupakan bronkodilator golongan beta-2 agonis aksi cepat (*short acting beta-2 agonist*), adalah pilihan lini pertama untuk mengatasi eksaserbasi asma.<sup>1,3</sup> Reseptor agonis beta-2, bagian dari golongan *G protein-coupled reseptor* (GPCR), banyak diekspresikan pada sel-sel otot polos bronkus, dan secara khusus mengikat dan diaktifkan oleh kelas ligan dikenal sebagai katekolamin, khususnya epinefrin. Aktivasi reseptor beta-2 agonis mengakibatkan perluasan saluran udara kecil sehingga reseptor beta-2 agonis digunakan dalam terapi bronkodilator lini pertama pada asma.<sup>4</sup>

Selain itu, terapi asma yang lain seperti golongan metilsantin memiliki efektivitas bronkodilator yang lebih rendah daripada salbutamol serta perannya dalam mengatasi eksaserbasi asma masih kontroversional.<sup>1</sup> Golongan metilsantin yang sering digunakan untuk terapi eksaserbasi asma di Indonesia yaitu teofilin dan aminofilin.<sup>5-7</sup> Keduanya memiliki rentang terapeutik sempit sehingga berisiko menyebabkan terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki atau *adverse drug reaction* (ADR), seperti yang dilaporkan oleh Hart (2000)<sup>8</sup>, Parasmeswaran (2000)<sup>9</sup>, Fotinos dan Dodson (2002)<sup>10</sup>, Makino *et al.* (2006)<sup>11</sup>, dan Tyagi *et al.* (2008)<sup>12</sup>. Namun, efek dari ADR obat dapat bersifat individual,

termasuk juga efek pengobatan dengan teofilin pada pengobatan asma. Aminofilin termasuk dalam daftar Daftar Obat Essensial Nasional 2013 dan sering digunakan untuk eksaserbasi asma, namun tidak menimbulkan ADR yang serius bahkan jarang terjadi.<sup>5-7</sup> Aminofilin merupakan turunan teofilin dengan penambahan *ethylenediamine* yang menjadi kompleks garam yang larut air. Penggunaan teofilin atau aminofilin telah berkang karena tingginya frekuensi efek samping dan efektivitas relatif rendah serta lebih lambat.<sup>1,13</sup>

Kedua obat asma tersebut diketahui berisiko menyebabkan ADR pada perubahan profil darah bahkan peningkatan leukosit. Walaupun penggunaan salbutamol nebulasi cenderung aman, akan tetapi hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian beta-2 agonis (salbutamol) dapat menyebabkan neutrofil demarginasi sehingga meningkatkan kadar leukosit,<sup>14</sup> dan dapat menyebabkan kesalahan pada diagnosis serta pemberian terapi pada pasien. Leukositosis merupakan parameter penting dalam pengukuran, namun bila salbutamol (beta agonis) menyebabkan leukositosis, penilaian pengukuran WBC pada pasien menjadi terbatas bagi pembuat keputusan,<sup>15</sup> sehingga diperlukan penilaian lebih lanjut.

Leukositosis sering menjadi salah satu parameter yang penting dalam penegakkan diagnosis kasus infeksi. Pada kasus infeksi, seringkali terdapat faktor lain selain infeksi yang menyebabkan hasil tes yang dilaporkan positif. Olehkarena itu, pentingnya interpretasi yang cermat dan penilaian pada data klinis untuk diagnosis dan manajemen infeksi.<sup>16</sup> Penelitian ini bertujuan membandingkan perubahan profil darah lengkap terutama sel darah putih dari penggunaan aminofilin intravena dibandingkan dengan salbutamol nebulasi pada eksaserbasi asma karena profil leukositosis pada pasien eksaserbasi asma di Indonesia belum tersedia. Dengan penelitian ini dapat menjadi masukkan dalam menunjang

pengobatan bagi pasien eksaserbasi asma yang efektif dan efisien terutama dalam era Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) di Indonesia.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode kuasi eksperimental. Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas (terapi eksaserbasi asma, yaitu aminofilin intravena dan salbutamol nebulasi) dan variabel terikat (pemeriksaan leukosit dalam darah). Pengambilan data dilakukan pada Januari 2014–Juni 2015 di beberapa rumah sakit di Surabaya, Indonesia.

Populasi adalah semua pasien yang mengalami eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien dengan eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah meliputi berusia dewasa ( $>18$  tahun);<sup>17</sup> dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien hamil-menyusui atau menggunakan kontrasepsi oral<sup>18</sup>, pasien dengan gangguan fungsi renal atau gangguan hati, pasien merokok atau berhenti merokok  $<2$  tahun,<sup>19</sup> mengonsumsi kopi<sup>20</sup>, pasien yang memiliki gangguan pernapasan selain asma yang dapat memengaruhi *outcome* klinis dari terapi yang diberikan.

Metode perhitungan besar sampel menggunakan persamaan dari rumus *Medical Statistics*<sup>21</sup>:

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

Keterangan:

Z = 1,96

P = 0,017 (RISKESDAS (2007))<sup>22</sup>

Q = 1-P = 1-0,0262 = 0,983

d = 0,05

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

Uji etik telah dilakukan di masing-masing beberapa rumah sakit di Surabaya sesuai prosedur yang telah ada (No. 01/EC/KERS/2014). Pengambilan data dilakukan pada pasien dengan eksaserbasi asma yang akan mendapatkan penanganan pertama di Instalasi Gawat Darurat (IGD), memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta bersedia mendatangani *informed consent*.

Pasien lalu diterapi obat asma (salbutamol nebulasi atau aminofilin intravena) selama 1 jam. Pengukuran suhu dan pemeriksaan sampel darah dilakukan sebelum terapi (t<sub>0</sub>), dan setelah pemberian terapi selesai (t<sub>1</sub>) akan kembali diukur suhu tubuh pasien dan melakukan pengambilan sampel darah untuk dilakukan pemeriksaan leukosit di laboratorium klinis. Hasil pengukuran suhu tubuh pasien dan kadar leukosit pada t<sub>0</sub> dan t<sub>1</sub> kemudian dibandingkan untuk mengamati kejadian leukositosis dalam penggunaan salbutamol nebulasi pada pasien eksaserbasi asma di Surabaya.

Analisis data mengenai leukositosis dan tanda infeksi pada kejadian leukositosis pada pasien eksaserbasi asma yang menggunakan salbutamol nebulasi di IGD di Rumah Sakit di Surabaya dilakukan dengan dua cara. Pertama, menganalisis kejadian leukositosis pada pasien dengan eksaserbasi asma yang mendapatkan intervensi untuk mengetahui terjadinya leukositosis sebagai ADR dengan membandingkan data klinis kadar leukosit pasien pada t<sub>0</sub> dan t<sub>1</sub> hasil tes darah lengkap di laboratorium klinis. Kedua, dengan menganalisis tanda infeksi pada kejadian leukositosis pada pasien dengan eksaserbasi asma yang mendapatkan intervensi seperti yang paling umum dilakukan adalah suhu badan. Setiap kejadian leukositosis terkait ADR dianalisis dengan menggunakan skala Naranjo (Naranjo scale)<sup>23</sup> (Tabel 1). Naranjo scale memiliki kelebihan lebih mudah dan tidak memakan waktu dibandingkan Khamer algorithm dan Jones algorithm dalam

**Tabel 1 Naranjo Scale untuk Menilai ADRs<sup>23</sup>**

No	Pertanyaan	Perhitungan Skala		
1	Apakah pasti telah ada laporan mengenai ADRs tersebut sebelumnya?	1	0	0
2	Apakah ADRs muncul setelah obat yang dicurigai tersebut diberikan?	2	-1	0
3	Apakah ADRs membaik saat obat dihentikan/diberi antagonis spesifiknya?	1	0	0
4	Apakah ADRs makin parah jika dosis dinaikkan/membawa jika dosis diturunkan?	1	0	0
5	Apakah ada penyebab ADRs tersebut selain karena obat?	-1	2	0
6	Apakah ADRs tersebut muncul saat diberikan placebo?	-1	1	0
7	Apakah kadar obat dalam darah termasuk kadar toksik?	1	0	0
8	Apakah ADRs muncul lagi saat obat diberikan kembali?	2	-1	0
9	Apakah pasien pernah mengalami ADRs sejenis saat menggunakan obat/ golongan obat tertentu?	1	0	0
10	Apakah ADRs tersebut didukung dengan bukti yang meyakinkan?	1	0	0

Keterangan:

N/A: tidak ada data

Skore nilai Naranjo scale:

&gt;9 : definite ADR (pasti ADR)

5–8 : probable ADRs (kemungkinan besar ADR)

1–4 : possible ADRs (kemungkinan ADR)

0 : doubtful ADRs (bukan ADR)

menilai ADR sehingga lebih disukai dalam penggunaannya.<sup>24</sup> Hal ini juga terbukti dari penelitian yang dilakukan oleh Davies *et al.* (2011)<sup>25</sup>, yang membandingkan kesepakatan antar penilai untuk penilaian kausalitas dari studi data epidemiologi dari perspektif individual dan antara individual dari tenaga kesehatan dengan latar belakang yang berbeda. Naranjo scale terbukti memberikan hasil yang paling konsisten dibandingkan Venulet *algorithm*, namun pengalaman klinis dari penilai dapat mempengaruhi bagaimana metode penilaian diterapkan. Oleh karena itu, diperlukan skala penilaian untuk mengatasi tingginya tingkat ketidaksepakatan dalam penilaian.

## Hasil

Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada Tabel 2. Jumlah wanita lebih banyak dibandingkan pria, baik dalam kelompok aminofilin salbutamol intravena atau nebulasi. Usia subjek penelitian berada di kisaran usia produktif, dengan rata-rata 39,25

(kelompok aminofilin intravena) dan 42,38 (nebulasi salbutamol). Sebagian besar dari riwayat kesehatan pasien hanya memiliki asma tanpa komorbiditas lain.

Definisi peningkatan kadar leukosit ditinjau dari >1.000 poin peningkatan atau penurunan kadar leukosit pada sebelum (t0) dan sesudah (t1) pemberian aminofilin intravena/salbutamol secara nebulasi. Semua sampel penelitian menunjukkan suhu badan yang berada di rentang normal, baik sebelum mendapatkan intervensi (t0) dan sesudahnya (t1). Pada kelompok aminofilin intravena, peningkatan kadar leukosit terjadi pada 8 sampel penelitian, yang terdiri dari pasien baru mengalami leukositosis setelah mendapatkan terapi aminofilin intravena (n=2), pasien mengalami peningkatan kadar leukosit walaupun masih berada dalam rentang normal (n=6). Selain itu, ditemukan terdapat dua orang yang mengalami leukositosis sebelum diberi terapi namun kadar leukosit menjadi normal setelah pemberian terapi. Kejadian leukositosis yang terjadi sebelum mendapatkan terapi asma dapat berkaitan

**Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian Terkait Jenis Kelamin, Usia, dan Penyakit Penyerta**

Karakter	Keterangan	Aminofilin intravena (n=22)	Salbutamol nebulasi (n=21)
<b>Jenis Kelamin</b>	Laki-laki	5	10
	Perempuan	11	11
<b>Usia (tahun)</b>	17–25	3	5
	26–35	3	3
	36–45	4	3
	46–55	5	4
	56–65	1	5
	>65	0	1
	<i>Average</i>	39.25	42.38
<b>Penyakit Penyerta</b>	Asma	15	18
	Asma + gastritis	0	1
	Asma + diabetes mellitus tipe 2	0	1
	Asma + dislipidemia	1	1

dengan kondisi eksaseserba asma yang dialami oleh pasien, karena leukositosis tingkat sering dialami pada pasien dengan eksaserba asma.<sup>26</sup> Kelompok salbutamol nebulasi, mengalami peningkatan leukosit sebanyak 8 orang, yang terdiri dari sampel penelitian sudah mengalami leukositosis sebelum diberi terapi salbutamol nebulasi yang mengalami peningkatan leukosit setelah pemberian terapi salbutamol nebulasi (n=3), dan pasien yang mengalami peningkatan kadar leukosit setelah mendapatkan terapi

salbutamol nebulasi namun tetap dalam rentang normal (n=5) (Tabel 3).

Perhitungan skala Naranjo pada kejadian leukositosis terkait ADR. Simpulan ditarik melalui pengamatan jumlah leukosit dalam darah pasien. Pasien dengan jumlah leukosit di atas normal dikategorikan dalam dugaan terjadinya ADR leukositosis. Penilaian dengan skala Naranjo (Naranjo scale) dilakukan jika pasien diduga mengalami ADR leukositosis setelah pemberian terapi salbutamol nebulasi, maka dilakukan

**Tabel 3 Profil Perubahan Jumlah Leukosit Sampel Penelitian pada Kelompok yang Mendapatkan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi**

Kelompok	Kadar Leukosit Sebelum Terapi (t0)	Kadar Leukosit Setelah Terapi (t1)	Perubahan nilai t0 ke t1
Aminofilin Intravena (n=22)	Leukositosis (n=2)	Normal (n=2)	Menurun menjadi normal (n=2)
	Normal (n=20)	Normal (n=18)	Turun tapi tetapi normal (n=3)
		Leukositosis (n=2)	Tetap (n=9) Meningkat tapi tetap normal (n=6) Meningkat (n=2)
Salbutamol Nebulasi (n=21)	Leukositosis (n=5)	Leukositosis (n=5)	Menurun tapi tetap leukositosis (n=1)
	Normal (n=17)	Normal (n=16)	Tetap (n=2) Meningkat (n=3) Menurun tapi tetap normal (n=5) Tetap (n=6) Meningkat tapi tetap normal (n=5)

**Tabel 4 Profil Leukositosis pada Sampel Penelitian pada Kelompok yang Mendapatkan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi**

Kelompok	Kadar Leukosit Sebelum Terapi (t0)	Kejadian Adverse Drug Reaction (ADR)			Total	
		Kadar Leukosit Setelah Terapi (t1)		Leukositosis (meningkat)		
		Normal	Leukositosis			
Aminofilin Intravena (n=22)	Leukositosis	0	0		0	
Salbutamol Nebulasi (n=21)	Normal	6	2		8	
				3	3	
		5			5	
	<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>2<sup>a</sup></b>	<b>3<sup>b</sup></b>	<b>16</b>	

Keterangan:

a dan b: kejadian leukositosis setelah mendapatkan terapi asma yang kemudian dinilai dengan skala Naranjo untuk mengetahui besar kemungkinannya merupakan leukositosis terkait ADR

penilaian menggunakan skala Naranjo. Kejadian leukositosis pada penelitian dibagi menjadi aktual dan potensial, yang dimaksud leukositosis aktual adalah leukositosis yang benar-benar terjadi, sedangkan potensial adalah leukositosis yang belum terjadi namun berisiko menjadi aktual (kadar leukosit meningkat namun masih dalam rentang normal). Pada kejadian leukositosis aktual, hanya kelompok aminofilin intravena yang mengalami leukositosis setelah pemberian intervensi (n=2), sedangkan pada kelompok salbutamol nebulasi mengalami peningkatan kadar leukosit pada kondisi leukositosis(n=3).

Pada leukositosis potensial, kejadian peningkatan kadar leukosit pada kelompok aminofilin intravena (n=6) lebih banyak dibandingkan kelompok salbutamol nebulasi (n=5). Dalam penelitian ini, diketahui bahwa leukositosis kejadian ADR termasuk dalam kemungkinan ADR (nilai total: 4) (Tabel 4). Namun tidak semua kejadian leukositosis merupakan ADR. Leukositosis terkait ADR dinilai besar kemungkinannya dengan skala Naranjo. Kejadian leukositosis pada kelompok salbutamol nebulasi (n=3) (Tabel

4), terjadi sebelum mendapatkan terapi asma. Dalam perhitungan skala Naranjo, diketahui skornya adalah 0 (Tabel 5), yang berarti bukan merupakan ADR (*doubtful ADR*). Kejadian leukositosis pada kelompok aminofilin (n=2) (Tabel 4), menunjukkan leukositosis terkait ADR dengan nilai skala Naranjo sebesar 6 poin (Tabel 5).

Peristiwa ADR terkait pada penggunaan aminofilin intravena dibandingkan dengan salbutamolnebulasi,tidak dapat menggunakan Pearson Chi-Square (0,157) karena informasi (a) peristiwa tes leukositosis perbedaan ADR terkait pada penggunaan intravena aminofilin dibandingkan dengan salbutamol nebulasi, tidak dapat menggunakan Pearson Chi-Square (0,157) karena informasi (a) bahwa lebih dari 20% (hasilnya adalah 50%). Tes istilah karena Chi-Square tidak terpenuhi, sehingga Fishers uji yang digunakan untuk melihat perbedaan antara mereka, yaitu uji 2-arah (0,488) dan uji satu arah (0,256). Ada perbedaan dalam kejadian leukositosis ADR terkait antara penggunaan aminofilin intravena dibandingkan dengan salbutamol nebulasi. Pada kelompok aminofilin intravena

**Tabel 5 Profil Skala Naranjo dari Kejadian Leukositosis dari ADR pada Pasien yang Mendapatkan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi**

No	Pertanyaan	Tabel Skor Skala Naranjo			Leukosit terkait ADR	
		Perhitungan Skor			Leukositosis (t0 normal) a	Leukositosis (meningkat) b
		Yes	No	N/A		
1	Apakah pasti telah ada laporan mengenai ADRs tersebut sebelumnya?	1	0	0	1	1
2	Apakah ADRs muncul setelah obat yang dicurigai tersebut diberikan?	2	-1	0	2	-1
3	Apakah ADRs membaik saat obat dihentikan / diberi antagonis spesifiknya?	1	0	0	0	0
4	Apakah ADRs makin parah jika dosis dinaikkan/ membaik jika dosis diturunkan?	1	0	0	0	0
5	Apakah ada penyebab ADRs tersebut selain karena obat?	-1	2	0	2	-1
6	Apakah ADRs tersebut muncul saat diberikan placebo?	-1	1	0	0	0
7	Apakah kadar obat dalam darah termasuk kadar toksik?	1	0	0	0	0
8	Apakah ADRs muncul lagi saat obat diberikan kembali?	2	-1	0	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami ADRs sejenis saat menggunakan obat/ golongan obat tertentu?	1	0	0	0	0
10	Apakah ADRs tersebut didukung dengan bukti yang meyakinkan?	1	0	0	1	1
<b>Total</b>					<b>6</b>	<b>0</b>

Keterangan:

a dan b: kejadian leukositosis setelah mendapatkan terapi asma (Tabel 4) yang kemudian dinilai dengan skala Naranjo untuk mengetahui besar kemungkinannya merupakan leukositosis terkait ADR

menunjukkan kejadian leukositosis ADR terkait lebih besar dari salbutamol nebulasi (Tabel 6).

## Pembahasan

Sebuah kondisi dikatakan normal jumlah leukosit masih dalam kisaran normal apabila meskipun meningkat atau menurun. Kisaran normal umumnya berbeda di setiap laboratorium, namun menurut pustaka diketahui jumlah normal leukosit berada dikisaran 4500–11.000/mm<sup>3</sup>.<sup>27</sup> dan leukosit terjadi bila kadar leukosit lebih dari 11.000/mm<sup>3</sup>. Jika leukositosis baru terjadi karena peningkatan jumlah leukosit setelah satu

jam terapi maka situasi dapat diduga *adverse drug reaction* (ADR) aktual.

Jumlah sampel yang mengalami peningkatan jumlah leukosit lebih banyak terjadi pada pasien perempuan. Namun ini tidak dapat digunakan untuk menarik simpulan karena keterbatasan besar sampel, jumlah pasien laki-laki jauh lebih sedikit dibandingkan perempuan. Usia sampel dalam penelitian ini ≥18 tahun, dengan usia termuda adalah 18 tahun dan yang tertua berusia 69 tahun. Jumlah sampel dengan eksaserbasi asma ditemukan pada usia produktif (usia dewasa di atas 18 dan dibawah 60 tahun). Hal ini diperkirakan karena pada usia itu banyak pasien terpapar alergen di tempat

**Tabel 6 Uji Perbedaan ADR Terkait Leukositosis pada Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi**

	<i>Value</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (2-sided)</i>	<i>Exact Sig. (1-sided)</i>
<i>Pearson Chi-Square</i>	2.002a	1	.157		
<i>Continuity Correctionb</i>	.477	1	.490		
<i>Likelihood Ratio</i>	2.774	1	.096		
<i>Fisher's Exact Test</i>				.488	.256
<i>Linear-by-Linear Association</i>	1.956	1	.162		
<i>N of Valid Cases</i>	43				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0,98

b. Computed only for a 2x2 table

kerja, dan ada kemungkinan kondisi stress yang relatif tinggi karena pengaruh psikologis juga berperan dalam kontrol asma seseorang, karena kontrol asma usia muda perlu mempertimbangkan perubahan dalam fisik, emosi, kognitif dan sosial yang cepat yang terjadi selama masa remaja.<sup>28</sup> Namun, usia yang lebih tua juga tidak luput dari risiko serangan asma karena peningkatan usia juga meningkatkan frekuensi eksaserbasi.<sup>1</sup>

Insiden leukositosis dalam kelompok salbutamol nebulasi (n=3) (Tabel 4), terjadi sebelum mendapatkan terapi asma. Dalam perhitungan skala Naranjo, skor dikenal adalah 0 (Tabel 5), yang berarti tidak ADR (diragukan ADR), dan leukositosis terjadi sebelum pasien menerima terapi dan leukositosis tingkat sedang adalah umum pada kondisi eksaserbasi asma.<sup>25</sup> Kejadian leukositosis di kelompok aminofilin (n=2) (Tabel 4), menunjukkan leukositosis ADR terkait dengan skala Naranjo sebesar 6 poin (Tabel 5).

Profil darah lengkap dari sampel penelitian mengalami ADR leukositosis terkait dapat dilihat pada Tabel 7. Pada tabel tersebut, diketahui bahwa profil darah lengkap pada pasien normal, sehingga dapat disimpulkan bahwa aminofilin intravena menyebabkan peningkatan leukosit terkait ADR tetapi tidak ada perubahan profil darah lainnya (Tabel 7).

Opini tenaga kesehatan terhadap pasien eksaserbasi yang mengalami leukositosis.

Dalam wawancara mendalam dengan metode semi-kualitatif untuk melengkapi data bagaimana penanganan leukositosis pada pasien dengan eksaserbasi asma selama waktu ini. Analisis deskriptif data penelitian mengenai pendapat tenaga kesehatan di IGD terhadap eksaserbasi asma pasien yang mengalami leukositosis, adalah analisis data yang diperoleh dari wawancara dengan 7 informan kunci, terdiri dari lima dokter sebagai tenaga medis, dan dua perawat yang bertugas di IGD salah satu rumah sakit yang digunakan dalam penelitian ini. Dari wawancara itu diketahui bahwa tes darah lengkap di laboratorium biasanya dilakukan ketika pasien mengalami demam tinggi, untuk menentukan apakah pasien mengalami demam yang disebabkan oleh infeksi atau penyebab lain. Jika pasien mengalami infeksi, biasanya akan diberikan terapi antibiotik dengan spektrum luas (contoh: amoksilin). Sebagian besar responden berpikir bahwa leukositosis disebabkan oleh infeksi dan merupakan tanda infeksi. Namun, ada pula responden juga berpikir bahwa leukositosis terjadi karena peradangan yang disebabkan oleh asma yang diderita oleh pasien.

Kejadian leukositosis sendiri sebelum mendapatkan terapi asma dapat berkaitan dengan kondisi eksaserbasi asma yang dialami pasien, karena leukositosis sedang sering dialami pada eksaserbasi asma.<sup>26</sup>

**Tabel 7 Profil Darah dalam Insiden leukositosis dari ADR di Pasien Mendapatkan Aminofilin Intravena (A)**

No. Pasien	Profil Darah Lengkap									
	Hb	Trom.	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV	MPV	LYM %	MID%	GRAN%
01	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
02	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Keterangan:

N : normal

Profil darah lengkap:

Hb: Hemoglobin

Trom.: Thrombocyte

MCV: Mean corpuscular volume (part of Red Blood Cell)

MCH: Mean corpuscular hemoglobin (part of Red Blood Cell)

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration (part of Red Blood Cell)

RDW-CV: Red cell distribution width - coefficient of variation

MPV: Mean platelet volume

LYM%: Lymphocytes (%)

MID%: Minimum Inhibitory Dilution (%)

GRAN%: Granulocytes (%)

Selain disebabkan oleh ADR, leukositosis dapat pula disebabkan eksaserbasi asma, yang terjadi inflamasi, yaitu imunoglobulin E menginduksi granulasi sel mast yang dapat menyebabkan rilis mediator alergi atau mediator inflamasi seperti histamin dan leukotrien. Histamin dan leukotrien ini dapat menyebabkan edema, konstriksi otot polos, dan peningkatan mukus. Setelah fase awal ini maka dilanjutkan dengan fase akhir atau late phase yang melibatkan sel inflamasi. Selain reaksi inflamasi, terjadi pula peningkatan epinefrin dari nefula adrenal bahwa epinefrin memengaruhi sel darah putih dan diferensial. Leukositosis dari sekitar 200% terjadi setelah keluarnya epinefrin dalam fase bifasik dengan *onset* 5 menit dan maksimum efek dalam 20 menit untuk fase I. Nilai ini menjadi normal setelah fase II.<sup>29</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah sampel, dan pasien asma yang mengalami eksaserbasi asma tingkat ringan sampai dengan tingkat sedang, sehingga tidak dapat digeneralisasi untuk semua tingkat eksaserbasi asma. Selain itu, tidak semua rumah sakit yang digunakan untuk mengambil data yang telah layanan tes laboratorium

selama 24 jam (hanya disajikan selama jam kerja), sedangkan kejadian eksaserbasi asma sering terjadi pada subuh hari atau malam hari sehingga beberapa data harus dianalisis di laboratorium lain. Oleh karena itu, keadaan saat membawa sampel darah dapat memengaruhi (ada 4 pasien yang harus *drop-out* karena sampel darah melalui lisis).

## Simpulan

Leukositosis karena penggunaan aminofilin intravena lebih besar terjadi dibandingkan pada salbutamol nebulasi, namun kedua terapi berpotensi menyebabkan peningkatan kadar leukosit dalam darah. Walaupun pada penelitian ini kelompok aminofilin intravena menunjukkan ADR leukositosis yang aktual, namun kedua terapi membutuhkan monitoring dalam penggunaannya.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, Universitas Surabaya (UBAYA), rumah sakit dan tenaga medis yang telah membantu

dalam pengambilan data penelitian.

## Pendanaan

Penelitian ini mendapatkan bantuan pendanaan dari Hibah Bersaing DIKTI tahun 2014–2015.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). Update of the GINA Report. Global strategy for asthma management and prevention; 2014 [diunduh 28 November 2015]. Tersedia dari: <http://www.ginasthma.com/>.
2. Shen J, Johnston M, Hays RD. Asthma outcome measures: asthma exacerbation. Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2011;11(4):447–53. doi: 10.1586/erp.11.48
3. Asthma Management Handbook. National Asthma Council Australia. [Online]; 2006.
4. Lee MY, Cheng SN, Chen SJ, et al. Polymorphisms of the  $\beta$ 2-adrenergic receptor correlated to nocturnal asthma and the response of terbutaline nebulizer. Pediatric Neonatol. 2011;52(1):18–23. doi: 10.1016/j.pedneo.2010.12.011
5. Lorensia A, Wahjuningsih E, Canggih B, Lisiska N. Pharmacist's strategies in treating asthma bronchiale outpatient. J Trop Pharm and Chem. 2011;1(3):177–91.
6. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Keamanan penggunaan aminophylline pada asma di rumah sakit Delta Surya Sidoarjo. Indones J Clin Pharm. 2012;1(4):154–61.
7. 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.
8. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults?. Q J Med. 2000;93(11):761–5. doi: 10.1093/qjmed/93.11.761
9. 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
10. Fotinos C, Dodson S. Is there a role for theophylline in treating patients with asthma?. Fam Pract Inquiries Network. 2002;51(9):744.
11. 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. Allergology Int. 2006;55(4):395–402. doi: 10.2332/allergolint.55.395
12. 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;50:199–202.
13. Xu YJ. Development of theophylline in treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2004;26(3):319–22.
14. Neeman E, Shaashua L, Benish M, et al. Stress and skin leukocyte trafficking as dual-stage process. Brain Behav Immun. 2012;26:267–76. doi: 10.1016/j.bbi.2011.09.007
15. Summers RL, Rodriguez M, Woodward LA, et al. Effect of nebulized albuterol on circulating leukocyte counts in normal subjects. Resp Med. 1999;93(3):180–2. doi: 10.1016/S0954-6111(99)90005-7
16. Rybak MJ, Aeschlimann JR, LaPlante KL.

- Laboratory tests to direct antimicrobial pharmacotherapy. In Dipiro JT, 7th edition, United States: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Data source with asthma content: behavioral risk factor surveillance system (BRFSS); 2011.
18. Ou-Yang DS, Huang SL, Wang W, Xie HG, Xu ZH, Shu Y, et al. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Brit J Clin Pharmacol*. 2000;49:145–51. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00128.x
19. Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. Handbook of clinical drug data, 10th edition, New York: McGraw-Hill Companies; 2002.
20. Salamzadeh J, Dadashzadeh S, Habibi M, Estifaie S. Serum and saliva theophylline levels in adult outpatients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a cross-sectional study. *Iran J Pharmaceut Res*. 2008;7(1):83–7.
21. Naing L, Win T, Rusli BN. Medical statistic: practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Arch Orofacial Sci*. 2008;1:9–14.
22. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007; 2008.
23. Naranjo CA. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
24. Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Ph*. 1986;43(7):1709–14.
25. Davies EC, Rowe PH, James S, Nickless G, Ganguli A, Danjuma M, et al. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions. *Pharmaceut Med*. 2011;25(1):17–24. doi: 10.1007/BF03256843
26. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department summary of the national asthma education and prevention program expert panel report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6:357–66. doi: 10.1513/pats.P09ST2
27. Oliphant CM, Madaras-Kelly K. Antimicrobial regimen selection. In Dipiro JT, 7th edition, United States: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
28. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5–34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x
29. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun*. 2007; 21(8): 993–9. doi: 10.1016/j.bbi.2007.03.009