

Tesis

**ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA
PASIENT COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*
(ARDS)**



Oleh :

ERIKA ASTANTI

051915153023

**PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2022

Tesis

**ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA
PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*
(ARDS)**

Oleh :

ERIKA ASTANTI

051915153023

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

LEMBAR PENGESAHAN
ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA
PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY NOT DISTRESS*
***SYNDROMES* (ARDS)**

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Magister Farmasi Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Oleh :

ERIKA ASTANTI

051915153023

Thesis ini telah disetujui tanggal, oleh

Pembimbing Utama


apt. Mahardian Rahmadi. M.Sc., PhD

NIP. 198103142005011002

Pembimbing Serta 2



apt. Arina Derry P., M.Farm.Klin.

Pembimbing Serta 3



Dr. Anna Surgean Veterini dr., Sp.An.KIC

NIP.198504212015042002

NIP. 197910162014102001

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK
FAKULTAS FARMASI UNIVERSTAS AIRLANGGA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Tesis ini disetujui

TANGGAL 19 AGUSTUS 2022

Pembimbing :

apt. Mahardian Rahmadi, M.Sc., PhD.

apt. Arina Dery P., M.Farm.Klin.

Dr. Anna Surgeon Veterini, Sp.An.KIC

Penguji :

Dr. Apt. Samirah S.Si., SpFRS

apt. Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Farm.Klin

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Prof. Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si.

NIP. 19611114 198701 2 001

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINILITAS

Yang bertandatangan di bawah ini, saya :

Nama : Erika Astanti

NIM : 051915153023

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah akhir (Tesis) saya dengan judul :

ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA

PASIHEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS* *SYNDROME* (ARDS)

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 17 Agustus 2022



Erika Astanti

NIM : 051915153023

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Erika Astanti

NIM : 051915153023

Program Studi : Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Tesis yang saya tulis dengan judul:

ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS)

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 17 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan

Erika Astanti

NIM : 051915153023

UCAPAN TERIMAKASIH

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul "ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS)" merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Bersama ini pula penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. apt. Mahardian Rahmadi, M.Sc., PhD. selaku pembimbing utama atas waktu, saran, ide, arahan, motivasi, serta bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
2. apt. Arina Dery P., M.Farm.Klin. selaku pembimbing serta atas waktu, saran, ide, arahan, motivasi, serta bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Dr. Anna Surgeon Veterini, Sp.An.KIC selaku pembimbing serta atas waktu, saran, ide, arahan, motivasi, serta bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
4. Dr. Apt. Samirah S.Si., SpFRS dan apt. Dewi Wara Shinta, S.Farm., M.Farm.Klin selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran kepada penulis untuk memperbaiki penyusunan tesis ini.
5. Prof. Dr. Budi Suprpti., Apt., M.Si. selaku Ketua Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menyelesaikan penulisan tesis ini dengan baik.
6. Prof. Dr. apt. Suharjo, M.S. selaku dosen wali yang mendampingi, memberi masukan, saran, nasihat dan ilmu kepada penulis selama menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga hingga menyelesaikan pendidikan dengan baik

7. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak. dan Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Umi Athiyah, MS., Apt. dan Prof. apt. Junaidi Khotib, M.Kes., Phd. selama penulis menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh staf pengajar Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik yang sudah banyak membekali peneliti dengan ilmu pengetahuan.
9. Pimpinan beserta seluruh staf Rumah Sakit Pendidikan Universitas Airlangga Surabaya atas kesempatan dan bantuan yang diberikan kepada penulis untuk dapat melakukan penelitian.
10. Gubernur Kalimantan Timur Dr. Ir. H. Isran Noor, M.Si. dan Kepala Badan Kepegawaian Daerah Provinsi Kalimantan Timur beserta seluruh staf SDM atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk dapat meningkatkan kualitas pendidikan dengan menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.
11. Direktur RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dr. David H. Masjhoer, Sp.OT, M.K.M (MARS) beserta seluruh staf Diklit RSUD Abdul Wahab Sjahranie atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk dapat meningkatkan kualitas pendidikan dengan menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.
12. Dra. Hj. Linawati., Apt selaku atasan beserta seluruh staf Instalasi Farmasi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda atas dukungan yang diberikan kepada penulis menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.
13. Rekan team IPSG dan team HIV RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda atas dukungan dan bantuan yang diberikan kepada penulis menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.

14. Rekan sesama tugas belajar provinsi Kalimantan Timur atas kebersamaan, dukungan, serta motivasi selama penulis menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.
15. Orang tua, suami, anak-anak tercinta atas segala doa, nasihat, semangat, dan dukungan yang diberikan selama penulis menempuh studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga.
16. Seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Semoga tesis ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian dalam tatanan praktek farmasi klinik.

Surabaya, 17 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**ANALISIS PENGGUNAAN AMINOFILIN PADA PASIEN COVID-19
DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS)**

Erika Astanti

Angka kematian yang diakibatkan oleh COVID-19 dengan komplikasi ARDS cukup tinggi. Aminofilin diberikan sebagai tambahan terapi selain terapi standar pada pasien COVID dengan ARDS karena berdasarkan penelitian sebelumnya, aminofilin memiliki efek bronkodilator, antiinflamasi, peningkatan aktifitas diafragma, imunomodulator, dan anti RNA virus dengan parameter peningkatan kondisi klinis, peningkatan rasio P/F, dan penurunan marker inflamasi interleukin-6 dan CRP.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan aminofilin serta pengaruh aminofilin pada pasien COVID-19 dengan komplikasi ARDS. Jenis penelitian ini adalah observasional dengan metode *time limited sampling* periode Juni – Agustus 2021 dan pengumpulan data secara retrospektif. Penelitian dilakukan mulai bulan Juni hingga Juli 2022. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien COVID-19 kritis dengan komplikasi ARDS dengan kelompok usia dewasa 18-65 tahun dan geriatri diatas 65 tahun yang mendapat terapi tambahan aminofilin selain terapi standar. Pola penggunaan aminofilin dianalisis dosis dan durasi penggunaannya serta kapan mulai digunakan dan kapan mulai dihentikan serta adanya perubahan dosis. Pengaruh aminofilin terhadap kondisi klinis diukur dari kondisi klinis dengan parameter RR, SpO₂, dan suhu saat awal aminofilin digunakan dan saat aminofilin dihentikan. Pengaruh terhadap pertukaran gas atau rasio P/F dengan menggunakan data rasio P/F saat awal aminofilin digunakan dan saat aminofilin dihentikan. Pengaruh terhadap inflamasi dengan menggunakan data interleukin-6 dan CRP saat awal aminofilin digunakan dan saat aminofilin dihentikan.

Berdasarkan pola yang diamati, aminofilin diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien COVID-19 terutama dengan *loading dose* 240 mg iv bolus selama 30menit dilanjutkan dengan dosis pen jagaan dengan infus lambat dengan dosis 720mg/24 jam, dengan rute pemberian intravena dan durasi terbanyak 5 hari.

Berdasarkan data yang diamati sebelum dan sesudah pemberian aminofilin, terjadi peningkatan nilai rerata nilai rasio P/F dari 118 menjadi 128 tetapi tidak signifikan. Untuk data klinis terjadi penurunan rerata RR dari 32,3 kali/menit dan menjadi 26,5 kali/menit secara signifikan. Untuk parameter inflamasi, terjadi penurunan nilai rerata CRP dari awal 103 menjadi 83 tetapi tidak signifikan. Sedangkan untuk parameter limfosit, terjadi penurunan nilai rerata dari awal rerata 11,53 menjadi 7,5. Untuk data penggunaan ventilator invasiv, pada awal penggunaan aminofilin terdapat sebanyak lima populasi yang menggunakan ventilator invasiv dan jumlahnya meningkat sebanyak 29 populasi

saat aminofilin dihentikan, sehingga pemberian aminofilin tidak menurunkan jumlah penggunaan ventilator invasiv.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa Ada pengaruh pemberian aminofilin pada peningkatan rasio P/F tetapi tidak signifikan secara statistik. Ada pengaruh pemberian aminofilin pada peningkatan kondisi klinis yaitu pada penurunan RR sebelum dan sesudah pemberian aminofilin secara signifikan secara statistik. Ada pengaruh pemberian aminofilin pada penurunan marker inflamasi CRP tetapi tidak signifikan secara statistik. Ada pengaruh pemberian aminofilin pada penurunan nilai limfosit secara signifikan, sehingga perlu penelitian lebih lanjut mengenai aminofilin sebagai imunomodulator.

ABSTRACT

Analysis of Aminophylline in COVID-19 Patient with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

BACKGROUND – The death rate in COVID-19 patients with ARDS complication is quite high. Aminophylline is given as an adjunctive therapy in addition of standard therapy in COVID-19 patients with ARDS based on previous studies, aminophylline has bronchodilator, anti-inflammatory, increase diaphragmatic activity, immunomodulatory and anti-RNA virus effects with parameters improving clinical conditions, increasing P/F ratio, and decreasing inflammation marker interleukin-6 and CRP.

OBJECTIVE – To determine the pattern and the effect of aminophylline in COVID-19 patients with ARDS.

METHOD – A purposive time limited sampling, observational retrospective study was conducted to determine the effect of a of aminophylline in COVID-19 patients with ARDS. Patients who met inclusion criteria were given of aminophylline as as an adjunctive therapy in addition of standard therapy. Parameter value were measured before and after aminofilin were given.

RESULT AND CONCLUSION – The pattern of of aminophylline in COVID-19 patients with ARDS was given as loading dose at dose 240-480 mg iv bolus in 30 minute, continue as maintenance dose at dose 720-960 mg/day low infusion, given by intravena and per oral, with most duration 5 days (range 1-18 days). In 51 patient who met inclusion criteria, one excluded due to incomplete data. From 50 patients who met the inclusion criteria, 34 patients (68%) died. Aminophylline had effect in increasing RR parameter significantly, increasing P/F ratio parameter and decreasing CRP parameter but unsignificantly as adjunctive therapy in COVID-19 patients with ARDS.

KEYWORDS : COVID-19, Aminophylline, ARDS, Mortality, ICU, Adjunctive.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINILITAS.....	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINILITAS.....	iv
SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	ix
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Rumusan Masalah Penelitian	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 COVID-19	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi	6
2.1.3 Patogenesis	7
2.1.4 Manifestasi klinis.....	12
2.1.5 Protokol Tatalaksana Pasien terkonfirmasi COVID-19 untuk kasus derajat berat dan Kritis.....	14
2.2.1 Definisi	21
2.2.2 Etiologi	23
2.2.3 Patogenesis	23
2.2.4 Manifestasi Klinis.....	25
2.2.5 Manajemen Terapi ARDS	25

2.2.6 COVID-19 Dengan ARDS (CARDS)	26
2.3 Tinjauan Aminofilin	33
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	43
3.1 KERANGKA KONSEPTUAL	43
3.2 PENJELASAN KERANGKA KONSEPTUAL	44
BAB 4 METODE PENELITIAN	48
4.1 Rancangan Penelitian	48
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	48
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	48
4.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	49
4.5 Instrumen Penelitian	52
4.6 Prosedur Pengambilan Data Pasien	53
4.7 Analisis Data dan Statistik	53
4.8 Etika Penelitian	53
4.9 Kerangka Operasional	54
BAB 5 HASIL PENELITIAN	55
5.1 Karakteristik Pasien	55
5.2 Pola Pemberian Amnofilin	56
5.3 Perubahan Parameter Sebelum dan Sesudah Pemberian Aminofilin	58
5.4 Uji Normalitas Data	59
5.5 Analisis Pengaruh	60
BAB 6	63
PEMBAHASAN	63
BAB 7	65
KESIMPULAN DAN SARAN	65
7.1 Kesimpulan	65
7.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	72

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Definisi ARDS berdasarkan definisi Berlin, American-European Consensus Conference (AECC), dan modifikasi Kigali	22
Tabel 2. 2 Biomarker ARDS (Blondonet, 2016).....	25
Tabel 2. 3. Strategi ventilasi mekanik pada CARDS (Marini & Gattinoni, 2020) ..	32
Tabel 2. 4 Interaksi Obat Teofilin :	38
Tabel 5. 1 Tabel Karakteristik Pasien	56
Tabel 5.2 Tabel Perubahan Parameter Sebelum dan Sesudah Pemberian Aminofilin.....	59
Tabel 5.3 Uji Normalitas Data.....	60
Tabel 5.4 Hasil Uji Pengaruh Penggunaan Aminofilin pada Pasien COVID-1....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patogenesis COVID-19	11
Gambar 2. 2 Kebocoran vaskular paru dan edema paru	12
Gambar 2. 3 Perjalanan dan Manifestasi Klinis COVID-19	14
Gambar 2. 4 Protokol Terapi Oksigenasi pada COVID-19	21
Gambar 2. 5 Biomerker ARDS	25
Gambar 2. 6 CT Scan CARDS Tipe 1 dan Tipe 2	28
Gambar 2. 7 Protokol Respiratori Terapi COVID-19 Induced ARDS	30
Gambar 2. 8 Struktur aminofilin	34
Gambar 2. 9 Mekanisme Aksi Teofilin 1	35
Gambar 2. 10 Mekanisme Aksi Teofilin 2	35
Gambar 2. 11 Mekanisme Aksi Teofilin 3	36
Gambar 5.1 Dosing loading aminofilin.....	57
Gambar 5.2 Dosing penjagaan aminofilin.....	57
Gambar 5.3 Rute pemberian aminofilin.....	57
Gambar 5.4 Durasi pemberian aminofilin.....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Keterangan Laik Etik	72
Lampiran 2 Tabel Induk	Error! Bookmark not defined.64
Lampiran 3 Analisis Statistik.....	86

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

AIS	: <i>Alveolar Intertisial Syndrome</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
APACHE II	: <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
APD	: <i>Alat Pelindung Diri</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASI	: <i>Air Susu Ibu</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage Fluid</i>
BiPAP	: <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>
BLUE	: <i>Bedside Lung Ultrasound In Emergency</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CARDS	: <i>Covid Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CPAP	: <i>Continous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DC	: <i>Dendritic</i>
ECMO	: <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EKG	: <i>Elektrokardiogram</i>
FiO ₂	: <i>Fraction Inspiration Of Oxygen</i>
HFNC	: <i>High Flow Nasal Cannula</i>
HPV	: <i>Hypoxic Pulmonary Vasocontrstriction</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IMV	: <i>Invasive Mechanical Ventilator</i>
LUS	: <i>Lung Ultrasound</i>
MAP	: <i>Mean Airway Pressure</i>
MAS	: <i>Meconium Mas Syndrome</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MOF	: <i>Multi Organ Failure</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NIPPV	: <i>Non-Invasive Positive-Pressure Ventilation</i>
NRM	: <i>Non-Rebreathing Mask</i>
PBW	: <i>Predicted Body Weight</i>
PCWP	: <i>Pulmonary Capilallary Wedge Pressure</i>
PDE	: <i>Pospodiasterase</i>
PEEP	: <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
PIP	: <i>Peak Inspiratory Pressure</i>
PLAPS	: <i>Posterolateral Alveoral Or Pleural Syndrome</i>
Pplat	: <i>Peak Plateu</i>
P-SILI	: <i>Patient Self-Inflicted Lung Injury</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSKI	: <i>Rumah Sakit Khusus Infeksi</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembran Protease Serine 2</i>
TPE	: <i>Terapi Plasma Exchange</i>

USG : Ultrasonografi
VA/Q : Ventilasi/Perfusi
VILI : *Ventilator Lung Injury*
WBC : *White Blood Cell*
WHO : *World Health Organization*