

ISSN : 2252-6218
eISSN : 2337-5701

Jurnal Farmasi Klinik Indonesia

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy
Terakreditasi DIKTI, SK Mendikbud No. 212/P/2014



<http://www.ijcp.or.id>

Tentang Jurnal Farmasi Klinik Indonesia

Jurnal Farmasi Klinik Indonesia (*Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, IJCP) merupakan media publikasi ilmiah tentang semua aspek di bidang farmasi klinik. IJCP diterbitkan 4 kali dalam setahun sebagai wadah bagi klinisi, apoteker, dan tenaga profesional kesehatan lainnya untuk berbagi pengetahuan terkini, memperluas jaringan, dan meningkatkan kerjasama dalam merawat pasien.

IJCP memublikasikan artikel-artikel penelitian berkualitas di bidang farmasi klinik, sehingga akan menjadi panduan dan literatur untuk bidang yang berhubungan dengan farmasi klinik. IJCP merupakan *peer-reviewed* jurnal dan menerbitkan artikel penelitian, artikel *review*, laporan kasus, komentar terhadap suatu artikel, dan laporan dari suatu penelitian pendahuluan pada seluruh aspek farmasi klinik. IJCP juga akan menjadi media bagi pertemuan ilmiah dalam bidang farmasi klinik di Indonesia.

Tujuan dan Ruang Lingkup

Tujuan berdirinya IJCP adalah sebagai media publikasi artikel dalam bidang farmasi klinik dan/atau implementasi praktis dari ilmu kefarmasian. Ruang lingkup dari IJCP meliputi penelitian dan aplikasi dalam bidang farmasi klinik. Untuk itu dewan redaksi mengundang kontribusi penelitian yang berkaitan dengan topik-topik berikut:

1. Farmasi klinik
2. Asuhan kefarmasian
3. Farmakoterapi
4. Pengobatan rasional
5. *Evidence-based practice*
6. Farmakoepidemiologi
7. Farmakogenetik
8. Farmakokinetik klinik
9. Biokimia klinik
10. Mikrobiologi klinik
11. Farmakoekonomi
12. Keamanan, keefektifan ekonomi dan efikasi klinik dari penggunaan obat
13. Interaksi obat
14. Peresepan obat
15. Informasi obat
16. Penggunaan obat
17. Penelitian tentang pelayanan kesehatan
18. Manajemen pengobatan
19. Obat herbal sebagai terapi komplementari
20. Aspek klinik lain dalam ilmu farmasi

IJCP menerima tulisan-tulisan yang meliputi kategori berikut ini: artikel penelitian, artikel *review*, laporan kasus, komentar terhadap suatu artikel, dan laporan dari suatu penelitian pendahuluan. Semua tulisan yang masuk diperiksa oleh mitra bestari (*peer-review*) yang sesuai dengan bidangnya.

JURNAL FARMASI KLINIK INDONESIA
Indonesian Journal of Clinical Pharmacy

Dewan Redaksi

Ketua Dewan Redaksi

Dr. Keri Lestari, M.Si, Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Anggota Dewan Redaksi

Prof. Dr. Henk-Jan Guchelaar
(*Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University Medical Center, The Netherland*)

Prof. Dr. Maarten J. Postma
(*Department of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, University of Groningen, The Netherland*)

Prof. Dr. Syed A. S. Sulaiman
(*School of Pharmaceutical Science, Universiti Sains Malaysia, Malaysia*)

Prof. Debabrata Banerjee, PhD.
(*Rutgers, The State University of New Jersey, United States of America*)

Prof. Hiroshi Koyama, MD., PhD.
(*Departement of Public Health, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan*)

Prof. Dr. Ajeng Diantini, M.Si., Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Prof. Dr. dr. med. Tri H. Achmad
(*Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Prof. Dr. Budi Setiabudiawan, dr., SpA(K)., M.Kes.
(*Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Prof. Dr. Ida Parwati, dr., SpPK.
(*Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Prof. Dr. Zulies Ikawati, Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia*)

Prof. Iwan Dwiprahasto, MD, MMedSc, PhD.
(*Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Indonesia*)

Prof. Dr. Elin Y. Sukandar, Apt.
(*Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Indonesia*)

Dr. Ahmad Muhtadi, MS, Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia*)

Dr. Dyah A. Perwitasari, M.Si., Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia*)

Ully A. Mulyani, M.Si., Apt.
(*Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*)

Dr. Dedy Almasdy, M.Si., Apt.
(*Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Indonesia*)

JURNAL FARMASI KLINIK INDONESIA

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy

Terakreditasi DIKTI, SK Mendikbud No. 212/P/2014
ISSN 2252-6218 eISSN 2337-5701 Volume 5, Nomor 3, September 2016

Daftar Isi

- Analisis Kejadian Leukositosis Pasca Terapi Aminofilin Intravena Dibandingkan dengan Salbutamol Nebulasi pada Pasien Eksaserbasi Asma 149
Amelia Lorensia, Zullies Ikawati, Tri M. Andayani, Daniel Maranatha, Mariana Wahjudi
- Pengaruh Pendampingan Apoteker saat Visite Dokter terhadap Kesalahan Peresepan di Ruang Perawatan Intensif 160
Marlina A. Turnodihardjo, Lukman Hakim, Dewi Kartikawatiningsih
- Pencegahan Penyakit Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan: Fokus pada Penggunaan Antiplatelet, Statin dan Antihipertensi yang Belum Rasional 169
Putri G. C. E. Lie, Sylvi Irawati, Bobby Presley
- Analisis Penggunaan Antimikroba Parenteral pada Pasien Infeksi Saluran Kemih di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang 184
Putri Ramadheni, Sanubari R. Tobat, Fatimatu Zahro
- Pengaruh Pemberian Leaflet terhadap Pengetahuan Akseptor Mengenai Kontrasepsi Suntikan Progesterin di Puskesmas Sungai Kakap Kabupaten Kubu Raya Tahun 2015 196
Inarah Fajriaty, Eka K. Untari, Herwita Saftarini
- Ekspresi Negatif *Melanoma Cell Adhesion Molecule* (MCAM) Berkorelasi dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening Aksila pada *Triple Negative Breast Cancer* 204
Sartika Nurwenda, Birgitta M. Dewayani, Afianti, Bethy S. Hernowo
- Kepatuhan dan Efektivitas Terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan Tunggal pada Penderita TB Paru Anak di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung 215
Angga P. Kautsar, Tina A. Intani
- Pola Peresepan Rawat Jalan: Studi Observasional Menggunakan Kriteria *Prescribing Indicator WHO* di Salah Satu Fasilitas Kesehatan Bandung 225
Dika P. Destiani, Syahrul Naja, Aminah Nurhadiyah, Eli Halimah, Ellin Febrina

Alamat Penerbit/Redaksi

Gedung Rumah Sakit Pendidikan Universitas Padjadjaran, Lantai 5
Jl. Prof. Dr. Eijkman No. 38 Bandung 40161
Telp: +62-22-7796200; Fax: +62-22-7796200
website: <http://ijcp.or.id>, email: editorial@ijcp.or.id

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

Amelia Lorensia^{1,2}, Zullies Ikawati³, Tri M. Andayani³, Daniel Maranatha⁴, Mariana Wahjudi⁵

¹Mahasiswa Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinis Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya (UBAYA), Surabaya, Indonesia, ³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ⁴Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, ⁵Laboratorium 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.lorensia@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.¹ 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.²

Salbutamol yang merupakan bronkodilator golongan beta-2 agonis aksi cepat (*short acting beta-2 agonist*), adalah pilihan lini pertama untuk mengatasi eksaserbasi asma.^{1,3} 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.⁴

Selain itu, terapi asma yang lain seperti golongan metilsantin memiliki efektivitas bronkodilator yang lebih rendah daripada salbutamol serta perannya dalam mengatasi eksaserbasi asma masih kontroversial.¹ Golongan metilsantin yang sering digunakan untuk terapi eksaserbasi asma di Indonesia yaitu teofilin dan aminofilin.⁵⁻⁷ 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)⁸, Parasmeswaran (2000)⁹, Fotinos dan Dodson (2002)¹⁰, Makino *et al.* (2006)¹¹, dan Tyagi *et al.* (2008)¹². 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.⁵⁻⁷ Aminofilin merupakan turunan teofilin dengan penambahan *ethylenediamine* yang menjadi kompleks garam yang larut air. Penggunaan teofilin atau aminofilin telah berkurang karena tingginya frekuensi efek samping dan efektivitas relatif rendah serta lebih lambat.^{1,13}

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,¹⁴ 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,¹⁵ 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. Oleh karena itu, pentingnya interpretasi yang cermat dan penilaian pada data klinis untuk diagnosis dan manajemen infeksi.¹⁶ 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 saat ini belum tersedia. Penelitian ini dapat menjadi masukan 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),¹⁷ dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien hamil-menyusui atau menggunakan kontrasepsi oral¹⁸, pasien dengan gangguan fungsi renal atau gangguan hati, pasien merokok atau berhenti merokok <2 tahun,¹⁹ mengonsumsi kopi²⁰, 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*²¹:

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

Keterangan:

Z = 1,96

P = 0,017 (RISKESDAS (2007)²²)

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 menandatangani *informed consent*.

Pasien lalu diterapi obat asma (salbutamol nebulasi atau aminofilin intravena) selama 1 jam. Pengukuran suhu dan pemeriksaan sampel darah dilakukan sebelum terapi (t0), dan setelah pemberian terapi selesai (t1) akan kembali diukur suhu tubuh pasien serta dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan leukosit di laboratorium klinis. Hasil pengukuran suhu tubuh pasien dan kadar leukosit pada t0 dan t1 kemudian dibandingkan untuk diamati kejadian leukositosis dalam penggunaan salbutamol nebulasi pada pasien eksaserbasi asma.

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, dengan 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 t0 dan t1 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*)²³ (Tabel 1). Naranjo *scale* memiliki kelebihan lebih mudah dan tidak memakan waktu dibandingkan Khamer *algorithm* dan Jones *algorithm* dalam menilai ADR sehingga lebih disukai dalam

Tabel 1 Naranjo Scale untuk Menilai ADRs²³

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/membaik 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

Score nilai Naranjo scale:

>9 : *definite* ADR (pasti ADR)

5-8 : *probable* ADRs (kemungkinan besar ADR)

1-4 : *possible* ADRs (kemungkinan ADR)

0 : *doubtful* ADRs (bukan ADR)

penggunaannya.²⁴ Hal ini juga terbukti dari penelitian yang dilakukan oleh Davies *et al.* (2011)²⁵, 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 memengaruhi 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 dengan kondisi eksaserbasi asma yang

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

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

dialami oleh pasien, karena leukositosis tingkat sering dialami pada pasien dengan eksaserbasi asma.²⁶ 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, oleh karena itu dilakukan penilaian menggunakan skala Naranjo.

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) 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) Tetap (n=2) Meningkat (n=3)
	Normal (n=17)	Normal (n=16)	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 <i>Adverse Drug Reaction</i> (ADR)			Total
		Kadar Leukosit Setelah Terapi (t1)			
		Normal	Leukositosis		
		Normal (meningkat)	Leukositosis	Leukositosis (meningkat)	
Aminofilin Intravena (n=22)	Leukositosis	0	0	0	0
	Normal	6	2		8
Salbutamol Nebulasi (n=21)	Leukositosis			3	3
	Normal	5			5
Total		11	2^a	3^b	16

Keterangan:

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

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 menggunakan 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 salbutamol nebulasi, tidak dapat menggunakan *Pearson Chi-Square* (0,157) karena informasi (a) bahwa lebih dari 20% (hasilnya adalah 50%). Karena uji *Chi-Square* tidak terpenuhi, sehingga digunakan uji *Fishers* 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. Kelompok aminofilin intravena menunjukkan bahwa kejadian leukositosis ADR terkait lebih besar dari salbutamol nebulasi (Tabel 6).

Pembahasan

Sebuah kondisi dikatakan normal apabila jumlah leukosit masih berada dalam kisaran

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

Tabel Skor Skala Naranjo		Leukosit terkait ADR				
No	Pertanyaan	Perhitungan Skor			Leukositosis (t0 normal)	Leukositosis (meningkat)
		Yes	No	N/A	a	b
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
Total					6	0

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

normal meskipun meningkat atau menurun. Kisaran normal umumnya berbeda pada setiap laboratorium, namun menurut pustaka, diketahui jumlah normal leukosit berada dikisaran 4500–11.000/mm³.²⁷ Leukositosis terjadi bila kadar leukosit lebih dari 11.000/mm³. Jika leukositosis baru terjadi karena peningkatan jumlah leukosit setelah satu jam terapi maka situasi dapat diduga sebagai *adverse drug reaction* (ADR) aktual.

Jumlah sampel yang mengalami peningkatan jumlah leukosit lebih banyak terjadi pada pasien perempuan. Namun hal 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 kerja, dan terdapat kemungkinan bahwa kondisi stres 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.²⁸ Namun, usia yang lebih tua juga tidak luput dari risiko serangan asma, karena peningkatan usia juga meningkatkan frekuensi eksaserbasi.¹

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

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

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.²⁵ 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 diperoleh dengan cara wawancara mendalam menggunakan metode semi-kualitatif untuk melengkapi data mengenai 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 tersebut, 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 disebabkan oleh penyebab yang lain. Jika pasien mengalami infeksi, biasanya akan diberikan terapi antibiotik dengan spektrum luas (contoh: amoksisilin). Sebagian besar responden berpikir bahwa leukositosis disebabkan oleh infeksi dan merupakan tanda infeksi. Namun, ada pula responden yang 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 sering dialami pada pasien dengan kondisi eksaserbasi asma.²⁶ Selain disebabkan oleh ADR, leukositosis dapat pula disebabkan oleh 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, konstiksi otot polos, dan peningkatan mukus. Setelah fase awal ini maka dilanjutkan dengan fase akhir atau *late phase* yang melibatkan sel

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 (%)*

inflamasi. Selain reaksi inflamasi, terjadi pula peningkatan epinefrin dari mefula 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.²⁹

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 sangat berpengaruh (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 mndapatkan bantuan pendanaan dari Hibah Bersaing DIKTI tahun 2014–2015.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel 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 β 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, Canggi 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, Knoblen 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 prevention 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

INDEKS PENULIS

Afiati	204–214	Lie, Putri G C E	169–183
Andayani, Tri M	149–159	Lorensia, Amelia	149–159
Destiani, Dika P	225–230	Maranatha, Daniel	149–159
Dewayani, Birgitta M	204–214	Naja, Syahrul	225–230
Fajriaty, Inarah	196–203	Nurhadiyah, Aminah	225–230
Febrina, Ellin	225–230	Nurwenda, Sartika	204–214
Hakim, Lukman	160–168	Presley, Bobby	169–183
Halimah, Eli	225–230	Ramadhenni, Putri	184–195
Hernowo, Bethy S	204–214	Saftarini, Herwita	196–203
Ikawati, Zullies	149–159	Tobat, Sanubari R	184–195
Intani, Tina A	215–224	Turnodihardjo, Marlina A	160–168
Irawati, Sylvi	169–183	Untari, Eka K	196–203
Kartikawatiningsih, Dewi	160–168	Wahjudi, Mariana	149–159
Kautsar, Angga P	215–224	Zahro, Fatimatu	184–195

INDEKS SUBJEK

Aminofilin	149–159	Metastasis	204–214
Antihipertensi	169–183	OAT	215–224
Antimikroba	184–195	Obat	225–230
Antiplatelet	169–183	<i>One group pre-post test</i>	160–168
Diabetes melitus	169–183	Parenteral	184–195
Eksaserbasi asma	149–159	Pencegahan kardiovaskular	169–183
Farmasi klinik	160–168	Pendampingan apoteker	160–168
Indikator Peresepan	225–230	Pengetahuan	196–203
ISK	184–195	Rasionalitas	184–195
KDT	215–224	Salbutamol	149–159
KGB	204–214	Statin	184–195
Kesalahan persepan	160–168	TB	215–224
Kontrasepsi suntikan progestin	196–203	<i>Triple negative breast cancer</i>	204–214
Leaflet	196–203	Tunggal	215–224
Leukositosis	149–159	WHO	225–230
MCAM	204–214		

Alamat Penerbit/Redaksi

Gedung Rumah Sakit Pendidikan Universitas Padjadjaran, Lantai 5

Jl. Prof. Dr. Eijkman No. 38 Bandung 40161

Telp : +62-22-7796200

Fax : +62-22-77962200

Website: <http://ijcp.or.id>, Email: editorial@ijcp.or.id

Instruksi untuk Penulis

Naskah harus disiapkan sesuai dengan petunjuk di bawah ini dan dikirimkan melalui *online submission* (www.ijcp.or.id). Artikel yang dikirimkan harus eksklusif hanya dikirimkan ke Jurnal Farmasi Klinik Indonesia serta tidak pernah dan tidak akan diterbitkan di media ilmiah lain. Jika artikel diterima untuk diterbitkan, maka penulis dianggap menyetujui untuk mengizinkan artikelnya (termasuk abstrak) untuk diterbitkan secara eksklusif di Jurnal Farmasi Klinik Indonesia (*Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, IJCP*) baik melalui media *online* maupun cetak. Naskah dapat ditulis dalam Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Abstrak harus ditulis dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Naskah harus diketik dua spasi dengan font *Times New Roman* 12 pada halaman ukuran A4. Panjang naskah maksimal sebagai berikut:

1. Penelitian 3000 kata
2. *Review* 5000 kata
3. Laporan Kasus dan Laporan Penelitian Pendahuluan 2000 kata

Naskah artikel penelitian, *review*, dan laporan penelitian pendahuluan (*short communication*) ditulis dengan urutan sebagai berikut: Halaman Judul, Abstrak, Pendahuluan, Metode, Hasil, Pembahasan, Simpulan, Ucapan Terima Kasih, Pendanaan, Konflik Kepentingan, dan Daftar Pustaka.

Naskah laporan kasus (*case report*) ditulis dengan urutan sebagai berikut: Halaman Judul, Abstrak, Pendahuluan, Presentasi Kasus, Pembahasan, Simpulan, Ucapan Terima Kasih, Pendanaan, Konflik Kepentingan, dan Daftar Pustaka.

Pengiriman naskah harap disertai dengan 3 (tiga) formulir yaitu: surat pengantar, daftar penulis, dan surat pernyataan. Ketiga formulir ini dapat diunduh pada laman www.ijcp.or.id.

Berikut penjelasan masing-masing bagian:

1. **Halaman Judul:** Halaman judul ini berisi judul artikel (ditulis dengan lugas dan informatif), nama setiap penulis (tanpa gelar dan jabatan yang menyertai), afiliasi/kelembagaan penulis (nama lembaga, alamat, kode pos, negara), penulis korespondensi, email korespondensi, telepon, dan faksimile.
2. **Abstrak:** Ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris dengan jumlah maksimal 250 kata. Abstrak ditulis dengan ringkas dan jelas yang mencakup pendahuluan, metode, hasil, pembahasan, dan simpulan dari penelitian. Abstrak dilengkapi dengan 3–6 kata kunci.
3. **Pendahuluan:** Berisi tentang informasi mengenai latar belakang yang relevan dengan tujuan penelitian. Tujuan dan hipotesis penelitian harus diutarakan dengan jelas.
4. **Presentasi kasus** (untuk artikel berjenis laporan kasus): penjelasan mengenai kondisi pasien, pengukuran *outcomes*, penilaian protokol, dan perlakuan. Metode dan hasil harus melaporkan *outcomes* dari penanganan yang diukur dengan *outcomes* primer dan data lain. Presentasi kasus dijelaskan secara singkat dan tidak mengandung simpulan atau penilaian penulis mengenai kondisi pasien. Penarikan simpulan dilakukan pada bagian pembahasan.
5. **Metode:** Metode harus ditulis secara detail agar peneliti lain dapat mereproduksi hasil yang diperoleh. Pemilihan kriteria inklusi dan eksklusi dari subjek penelitian dan metode statistik

yang digunakan harus ditulis dengan jelas. Aspek etik penelitian harus disampaikan pada bagian ini.

Pada bagian ini mohon dituliskan persetujuan pasien yang telah diperoleh (apabila menggunakan lembar persetujuan pasien/*informed consent*). Pasien memiliki hak privasi yang tidak boleh dilanggar tanpa adanya lembar persetujuan pasien. Mengidentifikasi informasi pasien, termasuk nama-nama pasien, inisial, atau nomor rumah sakit, tidak dapat dipublikasikan dalam deskripsi secara tertulis, foto, dan silsilah kecuali informasi tersebut penting untuk tujuan ilmiah dan pasien (atau orang tua atau wali) memberikan persetujuan tertulis untuk dapat dipublikasikan.

Pada bagian ini, ketika melaporkan percobaan yang dilakukan pada manusia, penulis harus menunjukkan apakah prosedur yang diikuti telah sesuai dengan standar etika komite yang bertanggung jawab atas eksperimen kepada manusia (institusional dan nasional) dan telah sesuai dengan Deklarasi Helsinki tahun 1975, yang telah direvisi pada tahun 2000. Apabila terdapat keraguan apakah penelitian yang dilakukan sesuai dengan Deklarasi Helsinki, penulis harus menjelaskan alasan untuk pendekatan yang dilakukan, dan menunjukkan bahwa secara kelembagaan telah melakukan *review* yang secara eksplisit menyetujui aspek yang meragukan pada penelitian. Ketika melaporkan percobaan pada hewan, penulis harus menunjukkan apakah panduan kelembagaan dan nasional untuk perawatan dan penggunaan hewan laboratorium telah diikuti.

6. **Hasil:** Hasil dipresentasikan dengan format yang mudah dimengerti dalam bentuk gambar 2D maupun tabel. Jumlah total tabel dan gambar adalah 6 (enam) buah. Tabel dan gambar harap disusun berurutan dan disampaikan pada bagian akhir naskah (setelah daftar pustaka). Tabel tidak boleh disajikan dalam bentuk gambar. Setiap tabel dan gambar harus diberi judul singkat dan penjelasan serta singkatan ditempatkan pada keterangan tabel/gambar, bukan pada judul tabel/gambar. Gambar disampaikan dalam ukuran resolusi yang bagus.
7. **Pembahasan:** Pembahasan pada artikel penelitian dilakukan terhadap hasil yang diperoleh dan dikorelasikan dengan studi lain yang relevan. Diskusi difokuskan pada hasil utama penelitian. Keterbatasan penelitian dan dampak hasil penelitian dijelaskan dengan rinci. Pembahasan pada artikel berjenis laporan kasus, kasus dan opini penulis dijelaskan dengan membandingkan antara kasus dengan literatur. Evaluasi kasus dan penanganan pasien yang rasional serta beberapa alasan mengenai pemilihan prosedur penanganan dibahas dengan rinci. Penulis harus menjelaskan mengenai keterbatasan dan rekomendasi penanganan yang didukung referensi.
8. **Simpulan:** Simpulan dihubungkan dengan tujuan penelitian.
9. **Ucapan Terima Kasih:** Pada bagian ini penulis dapat menyampaikan terima kasih kepada asisten penelitian yang membantu selama proses penelitian (seperti menyediakan literatur, pekerjaan laboratorium, komputerisasi, analisis data, pengecekan tata bahasa, pemeriksaan isi naskah, dan sebagainya). Selain itu ucapkan terima kasih dapat disampaikan juga kepada pihak yang memberikan kontribusi lainnya seperti komentar perbaikan dan saran penulisan.
10. **Pendanaan:** Pada bagian ini silakan disampaikan pendanaan dari entitas tertentu (pemerintah, *foundation*/organisasi sosial, sponsor komersial, institusi akademik, dan lain-lain) yang dapat dianggap memengaruhi, atau berpotensi memengaruhi apa yang penulis tuliskan pada manuskrip. Laporkan seluruh sumber pendapatan (atau yang dijanjikan akan dibayarkan) secara langsung pada penulis atau institusi penulis atas nama penulis dalam periode waktu 36 bulan sebelum penyerahan manuskrip. Apabila tidak terdapat pendanaan, penulis dapat menuliskan: Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

- 11. Konflik kepentingan:** Pada bagian ini mohon dituliskan pernyataan konflik kepentingan. Konflik kepentingan dapat terjadi ketika penulis/institusi penulis memiliki hubungan finansial atau personal yang secara tidak tepat dapat memengaruhi penelitian yang dikerjakan (bias) seperti komitmen ganda, persaingan kepentingan, atau persaingan loyalitas). Konflik kepentingan berpotensi terjadi ketika individu meyakini bahwa hubungan dengan pihak lain dapat memengaruhi penilaian ilmiah yang dilakukan. Apabila tidak terdapat konflik kepentingan, penulis dapat menuliskan: Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.
- 12. Daftar Pustaka:** Pustaka ditulis sesuai aturan penulisan Vancouver dan diberi nomor urut sesuai dengan kemunculan dalam artikel bukan menurut abjad. Nama penulis dicantumkan maksimal 6 orang, apabila lebih maka nama yang ditulis adalah nama 6 orang pertama dan selanjutnya dkk. Seluruh pustaka yang digunakan wajib terbitan 10 tahun terakhir. Sebanyak 80% pustaka yang digunakan merupakan pustaka primer. Pustaka primer adalah artikel di jurnal ilmiah, artikel di buku hasil penelitian, dan bahan lainnya yang bersifat karya orisinal. Penulisan daftar pustaka dianjurkan untuk menggunakan aplikasi *Endnote*, *Mendeley*, atau *Reference Manager*. Mohon diperhatikan contoh penulisan daftar pustaka rujukan sebagai berikut:

a. **Artikel**

Guastaldi R, Reis A, Figueras A, Secoli S. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1002–9.

Artikel lebih dari 6 penulis

Lorgelly PK, Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth AR, Vyas H, Weston V, et al. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a cost minimisation analysis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):858–64.

b. **Buku**

DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* Edisi ke-7. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008.

c. **Disertasi, Tesis, dan Skripsi**

Mahyuzar. *Dinamika komunikasi antarbudaya pasca tsunami: studi dramaturgis dalam kegiatan kemasyarakatan antar warga korban tsunami dan interaksi dengan orang asing di Banda Aceh (disertasi)*. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2010.

d. **Prosiding Seminar**

Abdulah R. Interactions of sulforaphane and selenium in inhibiting human breast and prostate cancer cell lines proliferation. *Proceedings of International Seminar and Expo on Jamu*; 2010 November 5; Bandung, Indonesia. Indonesia: Universitas Padjadjaran; 2010.

e. **Online**

Cashin RP, Yang M. Medications prescribed and occurrence of falls in general medicine inpatients [diunduh 12 Desember 2011]. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203823/>.

Instructions for Authors

Manuscripts should be prepared according to the guidelines below and submitted online (www.ijcp.or.id). Submission should be exclusively to the Indonesian Journal of Clinical Pharmacy and submitted papers must not have been and will not be published elsewhere. It is a condition of publication that authors grant the publisher the exclusive licence to publish all articles including abstracts. Manuscript may be written in English or Bahasa Indonesia. Abstract should be written in English and Bahasa Indonesia. Manuscripts should be typewritten double-spaced, in font size 12 pt, in Times New Roman on A4 paper. The target maximum length of manuscripts should be as follows:

1. Original Research: 3000 words
2. Reviews: 5000 words
3. Case Reports and Brief Research Communications: 2000 words

Manuscript for original research, review, and brief research communication should be written in the following order: Title Page, Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements, Funding, Conflict of Interest, and References.

Manuscript for case report should be written in following order: Title Page, Abstract, Introduction, Case Presentation, Discussion, Conclusion, Acknowledgements, Funding, Conflict of Interest, and References.

The manuscript should be submitted with cover letter, list of authors, and declaration of originality. All these documents can be downloaded from our website.

Here is an explanation of each section:

1. **Title Page:** This section should contain manuscript title (written simply and informatively), authors' names (without academic title), affiliations (laboratory and department(s) where the work was carried out, address, postal code, and country), corresponding author, email address, contact, and fax.
2. **Abstract:** Abstract should be written in Bahasa Indonesia and English up to 250 words. The abstract should provide a concise summary of the study, including introduction, method, result, discussion, and conclusion. Abstract should be accompanied with 3-6 keywords.
3. **Introduction:** this section should provide background information relevant to the study. The objectives and hypothesis of the study should be clearly stated.
4. **Case presentation (for case report only):** This section describes the patient condition, outcome measures, assessment protocols, and treatment. The methods and results should report the outcomes of the management as measured by the primary outcome measures and other data. It should be concise and not contain any inference from the author. Inferences should be saved for the discussion section.
5. **Methods:** Methods should be described in sufficient detail to allow others to reproduce the results. The inclusion and exclusion criteria for participant selection and statistical methods should be stated clearly. Ethical aspect should be declared in this sections. In this section please write informed consent which has been obtained (if applicable). Patients have a right

to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information, including patients' names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication.

In this section, when reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach, and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. When reporting experiments on animals, authors should be asked to indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

6. **Results:** Results were presented in a format that easily understood in the form of 2D figures and tables. No more than six items of tables and figures is allowed. Tables and figures should be made sequentially in the end of the manuscript (after reference section). Tables are not allowed in figure form. The title of tables and figures should be stated briefly and explanatory footnote placed on table's note not on table's title. Each figures should be placed on separate pages with number according to appearance on.
7. **Discussion:** Discuss for original research conducted on the findings of the study in relation to other relevant studies. The discussion focused on the main study outcomes. Limitations and implications of the study described clearly. For case report, the discussion should compare the case with the published literature. Evaluate the case and a rationale management of the patient, and the reasons for selecting one procedure may also be provided clearly. The author should list the limitations and suggestions management based on references.
8. **Conclusions:** Conclusions linked to the objectives of the study.
9. **Acknowledgements:** It should acknowledge any research assistants or others who provided help during the research (e.g., carrying out the literature review; producing, computerizing and analyzing the data; or providing language help, writing assistance or proof-reading the article, etc.). Lastly, it should acknowledge the help of all individuals who have made a significant contribution to improving the paper (e.g. by offering comments or suggestions).
10. **Funding:** In this section please write your financial relationships with entities (government agency, foundation, commercial sponsor, academic institution, etc) that could be perceived to influence, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the manuscript. Report all sources of revenue paid (or promised to be paid) directly to you or your institution on your behalf over the 36 months prior to submission of manuscript. If there are no funding, you may write: The study was not funded by any source of grants.
11. **Conflict of interest:** In this section please write conflict of interest statement. Conflict of interest exists when an author/the author's institution has financial or personal relationships that inappropriately influence (bias) his or her actions (financial relationships, dual commitments, competing interests, or competing loyalties). The potential for conflict of interest can exist whether or not an individual believes that the relationship affects his or her scientific judgment. If there are no conflict of interest, you may write: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article

12. References: References written according to the rules of writing Vancouver and numbered with the appearance of the article not in alphabetical order. The maximum author's name is 6 people, if more than the first 6 name is written and then et al. All the references cited in text are published in the last 10 years. A total of 80% used references are the primary literature. Primary literatures are articles from scientific journal, articles from research book, and other sources than can be proven as original work. We encourage the author(s) to use Endnote, Mendeley, or Reference Manager to help manage the reference system in the manuscript. Please note the example of writing a references as follows:

a. **Articles**

Guastaldi R, Reis A, Figueras A, Secoli S. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):1002–9.

Articles more than 6 authors:

Lorgelly PK, Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth AR, Vyas H, Weston V, et al. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a cost minimisation analysis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):858–64.

b. **Books**

DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* Edisi ke-7. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008.

c. **Dissertation and Thesis**

Mahyuzar. *Dinamika komunikasi antarbudaya pasca tsunami: studi dramaturgis dalam kegiatan kemasyarakatan antar warga korban tsunami dan interaksi dengan orang asing di Banda Aceh (disertasi)*. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2010.

d. **Conference's Proceeding**

Abdulah R. Interactions of sulforaphane and selenium in inhibiting human breast and prostate cancer cell lines proliferation. *Proceedings of International Seminar and Expo on Jamu*; 2010 November 5; Bandung, Indonesia. Indonesia: Universitas Padjadjaran; 2010.

e. **Online**

Cashin RP, Yang M. Medications prescribed and occurrence of falls in general medicine inpatients [Accessed on: 12 Desember 2011]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203823/>.

About Indonesian Journal of Clinical Pharmacy

Indonesian Journal of Clinical Pharmacy (IJCP) is a scientific publication on all aspect of clinical pharmacy. It published 4 times a year to provide a forum for clinicians, pharmacists, and other healthcare professionals to share best practice, encouraging networking, and a more collaborative approach in patient care.

IJCP is intended to feature quality research articles in clinical pharmacy to become scientific guide in fields related to clinical pharmacy. It is a peer-reviewed journal and publishes original research articles, review articles, case reports, commentaries, and brief research communications on all aspects of Clinical Pharmacy. It is also a media for publicizing meetings and news relating to advances in Clinical Pharmacy in the regions.

Aim and Scope

The aim of IJCP is to become a media for the publication of articles on clinical pharmacy and related practice-oriented subjects in the pharmaceutical sciences. The scope of the journal is clinical pharmacy, its research and its application. The editors therefore welcome contributions on the following topics:

1. Clinical Pharmacy
2. Pharmaceutical Care
3. Pharmacotherapy
4. Rational Therapeutics
5. Evidence-based practice
6. Pharmacoepidemiology
7. Pharmacogenetics
8. Clinical Pharmacokinetics
9. Clinical Biochemistry
10. Clinical Microbiology
11. Pharmacoeconomics
12. Safety, cost-effectiveness, and clinical efficacy of drugs
13. Drug Interactions
14. Drug Utilization
15. Drug Prescribing
16. Drug Information
17. Health Services Research
18. Medication Management
19. Herbal medicines as a complementary therapy
20. Other clinical aspects of pharmacy

The journal welcomes papers in the following categories: original research articles, review articles, case reports, commentaries, and brief research communications. All submissions will be peer-reviewed by experts.

Penerbit:



UNIVERSITAS PADJADJARAN

