

1. STATUS ASTHMATICUS
2. DRUG THERAPY

PERBANDINGAN EFEK KLINIS TERBUTALIN DAN AMINOFILIN PADA STATUS ASMATIKUS

KIKU
KIK
616 238 061
Ira
p-1



0211519943111

Oleh

Dr. DONNY IRAWAN DSP.
Dr. WBM. TAIB SALEH DSP.

LABORATORIUM ILMU PENYAKIT PARU
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
U.P.F. PARU R.S.U.D. Dr.SOETOMO
S U R A B A Y A
1993



PERBANDINGAN EFEK KLINIS
TERBUTALIN DAN AMINOFILIN
PADA STATUS ASMATIKUS



0211519943111

OLEH

Dr. DONNY IRAWAN
Dr. WBM. TAIB SALEH DSP.

LABORATORIUM ILMU PENYAKIT PARU
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A
1992

ISI

POKOK BAHASAN	HALAMAN
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	ii
DAFTAR ISI	iii
BAB I. :PENDAHULUAN	1
BAB II. :TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1. BATASAN STATUS ASMATIKUS	3
II.2. PATOFISIOLOGI	3
II.3. MANIFESTASI KLINIS	5
II.3.1. Anamnesa dan pemeriksaan fisik	5
II.3.2. Kelainan laboratorium	6
II.3.3. Kelainan elektrokardiografi	6
II.3.4. Kelainan radiologi	6
II.3.5. Analisa gas darah	7
II.3.6. Kelainan faal paru	7
II.2. DIAGNOSA	8
II.5. INDIKASI PERAWATAN DI UGD.	8
II.6. PENANGAN STATUS ASMATIKUS	10
II.6.1. Pemberian oksigen	10
II.6.2. Rehidrasi	10
II.6.3. Medikamentosa	11
II.7. AMINOFILIN	11
II.7.1. Farmakodinamik	11
II.7.2. Farmakokinetik	12
II.7.3. Efek toksik	13
II.7.4. Dosis aminofilin	13
II.8. BRONKODILATOR BETA 2 ADRENERGIK AGONIS	14
II.9. TERBUTALIN	17
II.9.1. Farmakokinetik	17
II.9.2. Efek samping	17
II.9.3. Dosis terbutalin	18

II.10.KORTIKOSTEROID	18
BAB III. :LATAR BELAKANG PENELITIAN, TUJUAN PENELITIAN, DAN HIPOTESIS	
III.1.LATAR BELAKANG PENELITIAN	21
III.2.TUJUAN PENELITIAN	21
III.3.HIPOTESIS	22
BAB IV. :METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1. METODOLOGI PENELITIAN	23
IV.1.1. Desain penelitian	23
IV.1.2. Karakteristik penderita	23
IV.1.3. Tata cara penelitian	24
IV.1.3.1.Pemeriksaan penderita	24
IV.1.3.2.Pengobatan	25
IV.1.3.3.Pencatatan data	26
IV.1.3.4.Analisa data	26
IV.2.HASIL PENELITIAN	27
IV.3.PEMBAHASAN	39
IV.4.KESIMPULAN	44
IV.5.SARAN	44
BAB V. PENUTUP	
V.1.DAFTAR PUSTAKA	44
V.2.LAMPIRAN	45

K A T A P E N G A N T A R

Pertama-tama kami panjatkan Puji Syukur Kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunianya yang telah dilimpahkan kepada kami sehingga dapat terwujudnya karya akhir yang berjudul "PERBANDINGAN EFEK KLINIS TERBUTALIN DAN AMINOFILIN PADA STATUS ASMATIKUS"

Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk mendapatkan menyelesaikan pendidikan keahlian dalam Ilmu Penyakit Paru di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya.

Pada kesempatan ini kami ingin pula menyampaikan rasa terima kasih kami setulus-tulusnya kepada :

Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Bapak Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Bapak Dr. H. Hood Alsagaff selaku Kepala Laboratorium/UPF Paru Ilmu Penyakit Paru di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, Bapak Djoko Iman Santoso selaku mantan Kepala Laboratorium/UPF Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Bapak Dr. Ida Bagus Rai, selaku ketua program Studi Ilmu Penyakit Paru, yang telah berkenan menerima dan memberikan kesempatan kepada Kami untuk dapat mengikuti pendidikan keahlian dalam Ilmu Penyakit Paru.

Bapak Dr. W. B. M. Taib Saleh selaku pembimbing dalam penulisan karya akhir ini.

Bapak DR. Dr. Benjamin P. M. yang telah memberikan petunjuk dan kepustakaan yang membantu kami dalam penulisan karya akhir ini.

Bapak Dr. Djati Sampoerno selaku tutor selama pendidikan dan saran-sarannya selama penulisan karya akhir ini.

Seluruh staf pengajar di Laboratorium Ilmu Penyakit Paru yang berkenan memberikan pendidikan, bimbingan dan pengarahan selama masa pendidikan dan masa penulisan karya akhir ini.

Bapak Kepala Lab./UPF. Ilmu Penyakit Dalam, Ilmu Penyakit Jantung, Ilmu Kesehatan Anak, Radiologi, Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, serta seluruh staf yang telah memberikan kesempatan dan membimbing kami dibagian masing-masing selama dalam pendidikan.

Para teman sejawat PPDS-I dan Bapak serta Ibu paramedis, analis dan staf Tata Usaha Lab./UPF Ilmu Penyakit Paru atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama kami dalam pendidikan keahlian ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas segala amal budinya yang telah dilimpahkan kepada kami.

Sebagai akhir kata kami berharap semoga tulisan yang sederhana dan jauh dari sempurna ini dapat memberikan sumbangan dan manfaat bagi Laboratorium/UPF Ilmu Penyakit Paru Universitas Airlangga/Rumah sakit Umum daerah Dr. Soetomo dan bagi para sejawat sekalian.

iii
ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 penderita dengan status asmatikus yang berusia antara 17 - 50 tahun.

Penderita dibagi dalam 2 kelompok penelitian yang masing-masing terdiri 20 penderita sebagai kelompok perlakuan dan 20 penderita yang lain sebagai kelompok kontrol, secara acak.

Kelompok perlakuan mendapatkan pengobatan 0,25 mg terbutalin intravena tiap 6 jam sebagai bronkodilator, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan aminofilin drip 20 mg/kg BB/24 jam. Disamping itu masing-masing juga mendapatkan kortikosteroid (deksametason 5 mg) tiap 6 jam i.v., antibiotika teramisin 200 mg i.m. tiap 12 jam dan cairan infus dextrase 5% / normal salin.

Respon bronkodilator dinilai dengan menggunakan PEFR yang dipantau setiap 6 jam sampai gejala menghilang.

Didapatkan kesan bahwa terbutalin intravena sebagai bronkodilator pada regimen pengobatan status asmatikus memberikan efek klinis yang cukup baik dalam pengobatan status asmatikus.

Pemberian terbutalin secara intravena tidak menunjukkan efek selektifitas murni terhadap reseptor beta-2, yang terlihat dengan adanya efek samping seperti tremor dan palpitasi yang didapatkan pada 45% dari kelompok terbutalin dibandingkan dengan 5% pada kelompok aminofilin. Walaupun demikian efek samping yang berat atau membahayakan penderita tidak dijumpai, yang terbukti dengan tidak adanya penderita yang dihentikan pengobatannya oleh karena efek samping obat.

Disimpulkan bahwa terbutalin dapat dipertimbangkan untuk dipakai sebagai alternatif lain dari aminofilin yang cukup aman dan efektif pada penanganan penderita status asmatikus.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian antibiotik terhadap pertumbuhan dan perkembangan ikan nila (*Oreochromis niloticus*) yang terinfeksi bakteri *Aeromonas hydrophila*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Indonesia, Jakarta. Penelitian ini dilaksanakan selama 30 hari dengan menggunakan 30 ikan nila yang terinfeksi bakteri *Aeromonas hydrophila* sebagai kelompok kontrol dan 30 ikan nila yang terinfeksi bakteri *Aeromonas hydrophila* yang diberi antibiotik sebagai kelompok perlakuan. Antibiotik yang digunakan adalah ampicilin dengan dosis 0,25 mg/l. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik ampicilin dapat meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan ikan nila yang terinfeksi bakteri *Aeromonas hydrophila* dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini dapat dilihat dari peningkatan bobot badan, panjang, dan lebar ikan nila yang diberi antibiotik ampicilin. Selain itu, ikan nila yang diberi antibiotik ampicilin menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian antibiotik ampicilin dapat meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan ikan nila yang terinfeksi bakteri *Aeromonas hydrophila*.

11/11/11

BAB I

PENDAHULUAN

Status asmatikus adalah suatu serangan asma berat dan merupakan keadaan gawat darurat medik paru yang memerlukan penanganan intensif secara maksimal dan cepat.

Karena sejak awal telah terjadi gangguan pertukaran gas yang dapat mengancam kehidupan. Oleh karena itu penderita status asmatikus memerlukan penanganan yang intensif di rumah Sakit. Mortalitas penderita status asmatikus dari beberapa laporan tercatat antara 1 - 3% (39).

Di RSUD Dr. Soetomo angka status asmatikus tahun 1988 tercatat 4.5% (Catatan medik Lab/UPF Paru FK Unair/RSUD Dr. Soetomo).

Bronkodilator merupakan salah satu jenis obat yang harus segera diberikan untuk mengatasi keadaan gawat darurat tersebut. Pada serangan asma berat, selain terjadi spasme pada otot polos bronkus, mukosa bronkus juga mengalami pembekakan, edema dan terdapat penyumbatan bronkus oleh karena mukus yang kental. Sehingga pemberian obat bronkodilator per inhalasi kurang efektif, sedangkan pemberian obat per oral memberikan respon yang lambat. Karena itu perlu diatasi dengan pemberian obat-obatan secara parenteral (39).

Aminofilin adalah bronkodilator yang berasal dari derivat santin dan yang lazim dipakai secara parenteral dalam penanganan penderita asma berat. Demikian pula di Unit Perawatan Intensif (UPI) Paru RSUD Dr. Soetomo, aminofilin merupakan bronkodilator yang dipakai sebagai regimen baku pengobatan penderita status asmatikus.

Kadar aminofilin di dalam darah sangat bervariasi pada setiap penderita oleh karena metabolisme dan eliminasi obat sangat bervariasi. Disamping itu aminofilin mempunyai rentang terapeutik yang relatif sempit (10-20 ug/ml), pada kadar diatas 20 ug/ml sering didapatkan efek toksik pada susunan saraf pusat dan sistem kardiovaskuler yang bersifat ringan



sampai fatal, sedang pada kadar dibawah 10 ug/ml kurang efektif (subterapeutik). Dengan demikian untuk mendapatkan hasil yang maksimal diperlukan pemantauan kadar aminofilin dalam darah secara terus menerus.

Terbutalin merupakan obat bronkodilator dari golongan simpatomimetik dengan aktivitas selektif khususnya terhadap reseptor adrenergik beta-2 dan mempunyai efek minimal terhadap reseptor beta-1 yang terutama terdapat pada otot jantung (26).

Obat ini telah dipakai secara luas pada penanganan serangan asma serta diberikan sebagai preparat oral dan inhalasi, akan tetapi secara intravena pemakaiannya masih belum lazim.

Dari beberapa penelitian mengenai pemakaian terbutalin secara parenteral telah didapatkan hasil yang cukup memuaskan dengan efek samping yang relatif ringan (6,16,32,50).

Mengingat rentang terapeutik dari aminofilin yang relatif sempit, efek samping aminofilin yang cukup berat, maka pada penelitian ini akan diteliti penggunaan terbutalin intravena pada penderita status asmatikus dengan cara memantau efektivitas serta efek samping terbutalin dengan harapan terbutalin dapat dipakai sebagai obat alternatif pengganti aminofilin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. BATASAN STATUS ASMATIKUS

Batasan status asmatikus yang telah dikemukakan dalam beberapa kepustakaan ialah merupakan serangan asma bronkial berat yang tidak mengalami perbaikan (refrakter) sementara dengan pengobatan aminofilin dan atau epineprin.

Sarjana lain memberikan batasan status asmatikus sebagai serangan asma terus menerus yang berlangsung selama 24 jam atau lebih (1,2,7).

II.2. PATOFIOLOGI

Asma bronkial mempunyai ciri khas yaitu adanya kepekaan atau hiperreaktivitas yang berlebihan dari saluran nafas terhadap berbagai rangsangan yang diikuti dengan timbulnya sesak nafas. Pengaruh hiperreaktivitas pada saluran nafas ialah terjadinya obstruksi yang disebabkan oleh adanya sekret banyak dan kental didalam lumen bronkus, edema mukosa, penebalan basal membran, infiltrasi sel-sel radang di submukosa, hipersekresi kelenjar dan spasme bronkus. Selain dari itu yang membedakan asma bronkial dengan penyakit paru lainnya ialah sifat reversibilitasnya. Sedangkan status asmatikus terjadinya karena sesuatu sebab dimana penderita menjadi refrakter terhadap obat bronkodilator yang diberikan.

Tidak ada faktor tertentu yang khusus berperan sebagai pencetus timbulnya status asmatikus tersebut. Beberapa faktor yang diduga berperan sebagai faktor pencetus ialah ;

- Adanya paparan alergen yang berlebihan
- Infeksi terutama oleh virus
- Polutan Udara

- Paparan bahan toksik
- Lingkungan fisik: udara dingin, Perubahan temperatur dan kelembaban, kehujanan.
- Stres fisik: dehidrasi, hipermetabolik, demam, lelah
- Stres psikis: emosi (marah, sedih)
- Resistensi terhadap obat atau dosis tidak adekuat.

Kadang-kadang tidak jelas faktor pencetusnya atau status asmatikus dapat pula terjadi karena beberapa faktor yang saling menyokong. Dari semua faktor penyebab timbulnya status asmatikus, maka infeksi merupakan faktor yang paling sering terutama pada penderita asma tipe intrinsik sedangkan faktor alergi lebih sering menjadi penyebab timbulnya asma pada penderita asma tipe ekstrinsik (atopi). Berbagai macam paparan yang terdapat di lingkungan kerja juga sering merupakan pencetus timbulnya serangan status asmatikus seperti paparan dengan isosianat, ensim deterjen, "baking", plastik, debu cotton, rami, kayu dan metal seperti nikel, platinum, sedangkan rokok juga dikatakan dapat berlaku atau bertindak sebagai bahan / agen yang memperkuat faktor-faktor pencetus tersebut diatas (1,10,40).

Bermacam-macam teori telah dikemukakan oleh beberapa peneliti untuk menjelaskan / menerangkan, mengapa obat bronkhodilator tidak efektif pada pengobatan penderita dengan status asmatikus. Diantaranya fisiokemikal dan mekanisme farmakologis :

- Terhalangnya obat aerosol masuk ke bagian distal bronkus, yang disebabkan adanya bronkospasme, edema mukosa, hipersekresi, takipnea dan hipopnea.
- Pemberian obat dengan dosis yang tidak adekuat, karena beberapa faktor farmakologis seperti penurunan absorpsi obat, peningkatan eliminasi obat, peningkatan metabolisme obat, interaksi obat.
- Abnormalitas dari reseptor beta adrenergik yaitu, adanya blokade terhadap beta adrenergik, atau mekanisme "down

regulation" atau takifilaksis dan inhibitor metabolit. -Selain dari itu ada lagi faktor-faktor lain yang ikut berpengaruh seperti, adanya "epinephrine fastness" pada asidemia, rangsangan terhadap alfa reseptor atau pengaruh sistem kolinergik, dan efek dari mekanisme "clearance". Juga dipengaruhi oleh alergen yang berlebihan, efek dari mediator sel mast, hipertropi otot polos dan menurunnya "bioavailability" dari kortikosteroid serta kotekolamin (1,40,49).

Karena obstruksi bronkhi maka pada status asmaticus akan terjadi peningkatan resistensi terhadap aliran udara didalam saluran nafas yang progresif, dengan akibat "forced expiratory volume" dan "flow rate" akan menurun, terjadi penutupan saluran nafas lebih dini, hiperinflasi paru dan peningkatan kerja pernafasan serta perubahan "elastic property" paru. Obstruksi saluran nafas meskipun terjadinya secara difus tetapi tidak merata dari satu bagian paru kebagian paru lainnya. Akibat dari ventilasi perfusi mismatching" ini akan menyebabkan penurunan PaO_2 . Pada permulaan serangan asma akan terlihat adanya penurunan $PaCO_2$ (hipokapnea) yang disebabkan oleh karena hiperventilasi. Bilamana serangan asma terus berlanjut, maka obstruksi yang terjadi akan menyebabkan hipoventilasi alveolar yang berakibat naiknya $PaCO_2$ (hiperkapnia). Pada keadaan ini, bila mekanisme bufer sudah tidak bisa mengatasi perubahan-perubahan yang terjadi maka akan menimbulkan penurunan pH. Kombinasi keadaan hipoksemia, hiperkapnia dan asidosis akan mengakibatkan terjadinya depresi kardiovaskuler dan selanjutnya akan menimbulkan "cardiorespiratory arrest" (24).

II.3. MANIFESTASI KLINIS

II.3.1. Anamnesa dan pemeriksaan fisik

Dari anamnesa sering didapatkan adanya riwayat infeksi saluran nafas. Penderita mengeluh sesak nafas hebat dengan dada terasa terhimpit dan gelisah, berke-

ringat banyak, terjadi peningkatan frekwensi pernafasan, penderita tampak lelah dan sulit berbicara menunjukkan adanya hipoksemia berat. Batuk dengan sputum kental sering pula didapatkan. Kadang-kadang "wheezing" terdengar keras, sehingga dapat didengar dari jauh. Suara nafas terdengar melemah atau tidak terdengar sama sekali dengan waktu ekspirasi yang memanjang, disertai kontraksi otot sternokleidomastoideus yang ditandai dengan adanya elevasi dari klavikula, dan hal ini merupakan salah satu tanda adanya obstruksi.

Takikardia dan hipertensi sering dijumpai pada permulaan serangan asma sebagai akibat dari hipoksemia dan hiperkapnia. Fase lanjut irama jantung menjadi tidak teratur (aritmia) dan disertai dengan hipotensi.

Bila denyut jantung lebih dari 130/menit biasa PaO_2 kurang dari 40 mmHg. Pulsus paradoksus sering pula dijumpai walaupun tidak selalu ada.

Peningkatan suhu tubuh dan adanya ronkhi basah lokal kemungkinan proses pneumonia.

Bila ada pembesaran hati dan edema tungkai keadaan ini merupakan tanda dari kegagalan jantung kanan.

Adanya hipoksemia dan hiperkapnia berat dapat menyebabkan kesadaran menurun, apatis sampai koma (13,30).

II.3.2. Kelainan Laboratorium.

Peningkatan leukosit dijumpai pada lebih dari setengah kasus, leukosit polimorfonuklear (PMN) meningkat diatas $15000/mm^3$ biasanya menunjukkan adanya infeksi sekunder atau hipoksemia berat. Eosinofil sering meningkat, bila normal biasanya terjadi setelah pemberian steroid. Derajat peningkatan eosinofil sesuai dengan beratnya kegagalan ventilasi dan kebutuhan akan pemberian steroid (13).

II.3.3. Kelainan elektrokardiografi.

Biasanya menunjukkan sinus takikardia sedang sampai berat. Pada serangan asma berat sering dijumpai adanya tanda-tanda hipertropi atau "strain" ventrikel kanan dengan deviasi axis kekanan, "right bundle branch block" atau P pulmonal. Denyut ventrikel ektopik sering dijumpai pada penderita tua atau yang menderita hipoksia berat atau yang sebelumnya mendapat pengobatan simpatomimetik dosis tinggi (13).

II.3.4. Kelainan Radiologis.

Foto toraks pada penderita status asmaticus menunjukkan adanya hiperinflasi paru. Jantung biasanya tampak kecil. Foto toraks juga dipergunakan untuk mengevaluasi adanya proses pneumoni, atelektasis, pneumotoraks, pneumomediastinum (31).

II.3.5. Analisa Gas Darah.

Merupakan satu-satunya tes yang paling penting untuk mengevaluasi keadaan status asmaticus. Pada awal serangan asma PaCO_2 menurun sampai kurang dari 35 mmHg, dengan PaO_2 normal atau sedikit menurun. Bila terjadi hipoksemia berat dengan PaO_2 kurang dari 50 mmHg dan terutama jika disertai dengan adanya peningkatan PaCO_2 sampai 40 mmHg atau lebih, maka keadaan bisa segera memburuk karena adanya asidosis respiratorik (30).

II.3.6. Kelainan Faal Paru.

Faal paru merupakan salah satu pemeriksaan penting untuk menilai berat ringannya asma. Tiga macam pemeriksaan yang praktis dan mudah dikerjakan ialah pemeriksaan PEF, FVC dan, FEV_1 . Ketiga pemeriksaan tadi selain dapat menilai berat ringannya asma, dapat juga untuk menilai hasil pengobatan.

Dari tabel dibawah ini dapat dilihat klasifikasi berat ringannya asma berdasarkan pengukuran PEFR dan FEV_1 dalam 3 stadium yang diusulkan oleh Scogyn, C.H. :

Tabel - 1 Klasifikasi berat-ringannya asma berdasarkan pengukuran PEFR dan FEV_1

STADIUM PEFR/ FEV_1	PERKIRAAN GAS DARAH
I FEV_1 . > 2 LITER PEFR > 200 L/menit	-Hipoksemia, P_{CO_2} normal, tak ada asidosis.
II FEV_1 . 1-2 LITER PEFR 80-200 L/menit	- P_{CO_2} normal atau mening- kat.
III FEV_1 . > 2 LITER	-ada asidosis

Pemeriksaan PEFR dikatakan lebih baik dan menguntungkan dengan pemeriksaan FEV_1 ., karena pemeriksaan PEFR tidak memerlukan ekspirasi seluruh kapasitas vital dan tidak memerlukan inspirasi maksimal dan ekspirasi sekuat mungkin seperti pada pemeriksaan FEV_1 . Inspirasi maksimal merupakan rangsangan untuk spasme bronkus lebih lanjut (37).

II.4. DIAGNOSA.

Di UPI RSUD Dr. Soetomo penderita asma bronkhial yang telah mendapatkan pengobatan dengan adrenalin 0,3 ml (larutan 1/1000) dapat diulang lagi 15-30 menit kemudian, bila pengobatan yang pertama belum berhasil, dan atau disuntik dengan aminofilin 5 mg/kg BB intravena perlahan-lahan. Apabila tidak menunjukkan perbaikan dalam jangka waktu 1-2 jam setelah penyuntikan, penderita diagnosa sebagai penderita asma bronkhial yang perlu dirawat di UPI Paru untuk mendapatkan perawatan yang lebih intensif (22).

Respon bronkhodilator terhadap penyempitan saluran napas dapat ditentukan secara subyektif dengan melihat

adanya perbaikan klinis dan secara obyektif dengan menggunakan spirometer/"Peak ekspiratory flow rate" (PEFR) atau dengan analisa gas darah. Karena perubahan pada setiap individu berbeda-beda, maka tidak didapatkan patokan yang mutlak untuk menentukan keberhasilan pengobatan.

Sebagai tambahan untuk penilaian yang obyektif terhadap respon bronkodilator, dapat pula diukur pH dan analisa gas darah, dimana keberhasilan pengobatan dicapai bila, $\text{PaO}_2 \geq 60$ mm Hg dan $\text{PaCO}_2 \leq 40$ mmHg (40).

II.5. INDIKASI PERAWATAN DI UNIT PERAWATAN INTENSIF.

Menurut Sibert dkk kumpulan gejala / tanda-tanda yang menunjukkan serangan asma akut berat yang dapat mengancam kehidupan adalah sebagai berikut (40) :

1. Adanya gangguan kesadaran
2. Sianosis sentral
3. "Respiratory distress" atau "exhaustion"
4. Serangan akut berulang-ulang dalam periode waktu yang pendek (misalnya 2 - 7 hari).
5. Peningkatan kebutuhan akan bronkodilator dengan perbaikan yang minimal.
6. Diaphoresis yang profuse.
7. Pulsus paradoksus $\geq 15 - 18$ mmHg.
8. Kontraksi otot sternokleidomastoid, retraksi otot interkostalis.
9. Wheezing pada inspirasi ("high pitch") atau "silent chest"
10. Takipnea ≥ 30 /menit
11. Takikardia ≥ 120 /menit
12. PEFR $\leq 100 - 120$ L/menit
13. FVC $\leq 1 - 1,5$ liter
14. FEV₁ ≤ 1 liter
15. PaO₂ ≤ 60 mmHg
16. PaCO₂ $\geq 40 - 45$ mmHg
17. Adanya pneumoni, kelainan EKG, hipotensi, pneumotoraks,

pneumomediastinum.

Adanya gejala-gejala seperti tersebut diatas merupakan indikasi untuk perawatan yang lebih intensif di rumah sakit (40).

Menurut pengalaman Benner dkk. indikasi perawatan penderita status asmatikus dirumah sakit sebaiknya berdasarkan atas beratnya obstruksi saluran nafas yang diukur dengan nilai atau harga PEFR yang lebih kecil dari 16% nilai normal dan juga dari respon terhadap epineprin yang jelek (Perbaikan PEFR kurang dari 16% dalam 20 menit) (3).

Menurut Fisher dkk. indikasi perawatan di rumah sakit berdasarkan "predictive index" atas kombinasi gejala dan tanda klinis sebagai berikut :

- Denyut nadi \geq 120/menit
- Frekwensi pernafasan \geq 30 menit
- Pulsus paradoksus minimal 18 mmHg
- PEFR \leq 120 l/menit
- Sesak nafas (dispnea) yang sedang sampai berat
- Penggunaan otot bantu pernafasan
- Adanya wheezing.

Bila didapatkan 4 indeks atau lebih dari kumpulan gejala tersebut diatas, merupakan indikasi perawatan di rumah sakit. Ketepatan ramalan dari sistem tersebut mencapai 96 % (12).

II.6. PENANGANAN STATUS ASMATIKUS.

Penanganan penderita status asmatikus harus dilaksanakan secara maksimal dan intensif. Perawatan meliputi pemberian oksigen, rehidrasi dan medikamentosa terutama bronkhodilator dan kortikosteroid. Pemakaian ventilasi mekanik diperlukan bila terjadi gagal napas.

II.6.1. Pemberian Oksigen

Pada perawatan asma berat oksigen harus diberikan secara rutin disamping bronkhodilator dan kortikosteroid secara parenteral. Cara pemberian oksigen yang paling sering dipergunakan ialah dengan melalui kanula dengan kecepatan aliran 2 - 4 liter per menit. Venturi masker bisa digunakan bila diperlukan oksigen inspirasi dengan konsentrasi yang konstan. PaO_2 sebaiknya dipertahankan pada 60 - 65 mmHg. Pada penderita dengan anemia dapat dipertimbangkan pemberian tranfusi darah untuk meningkatkan distribusi oksigen ke jaringan (20).

II.6.2. Rehidrasi berguna untuk mengganti cairan yang hilang karena "intake" yang kurang, hiperventilasi dan hiperhidrosis, dan juga untuk mengencerkan sputum yang kental.

Keadaan dehidrasi juga dapat menyebabkan efisiensi sirkulasi terganggu, sehingga terjadi starvasi jaringan, hipoksia dan asidosis. Akan tetapi pemberian cairan harus dijaga supaya tidak terjadi overhidrasi, sebab keadaan ini bila terjadinya bersamaan dengan peningkatan hormon ADH dan efek retensi cairan yang dapat ditimbulkan kortikosteroid, dapat mengakibatkan terjadinya edema paru.

Pada keadaan tertentu seperti pada orang tua, riwayat hipertensi, atau adanya hipertensi dan penyakit jantung arteriosklerosis, sebaiknya tekanan vena sentral dimonitor selama pemberian cairan (13).

Cairan yang diberikan ialah dekstrose 5 %, cairan garam faali per infus sebanyak 2 liter dalam 24 jam. Bila penderita dapat minum sebaiknya diberikan per oral (2,13).

II.6.3. Medikamentosa

Obat-obat yang sering digunakan dalam penanganan penderita status asmaticus adalah bronkhodilator terutama yang berasal dari derivat santin dan golongan simpatomimetik. Disamping itu pada penderita status asmaticus sering pula dipakai kortikosteroid.

II.7. AMINOFILIN

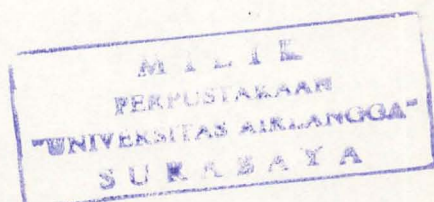
Merupakan bronkhodilator derivat metilsantin dengan nama kimia 1,3 dimetil santin. Struktur kimianya mirip kafein dan teobromin. Senyawa ini didapatkan pada kopi, teh, coklat, kola dan obat ini dipakai untuk mengobati asma bronkial sejak tahun 1930 (8,34).

II.7.1. Farmakodinamik

Walaupun aminofilin telah dipakai secara luas akan tetapi mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti. Diduga obat ini menimbulkan relaksasi otot polos dengan menghambat enzim fosfodiesterase yaitu enzim yang melakukan degradasi terhadap 3,5 siklik adenosin monofosfat (cAMP) sehingga terjadi peningkatan dari cAMP yang bertanggung jawab terhadap relaksasi otot polos bronkus.

Mekanisme lain yang pernah dikemukakan ialah bekerja sebagai antagonis reseptor adenosin, dengan cara meningkatkan sekresi katekolamin endogen, menghambat prostaglandin, mengurangi konsentrasi ion kalsium intraseluler. Disamping sebagai bronkhodilator aminofilin juga dapat menghambat keluarnya mediator histamin, leukotrienes dan mediator anafilaksis lainnya yang dikeluarkan oleh sel mast, meningkatkan klirens mukosilier, mencegah kebocoran mikrovaskuler, dan juga dapat meningkatkan kontraktilitas dari otot diafragma yang sudah letih (4,8).

Pada sistem sirkulasi aminofilin mengakibatkan vasodilatasi sismetik maupun pulmonal yang dapat mengakibatkan turunnya tekanan oksigen arteri setelah pemberian intravena. Aminofilin juga mempunyai efek



diuretik, dan menstimulir susunan saraf pusat (35).

II.7.2. Farmakokinetik

Aminofilin sangat cepat didistribusi keseluruh tubuh, sehingga kadar aminofilin didalam darah dapat menggambarkan konsentrasinya didalam jaringan. Delapan-puluh sampai delapanpuluhlima prosen aminofilin didalam tubuh mengalami metabolisme dihati dan 10 - 15% dieksekresi dalam bentuk bebas melalui air seni (25,26,29). Kecepatan eliminasi dari aminofilin bervariasi antara satu dan lain individu sehubungan dengan variabilitas metabolismenya di hati. Rata-rata waktu paruh eliminasi pada anak-anak 3,7 (1,4 - 8) jam dan pada orang dewasa bukan perokok 4,5 (3 - 9,5 jam) (25,29,46). Hubais AA mendapatkan waktu paruh aminofilin intravena pada orang Indonesia 3,8 jam (41).

Faktor yang mempercepat eliminasi, metabolisme, ekskresi, dan klirens serta memperpendek waktu paruh adalah :

- Umur : 1 - 16 tahun
- Intraksi dengan obat seperti : fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamasepin, bensodiasepin,
- Merokok
- Diet : rendah karbohidrat, tinggi protein, daging panggang/bakar
- Etanol : intake menahun
- Penyakit penyerta : fibrosis sistika, hipertiroidisme

Faktor yang memperlambat eliminasi, metabolisme, ekskresi, klirens atau memperpanjang waktu paruh adalah sebagai berikut :

- Umur : prematuritas, neonatus / bayi, usia lanjut diatas 50 tahun.
- Diet : tinggi karbohidrat, rendah protein, makanan

mengandung metilsantin : teh, kopi, coklat.

- Interaksi dengan obat : troleandromisin, eritromisin, simetidin, alupurinol, propranolol, metoprolol, isoproterenol, linkomisin, klindamisin, pil KB
- Berat badan : obesitas
- Penyakit penyerta : sirosis hati, hepatitis, payah jantung kongestif, sembab paru mendadak, PPOM, Korpulmonale, infeksi virus, demam lama melebihi 24 jam.

Oleh karena adanya perbedaan metabolisme dan eliminasi yang sangat bervariasi, maka pada pemberian aminofilin dengan dosis yang sama dapat menghasilkan kadar yang bervariasi didalam serum dan untuk mendapatkan kadar dalam serum yang sama diperlukan dosis yang berbeda pula (19,47).

II.7.3.Efek Toksik

Aminofilin mempunyai rentang terapeutik yang sempit yaitu : 10 - 20 ug/ml. Pada kadar serum dibawah 5 ug/ml aminofilin tidak mempunyai efek terapeutik ataupun efek toksik, pada kadar serum 5 - 10 ug/ml didapat efek suboptimal disertai efek samping sedikit, pada kadar serum 10 - 15 ug/ml didapatkan efek terapi yang optimal akan tetapi dapat terjadi efek samping berupa aritmia jantung, pada kadar serum antara 15 - 20 ug/ml merupakan kadar serum terapeutik yang paling tinggi dimana pada kebanyakan penderita sudah timbul efek toksik. Pada kadar serum diatas 20 ug/ml efek bronkodilatasi tidak bertambah lagi dan terdapat efek toksik mulai dari ringan sampai berat berupa mual, muntah, "abdominal distress", rangsangan susunan saraf pusat, penderita menjadi "irritable", "hiperawareness" agitasi insomnia, sukar konsentrasi, sedangkan pada kadar serum diatas 25 ug/ml didapatkan efek toksik

berupa aritmia jantung dan kejang (8,10,19,25,45).

Untuk mendapatkan efek terapeutik yang optimal dan menghindari terjadinya efek toksik perlu pemantauan kadar plasma aminofilin dari waktu ke waktu (38).

II.7.4. Dosis aminofilin

Pada penderita asma berat aminofilin diberikan secara intravena. Pertamakali obat diberikan dalam dosis "loading" dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan atau "maintenance" dengan cara per infus atau drip dan karena absorpsinya yang tidak menentu pemberian peroral tidak dianjurkan.

Dosis "loading" intravena yang dianjurkan pada orang dewasa 5,6 ug/kg berat badan dan diberikan dalam waktu 15 - 20 menit. Bilamana penderita sebelumnya telah mendapatkan teofilin oral, dosis harus dikurangi setengahnya. Dosis pemeliharaan pada penderita dewasa dan tidak merokok 0,9 ug/kg BB/jam yang diberikan perinfus.

Dosis pemeliharaan harus dikurangi sampai setengahnya pada penderita dengan kegagalan jantung kongestif, gangguan fungsi hati dan penderita tua (13,28).

II.8. BRONKODILATOR GOLONGAN BETA - 2 ADRENERGIK AGONIS

Penggunaan obat bronkhodilator golongan beta agonis pada penderita status asmatikus telah dilaporkan oleh beberapa penulis, akan tetapi terdapat pembatasan dalam pemakaiannya oleh karena efek sampingnya (14,17).

Beta-2 agonis merupakan obat yang saat ini dipergunakan secara luas sebagai bronkhodilator yang efektif, aman, mudah pemberiannya dan tanpa problem efek samping yang berarti.

Ahlquist (1948) membedakan 2 tipe reseptor adrenergik yaitu tipe alfa dan tipe betabeta berdasarkan perbedaan respon dari target organ terhadap stimuli. Rangsangan pada reseptor alfa menimbulkan kontraksi otot polos, sedangkan rangsangan pada reseptor beta menim-

bulkan relaksasi otot polos (20,36).

Land (1967) membedakan lagi reseptor beta dalam 2 tipe yaitu : tipe beta-1 dan tipe beta-2 berdasarkan perbedaan fisiologi, biokemistri dan imunokemistri.

Efek utama akibat dirangsangnya reseptor beta-1 adalah pada jantung dan otot polos usus halus, sedangkan efek utama akibat rangsangan terhadap reseptor beta - 2 adalah pada otot polos bronkus, pembuluh darah, dan uterus serta otot bergaris.

Pada umumnya rangsangan pada reseptor beta-1 adalah kontraksi otot polos, sedangkan rangsangan pada reseptor beta-2 adalah relaksasi otot polos (20,26,36,48).

Adrenalin telah dipakai sebagai bronkhodilator sejak awal abad ini. Adrenalin menstimuli alfa dan beta reseptor, karena mempunyai efek terhadap alfa reseptor, maka dosis yang diberikan harus dibatasi.

Isoprenalin adalah salah satu obat beta-2 agonis yang non-selektif yang sekaligus dapat merangsang reseptor beta-1 dan beta-2. Obat ini dikenal sejak tahun 1940. Rangsangan pada reseptor beta-1 menimbulkan stimulasi jantung. Obat-obat adrenergik tersebut termasuk dalam golongan katekolamin yang mempunyai waktu kerja cepat, lama kerjanya singkat, dengan waktu paruh antara 30 menit sampai 2 jam.

Berdasarkan kerja obat diatas yang masih dapat merangsang reseptor beta-1, maka kemudian timbul usaha untuk mendapatkan obat agonis yang lebih selektif dengan pengertian hanya bekerja atau hanya mempunyai aktifitas khusus terhadap reseptor beta-2. Usaha ini akhirnya dapat diwujudkan pada akhir tahun 1960 dengan cara mengganti inti kathekol dengan cincin resorsinol atau saligenin. Obat ini mempunyai waktu kerja yang lebih panjang dibandingkan dengan obat yang terdahulu serta waktu paruhnya antara 4 sampai 6 jam (43).

Tabel - 2
RINGKASAN BEBERAPA EFEK STIMULASI PADA ALFA DAN BETA RESEPTOR:

JARINGAN/SEL	ALFA	BETA-1	BETA-2
OTOT POLOS			
- Pembuluh darah	Kontraksi (terutama di kulit)	-	Relaksasi (terutama di otot)
- Uterus	Kontraksi	-	Relaksasi
- Bronkioli	-	-	Relaksasi
- Usus	Relaksasi	Relaksasi	-
JANTUNG	-	Peningkatan denyut dan tonus kontraksi	-
METABOLISME:			
- Hati	glicogenolisis.	glicogenolisis.	-
- Otot bergaris.	-	-	Glikosis (asam laktat) -> tremor
- Jaringan lemak	-	lipolisis	-

(31)

Tabel - 3

STIMULASI ADRENERGIK GOLONGAN RESORSINOL DAN SALIGENIN

NAMA OBAT	Cara pemberian			Lamanya (jam)	Mekanisme kerja		
	sunt.	inhal.	oral		Betal	Beta2	Alfa
	*	*	*				
RESORSINOL							
Metaproterenol	+	+	+	3-5	++	+	-
Terbutalin	+	+	+	4-6	++	±	-
Feneterol	+	+	+	4-6	++	±	-
SALIGENIN							
Saibutamol	+	+	+	4-6	++	±	-

II.8.1. Tempat dan Cara Kerja

Beta-2 reseptor terdapat pada otot polos bronkus, usus, pembuluh darah, uterus, otot bergaris skelet, otot siliaris mata, sel pankreas. Beta-2 agonis merupakan bronkhodilator yang selektif khususnya pada reseptor beta-2. Bertemunya beta-2 agonis dengan beta reseptor dipermukaan sel membran menyebabkan timbulnya aktifasi adenilsiklase yang terdapat dipermukaan bagian dalam membran plasma.

Adenilsiklase adalah suatu enzim yang memperlancar perubahan adenosin trifosfat (ATP) menjadi siklik adenosin monofosfat (cAMP) sehingga konsentrasi cAMP dalam sel meningkat. cAMP berfungsi menstabilisir membran serta memberi respon fisiologi yang spesifik pada "target tissue".

Pada paru respon ini menimbulkan relaksasi otot polos bronkus secara langsung ataupun tak langsung dengan cara menghambat tonus kolinergik dan menghambat keluarnya mediator dari sel mast dan basofil serta menekan berbagai respon imun yang berasal dari limfosit (4,33,48).

Disamping itu beta agonis juga mempunyai efek stimulasi untuk sekresi mukus sehingga terjadi peningkatan mukosilier klirens dan merangsang sel clara untuk mensekresi lipid ke saluran nafas. Fungsi lipid disini sebagai "anti-glue" yang mencegah terjadinya atelektasis paru, mengurangi permeabilitas pembuluh darah sehingga mengurangi edema (4).

II.9. TERBUTALIN

Merupakan bronkhodilator beta-2 agonis golongan resorsinol, yang bekerja selektif terutama terhadap reseptor beta-2 dan dengan efek minimal pada reseptor beta-1.

II.9.1. Farmakokinetik

Terbutalin bersifat basa dengan pKa 10,1. Bekerja lebih lama daripada golongan katekolamin dengan waktu paruh 3 - 4 jam. Terbutalin dimetabolisir di hati dan melalui proses glikogenolisis terbentuk glukose, di otot bergaris terjadi glikolisis yang menghasilkan asam laktat. Konsentrasi asam laktat yang meningkat didalam otot bergaris akan menyebabkan tremor. Proses glikolisis di jaringan lemak menghasilkan lipolisis.

Pemberian terbutalin intravenous akan menghasilkan eksresi dalam bentuk terbutalin bebas (68 %), selebihnya dalam bentuk konyugasi sulfat dan glukoronide dari mono dan di 3 ortho ethyl derivat.

II.9.2. Efek Samping

Efek samping merupakan problem utama dalam pemberian obat simpatomimetik sebagai bronkhodilator. Efek samping yang sering dijumpai ialah : mual, muntah, sakit kepala, tremor, pusing, palpitasi dan takikardia. Bila overdosis terjadi keracunan akut dengan gejala-gejala takikardia, palpitasi dan aritmia jantung. Disamping itu tremor dapat berlangsung lebih dari 2 jam dan terapi overdosis umumnya hanya simtomatik.

Penelitian toksisitas pada pemakaian terbutalin mengungkapkan bahwa nilai dosis lethal (LD 50) pada anjing yang mempunyai metabolisme sama seperti manusia, sangat tinggi. Nilai LD 50 akan dicapai bila pemberian oral 1520 mg/kg dan pada pemberian intravena 116 mg/kg dengan observasi selama 7 hari. Jadi pemberian oral sampai 80 kali lebih tinggi dari dosis terapi tidak akan memberikan efek merugikan yang terlalu lama.

Pemberian beta-2 agonis hendaknya berhati-hati pada penyakit hipertensi berat, pada penderita dengan penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus, atau disfungsi ginjal dan hepar (23,44).

II.9.3.Dosis

Dosis terapi terbutalin pada orang dewasa yang dianjurkan adalah sebagai berikut :

- Intravena : 0,25 mg, sampai 4 kali sehari
- Subkutan : 0,25 - 0,50 mg, sampai 4 kali sehari
- Oral : 2,5 - 5 mg tablet, sampai 3 kali sehari
- Inhalasi : 0,25 mg per puff, sampai 8 puff sehari

Dosis maksimum pada pemakaian parenteral yang pernah dilaporkan sebesar 0,25 mg tiap 4 jam. Pada pemakaian per-oral konsentrasi maksimum dalam darah dicapai 3,3 nanogram/ml, dengan dosis 0,5 mg subkutan, konsentrasi maksimum mencapai 7,4 nanogram/ml. Sedangkan pada pemberian intravena 0,25 mg dicapai konsentrasi 7,7 nanogram/ml dalam waktu 7 menit setelah pemberian. Hasil penelitian Leferink mendapatkan adanya perbaikan fungsi paru pada penderita asma bila konsentrasi obat dalam serum mencapai sebesar 6 nanogram/ml tanpa adanya efek tremor (23).

II.10. KORTIKOSTEROID

Kortikosteroid merupakan hormon yang disekresi oleh korteks adrenal dan terdiri dari mineralokortikod yang mempunyai fungsi retensi natrium di ginjal dan glukokortikoid yang mempunyai fungsi penting sebagai anti alergi dan anti inflamasi.

Telah didapatkan beberapa bentuk sintetis dari derivat glukokortikoid yang mempunyai efek terapeutik yang lebih kuat dan efek mineralokortikoid yang lebih kecil.

Beberapa bentuk obat kortikosteroid yang sering dipakai dalam pengobatan asma bronkial diantaranya ialah sebagai berikut (39).

Tabel - 4

Beberapa bentuk obat kortikosteroid yang sering dipakai.

Acting	Potency Unit	Equivalence mg	I.V. I.M.	Oral	Cost
SHORT					
Hidrokortison	1,0	20	+	+	moderate
INTERMEDIATE					
Prednison	3,5	5	-	+	lowest
Prednisolone	4,0	5	-	+	low
Methyl Prednisolone	5,0	4	+	+	high
LONG					
Triamcinolone	10,0	4	+	+	high
Dexamethasone	30,0	0,75	+	+	high

Efek samping yang timbul tergantung pada dosis, lama dan jadwal pemberiannya, kepekaan dari masing-masing individu.

Efek farmakologis kortikosteroid pada terapi asma diantaranya ialah :

- Menahan dan atau menghambat akumulasi kembali histamin intraseluler setelah dikeluarkan.
 - Efek antiinflamasi ;
 - * Menurunkan akumulasi eosinofil.
 - * Menurunkan limfosit, makrofag dan monosit dalam sirkulasi.
 - * Menurunkan kemampuan anti bakterial dari leukosit polimorfonuklear dan monosit.
 - * Menghalangi sintesa prostaglandin : mencegah pembentukan asam arachidonic.
 - Memulihkan blokade beta adrenergik.
 - Menghambat aktivitas fosfodiesterase
 - Meningkatkan aktivitas sAMP intraseluler :
 - * Mengurangi pelepasan histamin (bukan menghambat).
 - * Meningkatkan glikogenolisis : relaksasi otot polos.
- Beberapa penelitian menunjukkan adanya interaksi antara kortikosteroid dan aminofilin, bila diberikan secara

bersamaan. Akibat dari interaksi ini dapat meningkatkan atau menurunkan kadar aminofilin dalam darah, dimana mekanisme terjadinya masih belum diketahui secara pasti (54).

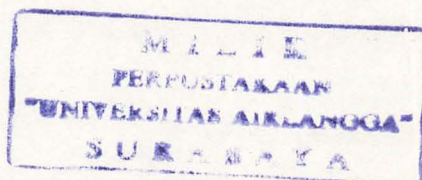
Pada penderita yang mengalami serangan asma berat kortikosteroid dapat menambah kemampuan bronkhodilatasi dari obat adrenergik. Selama pengobatan dengan kortikosteroid kepekatan mukus berkurang dan klirens silia meningkat, yang diduga juga merupakan efek potensiasi dari bahan adrenergik.

BAB III

LATAR BELAKANG PENELITIAN, TUJUAN PENELITIAN DAN HIPOTESIS

III.1. Latar Belakang Penelitian

- Bahwa Aminofilin merupakan bronkhodilator yang dipakai untuk terapi baku dalam penanganan penderita status asmatikus di UPI Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- Aminofilin mempunyai rentang terapetik yang sempit, dimana kadar terapetik dan kadar toksik sangat berdekatan (8,19,25,45).
- Besarnya dosis pada tiap individu sangat bervariasi karena metabolisme, eliminasi aminofilin dipengaruhi oleh banyak faktor (19,47).
- Adanya interaksi antara aminofilin dan kortikosteroid darah (54).
- Untuk keamanan pemakaian seharusnya diperlukan pemantauan kadar serum aminofilin dari waktu ke waktu (38). Pemeriksaan kadar aminofilin dalam serum sebagai prosedur rutin masih belum memungkinkan.
- Bahwa terbutalin sebagai obat bronkodilator golongan simpatomimetik dengan aktifitas selektif khususnya terhadap beta-2 reseptor pada otot polos dan mempunyai efek minimal terhadap reseptor beta 1 yang terutama terdapat pada otot jantung (43).
- Terbutalin mempunyai dosis toksik yang cukup tinggi (23).
- Efek bronkodilatasi dari Terbutalin akan meningkat bila diberikan bersamaan dengan kortikosteroid (39).
- Bahwa berdasarkan penelitian terdahulu membuktikan pemakaian terbutalin secara oral, inhalasi maupun parenteral memberikan efek bronkodilator yang memuaskan dengan efek samping yang relatif ringan (6,16,32,50).



III.2. Tujuan Penelitian

Mengingat efek toksik aminofilin sering timbul karena "safety margin" yang sempit, maka perlu diadakan pemantauan terus menerus terhadap konsentrasi aminofilin dalam darah untuk mendapatkan efek terapi yang optimal. Karena itu tujuan penelitian ialah :

1. Untuk menilai kemampuan terbutalin intravenous sebagai bronkhodilator alternatif, selain dari aminofilin pada pengobatan penderita status asmatikus dan
2. Untuk menilai keamanan dan efek samping pemakaian terbutalin.

III.3. Hipotesis

Hipotesis kerja (H₁) :

Jika kemampuan terbutalin sebagai bronkhodilator lebih baik daripada aminofilin yang dipakai dalam regimen pengobatan status asmatikus di UPI. Paru RSUD. Dr. Soetomo-Surabaya, maka terbutalin dapat dipakai sebagai obat pengganti pada penanganan penderita status asmatikus.

Hipotesis nihil (H₀) :

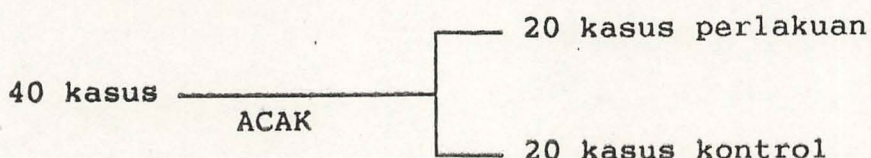
Kemampuan terbutalin sebagai bronkhodilator pada regimen pengobatan status asmatikus di UPI. Paru RSUD. Dr. Soetomo tidak berbeda dengan aminofilin.

BAB IV
METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Desain penelitian

Eksperimental prospektif, "Double blind randomize controled study".

Skema - 1



Pemilihan penderita dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dilakukan acak dengan bantuan komputer Stat Pack.

IV.2. Karakteristik penderita.

- Mengingat metabolisme dan eliminasi aminofilin yang dipengaruhi oleh faktor usia, interaksi dengan obat-obatan tertentu, merokok, beberap jenis makanan, alkohol, obesitas dan adanya beberapa jenis penyakit penyerta (47), maka pada penelitian ini dipilih penderita status asmatikus dengan karakteristik sebagai berikut :
- Dewasa dan dewasa muda dengan umur antara 17 sampai 50 tahun.
- Tidak menderita penyakit payah jantung, hipertensi, edema paru, tidak menderita pnemoni, penyakit hati sirosis, hepatitis dan tidak hamil atau mengalami mental retardasi, tidak merokok, tidak obesitas.
- Sebelumnya tidak mendapatkan makanan atau obat-obatan yang dapat mempengaruhi kerja aminofilin seperti the, kopi, coklat, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamasepin, bensodiasepin, trole-

andromisin, eritromisin, simetidin, alupurinol, klindamisin, pil KB.

- Penderita bersedia ikut dalam penelitian dengan menanda tangani "informed consent".

IV.3. Tata cara penelitian

IV.3.1. Pemeriksaan penderita

* Anamnesa :

- Umur
- Alamat
- Pendidikan
- Pekerjaan
- Lamanya menderita asma
- Obat asma yang biasa diminum
- Riwayat penyakit penyerta yang pernah dan sedang dialami.
- Adanya riwayat atopi seperti rinitis, urtikaria, dermatitis eksma.
- Riwayat keluarga dekat yang sakit menderita asma bronkiale.

* Pemeriksaan fisik terutama :

- Keadaan jantung : penderita diikutkan dalam penelitian bila tidak didapatkan adanya kelainan irama, bising jantung dan tanda-tanda pembesaran jantung dan tanda-tanda kegagalan jantung.
- Keadaan paru : terutama untuk memeriksa adanya pnemotoraks, atelektasis, pnemoni dan tanda-tanda PPOM.
- Tekanan darah : mengingat adanya efek terbutalin terhadap reseptor beta 1, penderita dengan tekanan darah diastolik diatas 105 mmHg tidak diikutkan dalam penelitian. Pengukuran tekanan darah dilakukan juga setiap 6 jam selama pengobatan untuk memantau efek samping obat.
- Tinggi badan dan berat badan :

* Pemeriksaan PEFR :

Dilakukan sebelum penderita mendapatkan pengobatan (sebelum penelitian) dan selanjutnya setiap 6 jam selama pengobatan. Pengukuran dilakukan dengan memakai alat "wreight Mini Peak Flow Meter" dengan terlebih dahulu dianjurkan cara meniup yang benar alat PEFR. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk sebanyak 3 kali berturut-turut.

* Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) : penderita tidak diikuti sertakan dalam penelitian bila didapatkan kelainan gambaran EKG.

* Pemeriksaan Laboratorium :

- Darah/urine/feses lengkap
- Kimia darah meliputi : LFT, RFT, elektrolit
- Eosinof

* Pemeriksaan foto toraks PA:

Terutama untuk melihat adanya kelainan seperti pneumotoraks, pneumomediastinum, atelektasis, pneumonia, gambaran PPOM dan adanya pembesaran jantung.

Penderita tidak diikuti sertakan dalam penelitian bila lama didapatkan adanya kelainan tersebut diatas.

IV.3.2. Pengobatan

* Empat puluh penderita status astmatikus yang secara acak ditentukan 20 penderita sebagai kelompok perlakuan dan 20 penderita yang lain sebagai kelompok kontrol dengan bantuan komputer.

* Sebagai kelompok perlakuan diberikan terbutalin 0,25 mg (0,5 ml) i.v. setiap 6 jam.

Selain itu diberikan pula:

- Cairan infus dekstrose 5 % / PZ 500 ml drip setiap 6 jam.
- Deksametason 3 dd 5 mg i.v.
- Antibiotika terramisin 2 dd 200 mg i.m.

- Cairan plasebo garam faali drip 10 ml
- Oksigen 4 liter / menit diberikan dengan memakai nasal kateter.

* Pada kelompok kontrol diberikan aminofilin drip 20 mg / kg BB / 24 jam, dibagi dalam 4 kali pemberian setiap 6 jam.

Selain itu diberikan pula:

- Cairan infus dekstrose 5 % / PZ 500 ml drip setiap 6 jam.
- Dekstametason 3 dd 5 mg i.v.
- Antibiotik terramisin 2 dd 200 mg i.m.
- Cairan plasebo garam faali 0,5 ml i.v.
- Pemberian oksigen 2 - 4 liter / mwnit dengan kateter nasal.

* Pengobatan diberikan sampai penderita mengalami kesembuhan klinis. (sesak hilang, tidur normal, wheezing hilang, frekuensi pernapasan kurang dari 24 kali / menit, denyut nadi kurang dari 100 kali / menit.

IV.3.3.Pencatatan Data

- * PEFR dicatat setiap 6 jam pada semua penderita sampai gejala klinis menghilang, pengukuran setiap kali dilakukan sebanyak 3 kali dengan mencatat nilai yang terbaik.
- * Dilakukan pencatatan efek samping obat: mual, muntah, sakit kepala, berdebar-debar, gemetar
- * Pengukuran tekanan darah, denyut nadi, frekuensi pernapasan setiap 6 jam pada semua penderita sampai gejala klinis menghilang.

IV.3.4.Analisa Data

- * Data yang diperoleh dianalisa dengan student t test dengan alfa 0,05.

IV.4. HASIL PENELITIAN

Tabel - 5

Distribusi umur, jenis kelamin dan riwayat atopi

	aminofilin	terbutalin	total
JUMLAH PENDERITA	20	20	40
RENTANG UMUR	17 - 50	17 - 50	
RERATA UMUR	35,3 ± 10,5	31,85 ± 9,05	
KELAMIN:			
Laki-laki	7	6	13
Perempuan	13	14	27
RIWAYAT ATOPI:			
Ada	10	9	19
Tidak ada	10	11	21

TABEL - 6

Nilai PEFR sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Sebelum		Akhir pengobatan	
		M	SD	M	SD
Aminofilin	20	87,50	15,20	233,00	41,80
Terbutalin	20	96,00	25,40	238,50	35,10

t = 1,8
p > 0,05

t = 0,45
p > 0,05

df = 38; t tabel = 2,02 untuk p = 0,05

Dari uji t pengamatan sepasang nilai PEFR sebelum pengobatan pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 1,8 sedangkan t tabel untuk p = 0,05 dan df = 38 adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan yang bermakna antara PEFR kelompok aminofilin dan kelompok terbutalin sebelum pengobatan.

Dari uji t pengamatan sepasang nilai PEFR pada

akhir pengobatan pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,45 , sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara PEFR kelompok aminofilin dan kelompok terbutalin setelah gejala klinis menghilang.

Tabel - 7

Besarnya peningkatan PEFR, yaitu selisih sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Peningkatan PEFR	
		Mean	SD
Aminofilin	20	145,50	45,21
Terbutalin	20	142,50	42,78

$$t = 0,22 \quad (p > 0,05)$$

$df = 38$; t tabel = 2,02 untuk $p = 0,05$

Dari uji t pengamatan sepasang pada besarnya peningkatan PEFR sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang, kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,22 , sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan yang bermakna antara besarnya peningkatan PEFR sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang pada kedua kelompok penelitian.

Untuk tabel - IV.4. dibawah ini didapatkan untuk uji t pengamatan sepasang atau "paired t test" waktu yang dibutuhkan untuk menghilangnya gejala klinis yang dihitung mulai dari timbulnya gejala, didapatkan t hitung = 2,32 sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah

2,02.

Karena t hitung $>$ t tabel, maka didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok aminofilin dan kelompok terbutalin.

Tabel - 8

Waktu yang dibutuhkan (jam) dalam pengobatan sampai gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	WAKTU	
		Mean	SD
Aminofilin	20	56,10	20,90
Terbutalin	20	43,20	13,40

Tabel - 9

Frekuensi pernapasan sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Frekuensi pernapasan			
		Sebelum		Sesudah	
		M	SD	M	SD
Aminofilin	20	30,10	2,20	22,35	1,35
Terbutalin	20	32,30	2,99	22,60	1,60

$t = 2,65$
 $p < 0,05$

$t = 0,53$
 $p > 0,05$

$df = 38$; t tabel = 2,02 untuk $p = 0,05$.

Dari uji t pengamatan sepasang frekuensi pernapasan sebelum pengobatan didapatkan t hitung = 2,65, sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung $>$ t tabel, maka didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Dari uji t pengamatan sepasang frekuensi pernapasan setelah gejala klinis menghilang didapatkan t hitung = 0,53, sedangkan t tabel untuk $p = 0,005$ dan df adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Tabel - 10

Tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pengobatan dimana gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Tekanan sistolik			
		Sebelum		Sesudah	
		M	SD	M	SD
Aminofilin	20	125	17,9	116,5	14,2
Terbutalin	20	120,5	20,1	114,0	9,40

$t = 0,75$ $t = 0,66$
 $p > 0,05$ $p > 0,05$

$df = 38$, t tabel = 2,02 untuk $p = 0,05$.

Dari uji t pengamatan sepasang pada tekanan darah sistolik sebelum pengobatan pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,75, sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Dari uji t pengamatan sepasang pada tekanan darah sistolik setelah gejala klinis menghilang pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,66, sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Tabel - 11

Besarnya penurunan tekanan darah sistolik sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Selisih tekanan sistolik	
		M	SD
Aminofilin	20	8,00	19,19
Terbutalin	20	6,50	20,84

$$t = 0,23 \text{ dan } p > 0,05$$

$$df = 38, t \text{ tabel} = 2,02 \text{ untuk } p = 0,05.$$

Dari uji t pengamatan sepasang besarnya penurunan tekanan darah sistolik sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,23 sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02.

Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Tabel - 12

Tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah pengobatan dimana gejala klinis menghilang

Jenis obat	N	Tekanan darah diastolik			
		Sebelum		Sesudah	
		M	SD	M	SD
Aminofilin	20	83,70	12,20	74,50	8,87
Terbutalin	20	84,50	9,45	73,00	6,57

$$t = 0,22$$

$$p > 0,05$$

$$t = 0,61$$

$$p > 0,05$$

df = 38, t tabel = 2,02 untuk p = 0,05.

Dari uji t pengamatan sepasang pada tekanan darah diastolik sebelum pengobatan pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,22, sedangkan t tabel untuk p = 0,05 dan df = 38 adalah 2,02.

Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Dari uji t pengamatan sepasang pada tekanan darah diastolik setelah gejala klinis menghilang pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 0,61, sedangkan t tabel untuk p = 0,05 dan df = 38 adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Tabel - 13

Besarnya penurunan tekanan darah diastolik sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Selisih tekanan darah diastolik (Sebelum - akhir pengobatan)	
		M	SD
Aminofilin	20	8,80	12,56
Terbutalin	20	9,00	12,09

t = 0,05 dan p > 0,05

df = 38 , t tabel = 2,02 untuk p = 0,05

Dari uji t pengamatan sepasang pada besarnya penurunan tekanan darah diastolik sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang didapatkan t hitung = 0,05 sedangkan t tabel untuk p = 0,05 dan df = 38 adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Tabel - 14

Besarnya frekuensi nadi sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang.

Jenis obat	N	Frekuensi nadi			
		Sebelum		akhir	
		M	SD	M	SD
Aminofilin	20	95,90	4,61	89,30	3,45
Terbutalin	20	101,60	12,60	90,20	5,11

$$t = 1,90$$

$$p > 0,05$$

$$t = 0,65$$

$$p > 0,05$$

df = 38, t tabel = 2,02 untuk p = 0,05.

Dari uji t pengamatan sepasang frekuensi nadi sebelum pengobatan pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 1,90 sedangkan t tabel untuk p = 0,05 dan df = 38 adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Tabel - 15

Besarnya penurunan frekuensi nadi sebelum pengobatan dan sesudah gejala klinis menghilang.

Jenis Obat	N	Selisih penurunan frekuensi nadi (Sebelum - Akhir)	
		M	SD
Aminofilin	20	6,40	5,37
Terbutalin	20	11,40	13,37

$$t = 1,55 \text{ dan } p > 0,05$$

Dari uji t pengamatan sepasang besarnya penurunan frekuensi nadi sebelum pengobatan dan setelah gejala klinis menghilang pada kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 1,55 sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02.

Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Tabel - 16

Efek samping yang timbul setelah pengobatan

Efek samping	Aminofilin	Terbutalin
	N = 20	N = 20
Palpitasi	1 (5 %)	5 (25 %)
Tremor	0 (0 %)	4 (20 %)
Mual / muntah	3 (15 %)	4 (20 %)
Sakit kepala	2 (10 %)	3 (15 %)
Total	6 (30 %)	16 (80 %)

Tabel - 17

Faktor umur

Jenis Obat	N	Mean	SD
Aminofilin	20	35,30	10,50
Terbutalin	20	31,85	9,05

$t = 1,11$ dan $p > 0,05$

$df = 38$, t tabel = 2,02 untuk $p = 0,05$.

Dari uji t pengamatan sepasang umur dari kedua kelompok penelitian didapatkan t hitung = 1,11 sedangkan t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 38$ adalah 2,02. Karena t hitung < t tabel, maka tidak ada perbedaan bermakna umur dari kedua kelompok penelitian.

IV.3. PEMBAHASAN

Pada penanganan penderita status astmatikus umumnya dipakai obat bronkhodilator secara intravena, karena pemakaian per inhalasi sering terhalang oleh adanya infeksi saluran napas, edema mukosa dan mukus yang kental, sedangkan pemakaian per oral memberikan respon yang lambat dan sering memberikan iritasi mukosa lambung sehingga menghalangi absorpsinya. Pada pengobatan dengan bronkhodilator aminofilin bila diberikan melebihi dosis terapi dapat menyebabkan efek toksik pada sistem syaraf pusat dan sistem kardiovaskuler berupa kejang, takikardia, hipotensi dan kematian mendadak pernah dilaporkan pada pemberian intravena yang terlalu cepat.

Pemakaian obat bronkhodilator golongan beta adrenergik agonis intravena pada pengobatan status astmatikus telah dilaporkan oleh beberapa peneliti terdahulu (14,15).

Adanya efek samping pada sistem kardiovaskuler merupakan faktor utama yang membatasi pemakaian obat ini.

Adanya obat bronkhodilator yang mempunyai efek selektif terhadap reseptor beta-2 seperti salbutamol telah dilaporkan oleh beberapa peneliti sebagai obat bronkhodilator yang efektif.

Pada pengobatan penderita status astmatikus yang diberikan secara intravena, obat ini memberikan efek bronkhodilatasi yang efektif dengan efek samping yang minimal pada sistem kardiovaskuler (5,11,14,49,50).

Terbutalin yang juga merupakan obat bronkhodila-

tor golongan selektif beta-2 agonis telah dipakai secara luas pada pengobatan asma bronkhial, dengan pemberian per oral, suntikan subkutan atau per inhalasi (9,15,18,21,35).

Pemakaian terbutalin secara intravena juga telah dilaporkan oleh beberapa peneliti dalam penanganan status astmatikus dengan hasil efek bronkhodilatasi yang memuaskan dan dengan efek samping yang minimal pada sistim kardiovaskuler (6,16,17,32,51).

Terbutalin yang diberikan secara intravena mempunyai waktu paruh 3 - 4 jam . Karena mempunyai waktu paruh yang relatif panjang, maka pemberian terbutalin intravena sebanyak 4 kali pemberian diperkirakan dapat menjamin stabilitas konsentrasi dalam darah selama 24 jam. Terbutalin mempunyai konsentrasi puncak sebesar 7,7 nanogram / ml yang dicapai dalam waktu 7 menit dengan pemberian 0,25 mg intravena, sedangkan efek bronkhodilatasi diperlihatkan pada konsentrasi > 6 nanogram / ml.

Toksisitas yang fatal jarang dijumpai, karena terbutalin pada percobaan binatang mempunyai dosis lethal (LD 50) yang sangat besar yaitu 1520 mg / kg BB pada pemberian per oral dan 116 mg / kg BB bila diberikan intravena (2,23).

Pemberian kortikosteroid selain mempunyai efek anti alergi dan anti inflamasi, dapat juga memulihkan sensitivitas reseptor adrenergik. Beberapa peneliti mendapatkan adanya interaksi obat bila kortikosteroid diberikan bersamaan dengan aminofilin dan terbutalin. Pemberian kortikosteroid bersamaan dengan aminofilin menurut beberapa peneliti dapat mempengaruhi kadar aminofilin dalam darah, yang mekanismenya belum diketahui secara pasti. Oleh karena itu perlu dipertimbangkan perlunya untuk dilakukan pemantauan kadar aminofilin dalam darah selama pengobatan untuk mendapatkan kadar terapeutik.

Pada pemberian kortikosteroid yang bersamaan dengan terbutalin diduga kedua obat akan bekerja secara sinergis. Dalam penelitian ini efek bronkhodilatasi sebagai hasil dari pengobatan dipantau dengan cara mengukur besarnya perbaikan PEFR dan waktu (dalam jam) yang diperlukan sampai menghilangnya gejala klinis.

Walaupun sensitivitas dari pemeriksaan FEV-1 lebih baik dari pada PEFR. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemantauan dengan pemeriksaan FEV-1, dengan alasan bahwa pada pemeriksaan PEFR tidak memerlukan usaha ekspirasi dari seluruh kapasitas vital paru dan juga tidak diperlukan inspirasi maksimal serta ekspirasi sekuat mungkin seperti pada pemeriksaan FEV-1. Inspirasi dan ekspirasi maksimal merupakan rangsangan untuk spasme bronkus lebih lanjut (37).

Disamping itu pemantauan efek bronkhodilatasi dengan PEFR dapat dilakukan lebih mudah dan cepat sehingga tidak terlalu mengganggu penderita.

Sebagai kontrol pada penelitian ini dipakai aminofilin yang telah merupakan terapi baku untuk penderita status asmatikus di UPI Paru RSUD. Dr. Soetomo. Juga pada penelitian ini tidak dilakukan kontrol dengan plasebo, karena alasan etika dan dengan melihat keadaan status asmatikus yang mengancam kehidupan penderita.

Distribusi umur pada penelitian ini didapatkan kelompok terbutalin menunjukkan rata-rata umur yang lebih tua daripada kelompok aminofilin, akan tetapi dalam pengujian statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna (lihat Tabel - 2)

Pada pengukuran besarnya peningkatan PEFR setelah gejala klinis menghilang, yang dihitung dari sebelum pengobatan pada kedua kelompok, pada perhitungan statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (tabel-3)

Apabila dilihat dari kecepatan obat untuk mencapai hilangnya gejala klinis, kelompok terbutalin menunjuk-

kan lebih cepat dari pada aminofilin (tabel - 4).

Efek terbutalin pada penelitian ini yang lebih cepat daripada aminofilin kemungkinan terjadi karena pengaruh kortikosteroid yang dapat bekerja secara sinergis dengan terbutalin atau mungkin juga karena adanya faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi efisiensi kerja dari aminofilin.

frekuensi pernapasan pada kelompok terbutalin sebelum mendapatkan pengobatan menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi yang bermakna dibandingkan dengan kelompok terbutalin. Akan tetapi pada waktu gejala klinis telah menghilang frekuensi pernapasan pada kedua kelompok penelitian menunjukkan adanya penurunan yang pada uji statistik tidak ada perbedaan yang bermakna (tabel-5). Penurunan frekuensi pernapasan ini disebabkan adanya perbaikan dari ventilasi paru selama pengobatan.

Pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik selama masa pengobatan pada kedua kelompok penelitian menunjukkan adanya penurunan yang pada uji statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna seperti yang dapat dilihat didalam tabel 6,7,8,9).

Hal ini sesuai dengan penelitian Boe, J.dkk dan Pang, L.M. Akan tetapi penelitian dari Tashkin D.P. mendapatkan kenaikan tekanan darah sistolik dan penurunan tekanan diastolik.

Penurunan tekanan darah ini dapat diterangkan sebagai akibat adanya efek terbutalin yang menurunkan resistensi pembuluh darah perifer. Sedangkan terjadinya peningkatan tekanan darah pada penelitian Tashkin D.P. dkk. dikatakan sebagai akibat dari efek kronotropik positif dari terbutalin oleh karena adanya efek terhadap beta 1 reseptor yang masih ada pada terbutalin dan bukan karena alfa adrenergik (35,42).

Perubahan frekwensi nadi pada kedua kelompok penelitian yang diukur pada waktu gejala klinis telah menghilang, menunjukkan adanya penurunan yang pada uji

statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Demikian pula besarnya penurunan frekwensi nadi pada uji statistik tidak berbeda secara bermakna pada kedua kelompok penelitian. (tabel 10,11). Penurunan frekwensi nadi ini sesuai dengan penelitian Boe, J. dkk. sedangkan Pang, L.M. dan Tashkin D.P. mendapatkan peningkatan dari frekwensi nadi pada penggunaan terbutalin (6,32,42). Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi frekwensi nadi yang dapat secara bersamaan menyebabkan perubahan pada frekwensi nadi. Penurunan dari tekanan darah sistemik dapat meningkat denyut jantung oleh karena adanya reflek baroreseptor, dan tingginya katekolamin dalam sirkulasi darah serta efek kronotropik positif dari terbutalin juga dapat meningkatkan frekwensi nadi. Sebaliknya berapa faktor dapat pula menurunkan frekwensi nadi, yaitu akibat efek bronkus terjadi perbaikan oksigenasi yang dapat menurunkan denyut jantung. Juga karena adanya perbaikan ventilasi terjadi penurunan kerja otot pernafasan dan penurunan keperluan oksigen, akhirnya perubahan pada tekanan intra torakal bersamaan dengan reversibelnya bronkus dapat mengakibatkan penurunan denyut jantung. Oleh karena adanya perubahan "venous return" (preload) dan "afterload".

Menurut Pang L.M. oleh karena interaksi dari hal tersebut diatas yang tidak dapat diramal antagonis atau sinergis maka tidak mengherankan bila terjadi respon yang individual pada penurunan atau peningkatan dari frekwensi nadi.

Efek samping yang timbul setelah pengobatan tercatat kelompok terbutalin memberikan efek samping yang lebih banyak (80 %), dibandingkan dengan kelompok aminofilin (30 %). Palpitasi dan tremor yang merupakan gejala subyektif didapatkan pada 45 % dari kelompok terbutalin dibandingkan dengan 5 % pada kelompok aminofilin (tabel 12).

Palpitasasi biasanya diartikan oleh penderita dengan peningkatan denyut jantung, akan tetapi pada beberapa penderita dapat mengeluh adanya palpitasasi walaupun frekwensi nadinya tidak tinggi. hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya peningkatan dari "stroke volume" yang dirasakan sebagai palpitasasi pada beberapa penderita.

Tremor merupakan akibat dari efek sistemik terbutalin pada reseptor beta 2 pada otot rangka (15).

Palpitasasi dan tremor terjadi akibat efek terbutalin pada otot jantung dan otot bergaris.

Mual, muntah dan sakit kepala didapatkan pada kelompok aminofilin maupun kelompok terbutalin. Efek samping ini timbul kemungkinan disebabkan oleh adanya hipoksemia.

Walaupun efek samping subyektif dari kelompok terbutalin cukup besar akan tetapi nampaknya tidak memberatkan atau membahayakan penderita. Hal ini terbukti dengan adanya penderita yang dihentikan pengobatannya oleh karena efek samping tersebut.

IV.4. KESIMPULAN

Pemakaian terbutalin intravena 0,25 mg tiap 6 jam sebagai salah satu obat pada regimen pengobatan status asmatikus (sebagai pengganti aminofilin) dapat memberikan bronkhodilatasi yang cukup baik.

Terbutalin yang diberikan secara intravena tidak menunjukkan selektifitas terhadap beta-2 reseptor secara murni yang nampak dengan adanya efek samping subyektif berupa palpitasasi dan tremor yang lebih banyak dijumpai pada kelompok terbutalin (45 %), dibandingkan dengan kelompok aminofilin (5 %).

IV.5. SARAN

Terbutalin dapat dipertimbangkan untuk dipakai sebagai obat alternatif yang lain untuk menggantikan aminofilin sebagai bronkodilator pada penanganan penderita status asmatikus diruang UPI paru, terutama pada penderita tanpa kelainan jantung dan hipertensi berat.

Walaupun dikatakan terbutalin cukup aman untuk diberikan pada penderita usia lanjut, akan tetapi pemakaian pada penderita usia lanjut masih perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan pengawasan yang ketat.

DAFTAR PUSTAKA

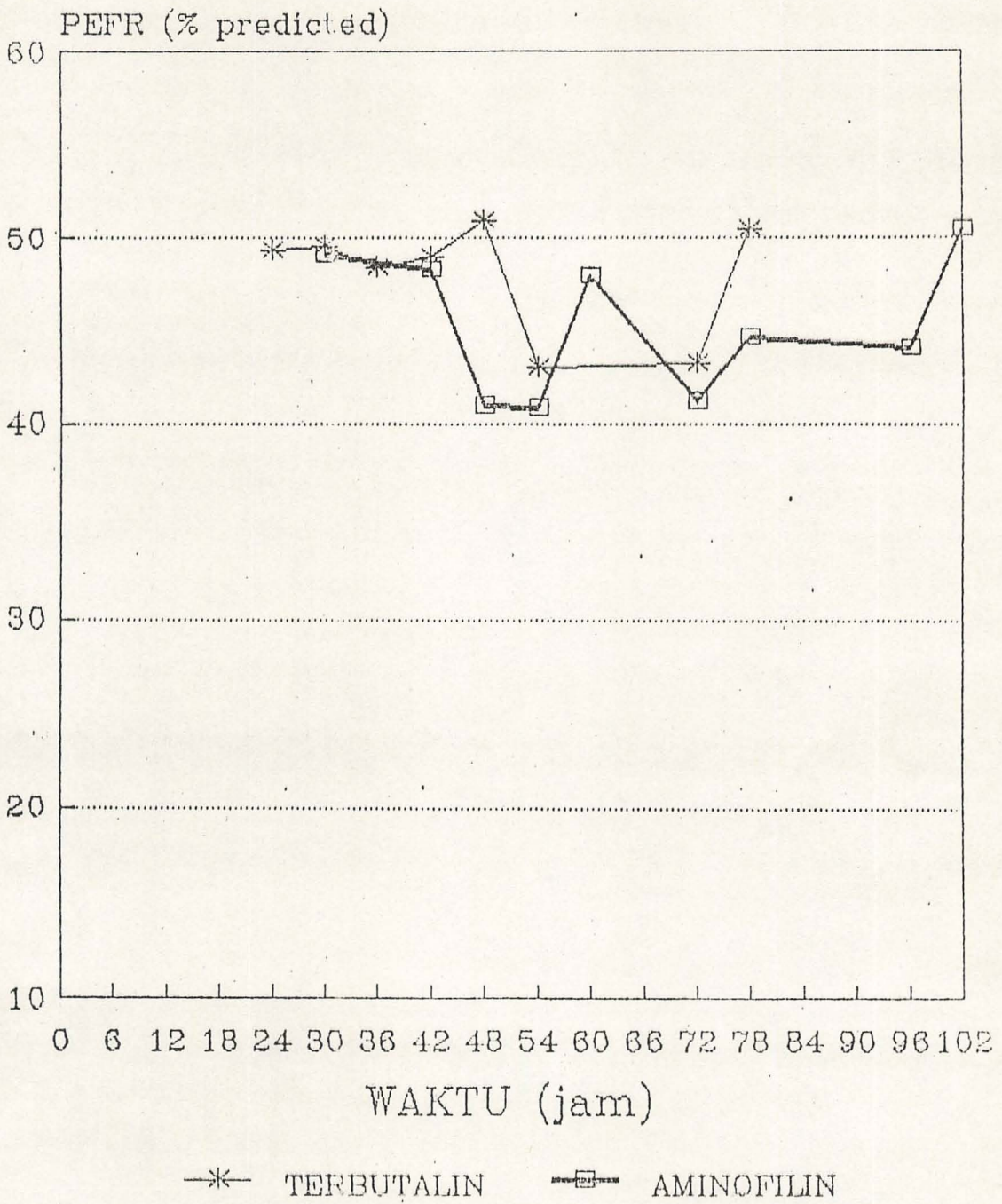
1. Aaronson DW: Asthma : General Concepts. In Patterson R (ed): allergic disease Diagnosis and Management. 2 nd ed. Lipincot Company. Philadelphia, 1980;231.
2. Adji W, Djoko IS: Pengelolaan Penderitastatus Asmatikus Diruang Gawat Paru Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya. Simposium Asma. IDPI. Surabaya, 1983;60.
3. Banner AS, Shah RS, Addington WW: Rapid Prediction of Need for Hospitalization in Acute Asthama. Yama 1976;235;1337.
4. Barnes PJ: Bronkodilator Mechanism. In Kay AB (ed): Asthma Clinical Pharmacology And Therapeutic Progres. 1 st ed. Blackwell Scientific Publication. Oxford, 1986;146.
5. Beswick K, Davis J, Davey AJ: A Comparison of intravenous Aminophylline and Salbutamol In The Treatment of Sever Bronchospasm. The Pratitioner 1975;214;561.
6. Boe J, Carlsson LG, Hetta L, Karlsson B, Ljungholm K: Acute Asma-Plasma Level And Effect Of Terbutalin I.V. Injection. Eur. J. Respir. Dis 1985;67;261.
7. Crofton J, Douglass A: In Crofton SJ, Duglass A (Eds): Bronchial Asthma 3rd Ed. Blackwell Scientific Publication. Oxford, 1983;478.
8. Dawson A: Theophylline. In dawson A, simon RA (Eds): The Pretical Management Of Asthma. Grune & stratton, Inc. Orlando, 1984;59.
9. Dinwiddie R, Gewitz M, Van Der Laag H, Frame MH: Plasma Terbutalin Level In Asthma. Arch. Dis. Child 1983;58;223.
10. Djoko IS, Adji W, djati S, Manase L.U.E: Status Asmatikus. Kursus asma. ID{I Surabaya/Sub. Bag. Peny. Paru FK Unair/RSUD Dr. Soetomo 1983.
11. Evans WV, Monie RDH. Crimmings J, Seaton A: Aminophylline, Salbutamol In Severe Acut Asthma. Br. J. Dis. Chest 1980;74;385.
12. Fischl MA, Pitchenik AE, Gardner LB: An Index Predicting Relapse and Need for Hospitalization in Patient with Acute

- Bronchial Asthma. N. Engl. J. Med. 1981;305;783.
13. Fish JE, Summer WR: Acute Lower Airway Obstruction: Asthma. In Moser KM, Spragg RG (Eds): Respiratory Emergencies. 2nd Edition. The CV Mosby Company, London. 1982;144.
 14. Fitchett DH, Mcnicol MW, Biordan JF: Intravenous Salbutamol In Management Of Status Asmaticus. Br. Med. J. 1975;1;53.
 15. Formgren H: The Therapeutic Value of Oral Term Treatment with Terbutalline (Bricanyl) In Asthma. Scand. J. Resp. Dis. 1975;56;321.
 16. Fuglsang G, Pedersen s, Boegstrom L: Dose Response Relationships Of Intravenously Administered Terbutalline In children With Asthma. The N. Engl. Allergie Proceedings 1988;9;379.
 17. Hirsch SR: Intravenous Therapy With Terbutalline. Chest 1979; 75;648.
 18. Iansing B, Kjellman B: The Effect Of A New Sympathomimetic Beta Receptor Stimulating Agent, Terbutaline, Given Subcy taneously To Asthmatic Children. Acta Allergologica 1972; 2;130.
 19. Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical Experience With Theophylline. Relationships Betwen Dosage, Serum Concen tration, And Toxicity. Yama 1976;235;1983.
 20. Kline LE: Hospital Management Of The Severe Asthmatic In Relapse. In Dawson A, simon RA (Eds): The Pratical Manage ment Of Asthma. Grune & Stratton, Inc. Orlando, 1984;223.
 21. Kusoffsky E, Ktaepelien S: Terbutaline Subcutaneously Injected For The Treatment Of Bronchial Asthma In Children. Acta Allergologica 1974;29;256.
 22. Kusumobroto HO, Mariani BS, Rai IB, Sukahatya M, Soewandoyo E, Mahdi DH: Buku Petunjuk Keadaan Medik Darurat RSUD. Dr. Soetomo Surabaya: Airlangga Universitas Press 1984.
 23. Leferink JG: Terbutaline Analytical, Clinical Pharmacologi cal And Toxicological Aspects. Thesis, University Of Utrecht, Oct 1979.
 24. Makmuri MS: Status Asmatikus Pada anak. simposium Asma Pada Anak II. IDAI Jawa Timur/RSUD Dr. Soetomo/FK Unair 1989;1.
 25. Marlin GE: Theophylline. Med. Prog 1982;9,4;85.
 26. MFadden ER, Jr: Introduction: Methylxanthine Therapy And Reversible Airway Obstruction. Am.J.Med. 1985;79 (suppl 6A);1
 27. McFadden ER, Jr: Beta 2 Reseptor Agonist: Metabolism And Pharmakolgy. J. Allergy Clin. Immunol. 1981;68;91.
 28. Mitenko PA, Ogilvie RI: Rationale Intravenous Doses Of Theophylline. New engl. J.med. 1973;289;600.
 29. Mountain RD, Neff TA: Oral Theophylline Intoxication. A Serious Error Of Patient And Physician Understanding. Arch. Intern. Med. 1984;144;724.
 30. Muhardi, Indro M, Soesilo: Perawatan Intensif Status As- matikus. Simposium Perkembangan Baru Dalam Pengelolaan Asma Bronkiale. FK Unpad/RS Hasan Sadikin, 1987;36.
 31. Nanizar ZJ, Harjono, Ratna S: Beta 2 adreno reseptor agonist Selektif beta 2 agonist selatif pada asma Bronkiale. IDPI Surabaya, 1981;1-25.
 32. Pang LM, Martinez FR, Davis WJ, Willians RB: Terbutaline In The Treatment Of Status asmaticus; 1977; 72;469.

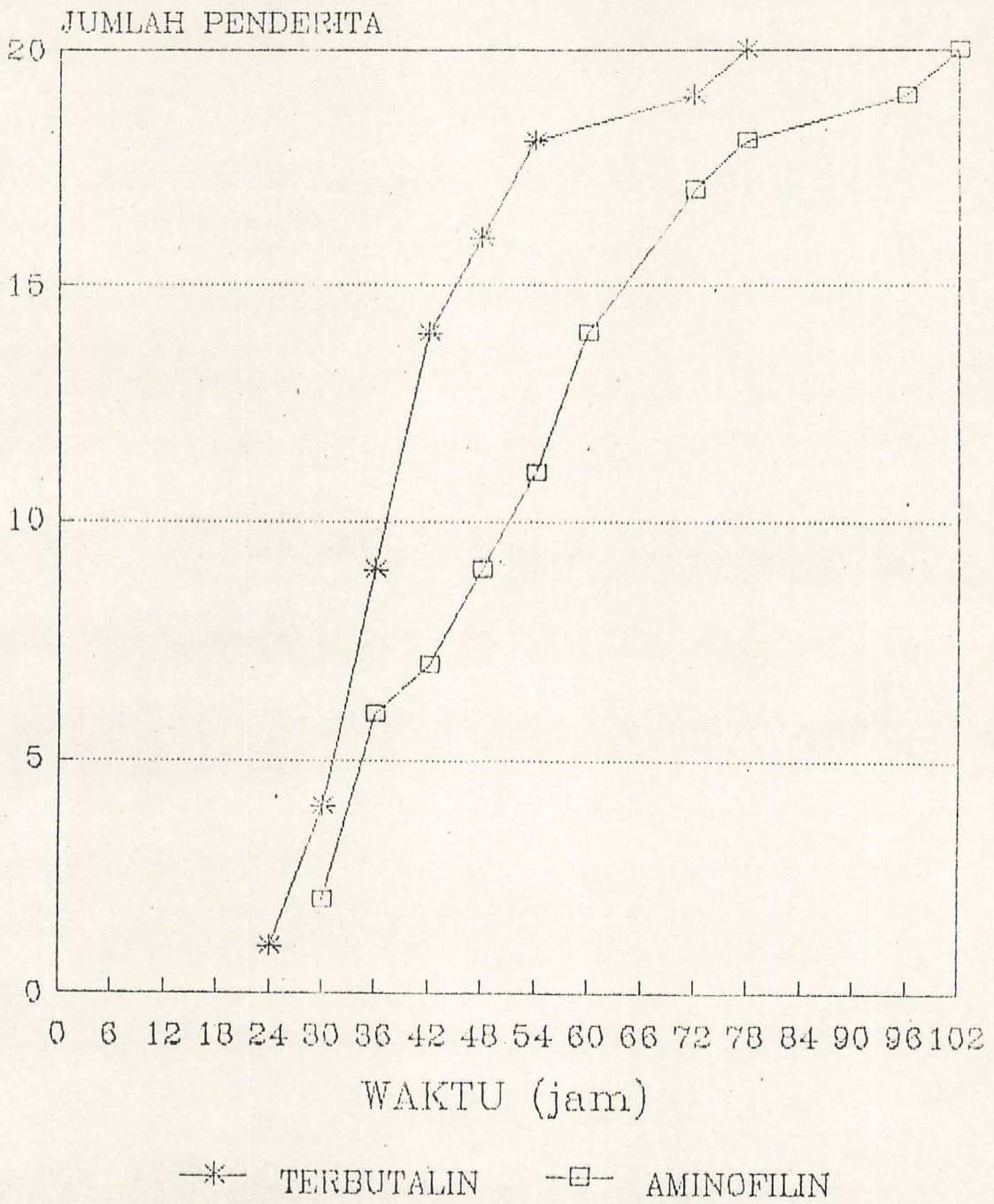
33. Paterson JW, Woolcook AJ, Shenfield GH: Bronchodilator Drug. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979;120;1149.
34. Persson CDA. Overview Of Effects Of Theophylline. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986;78;780.
35. Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulpon C: Comparison Of Inhaled Terbutaline And Terbutaline Injection In The Treatment Of Acute Asthmatic Attack In Children. *Asia Pacific J. Of Allergy And Immunol.* 1989;7;29.
36. Reed. CE, Physiology And Pharmacology Of Beta-2 Adrenergic Agent *Chest* 1978;73;914.
37. Scoggin CH: Acute Asthma And Status Asthmaticus. In Sahn SA (Ed): *Pulmonary Emergencies*, 1st Ed. Churchill Livingstone, 1982;127.
38. Soemantri ES, Apandi M, Dahlan Z: Krgunaan Pemantauan (Monitoring) Kadar Teofilin Dalam Darah Pada Penderita Asma Bronkiale. *Simposium Perkembangan Baru Dalam Pengelolaan Asma Bronkiale. FK Unpad/RS Hasan Sadikin.* 1987;48.
39. Steveson DD, systemic Corticosteroid. In A, Simon RA (Eds): *The Pratical Management of Astma.* Grune & Stratton Inc. Orlando, 1984;81.
40. Sybert A, Weiss EB: Status Asmaticus. In Weiss EB, Segal MS, stein M (Eds): *Bronchial Asthma Mechanism And Therapeutic.* Little, Brown Company. Boston 1985;808.
41. Taib Saleh WBM, Limbang L, Hubeis AA, Saibi EF: Waktu Paruh ($t_{1/2}$) Aminofilin Lepas Lambat Pada Orang Indonesia. *Majalah Kedokteran Surabaya* 1987;4;133.
42. Tashkin DP, Meth R, Simon DH, Lee YE: Double Blind Comparison Of Acute Bronchial And Cardiovasculer Effec Of Oral Terbutaline And Ephedrine. *Chest* 1975;68;155.
43. Tattersfield AE: Clinical Applications Of Beta-agonists. In Kay AB (ed): *Asthma Clinical Pharmacology And Therapeutic Progress.* Blackwell Scientific Publications. London. 1985; 163.
44. Wade A, Reynolds JEF: Arenalin And Other sympathomimetics. In Martindale *The Extr Pharmacopoeia.* 27 th edition. The Pharmaceutical Press. London 1978;1-36.
45. Webb-Johnson DC, Adrew JI: Bronchodilator Therapy (First of two parts). *New engl. J. Med.* 1977;297;476.
46. Webb-Johnson DC, Adrew JI: Bronchodilator Therapy (Sccond of two parts) *New Engl. J. Med.* 1977;297;758.
47. Weinberger M, Hendeles L: Theophylline USE: An Overview. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985;76;277.
48. Weiner N: Norepinephrine, Epinephrine and the Sympathomimetic Amine. In: *goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 7th Ed. Mac Millan Publishing Company, New York. 1985;145-180.
49. Williams S, Seaton A: Intravenous Or Inhaled Salbutamol In Severe Acut Asthma ? *Thorax* 1977;32;555.
50. William SJ, Parrish RW, Seaton A: Comparison Of Intravenous aminophyline And Salbutamol In severe Asthma. *Br. Med. J.* 1975;4;685.
51. Willian Sj, Winner SJ, Clark TJH: Comparison Of Inhaled And Intravenous Terbutalin In Acut Severe Asthma. *Thorax* 1981;36;629.

52. Wood DW, Downes JJ, Scheikof II, et al: Intravenous Isoproterenol In The Management Of Respiratory Failure In Childhood Status Asthmaticus. J. allergy Clin. Immunol. 1972; 50;75.
 53. Zul Dahlan, Sumantri ES: Pedoman dan Algoritma Pengelolaan Asma Bronkiale. simposium Perkembangan Baru dalam Pengelolaan Asma Bronkiale. FK.UNPAD / RS. Hasan Sadikin 1987;22.
 54. Anonim. Theophylline-Hydrocortison. Profesional Drug Systems. 1985;17;27.
-

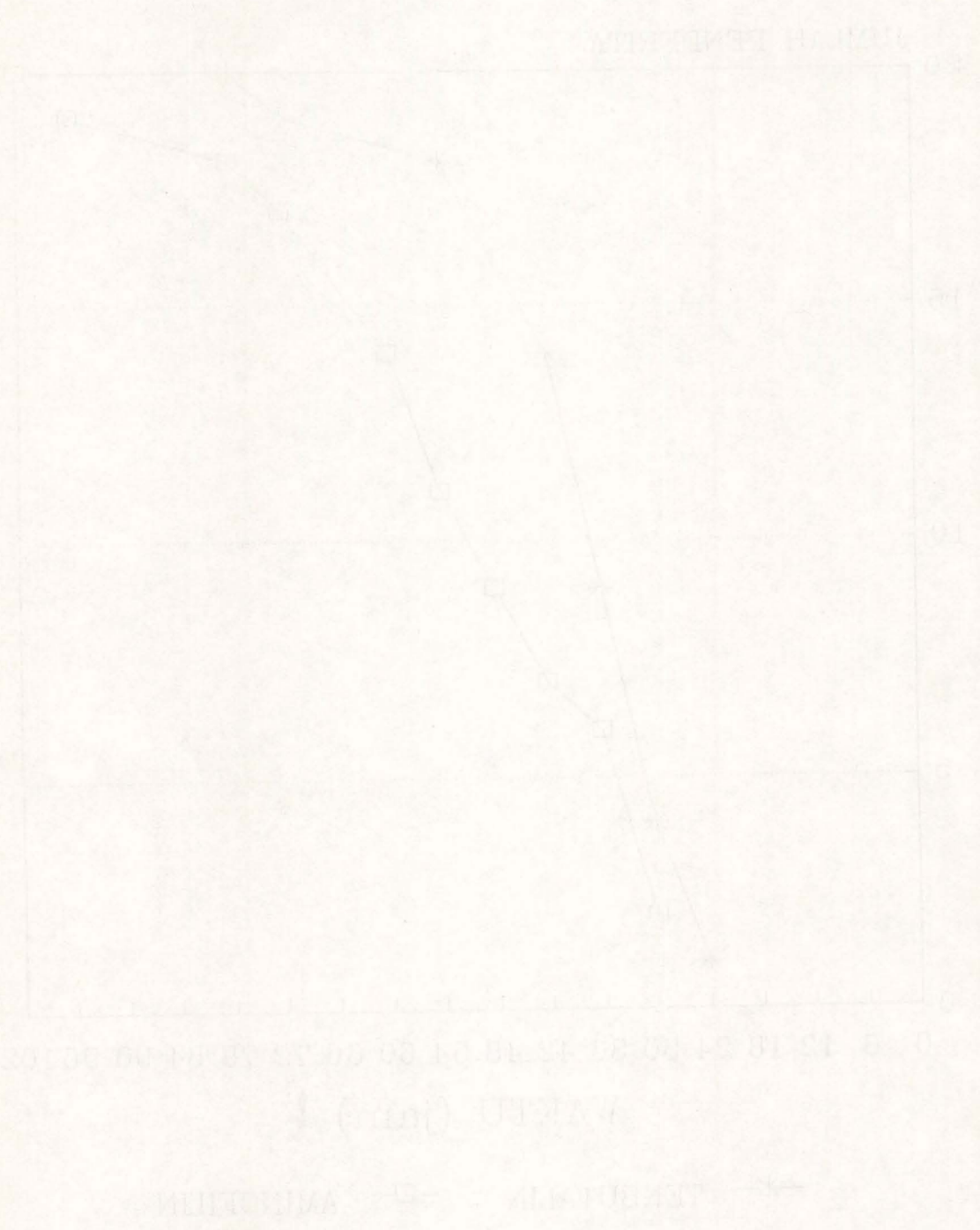
BESARNYA PEFR WAKTU SEMBUH



JUMLAH PENDERITA / WAKTU SEMBUH

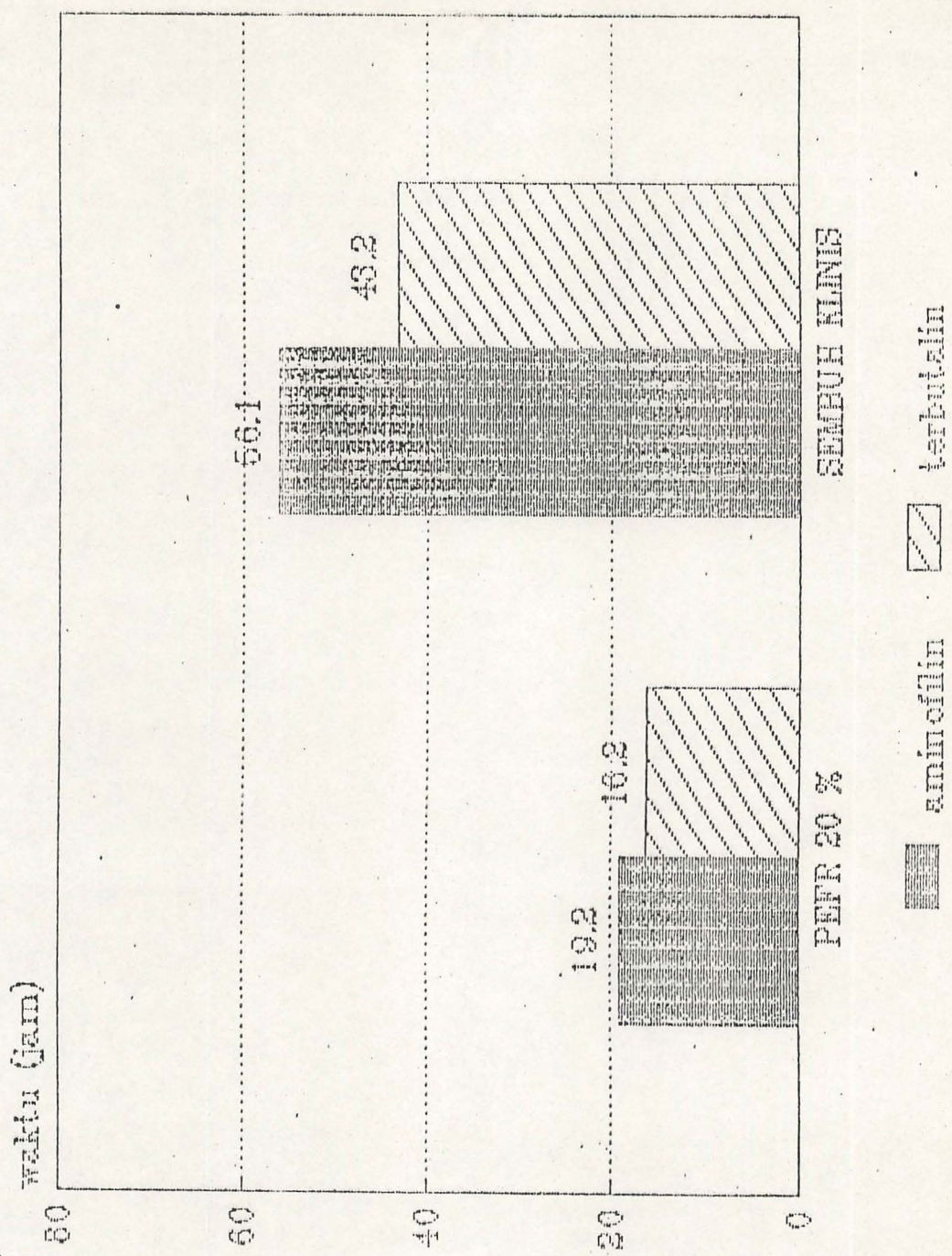


UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARY



UNIVERSITY OF MICHIGAN
 LIBRARY
 ANN ARBOR, MICHIGAN

Waktu untuk mencapai perbaikan PEFR 20%
 waktu untuk mencapai perbaikan klinis



MILIK
 PERPUSTAKAAN
 "UNIVERSITAS AIRLANGGA"
 SUKABAYA

