

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Pandemi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), yang diidentifikasi berasal Wuhan, Cina, pada Desember 2019 secara cepat menyebar ke penjuru dunia termasuk Indonesia. Pada 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai global pandemik (cnbc.com), dimana data WHO tanggal 20 Juli 2021, tercatat 190.743.225 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di dunia (di 204 negara terjangkit) dengan angka kematian 4.099.018 jiwa yang telah dilaporkan dengan *Case Fatality Rate* (CFR) 2,2% (who.int/emergensi). Di Indonesia, kasus pertama diumumkan pada 2 Maret 2020 sebanyak dua kasus, empat bulan setelah kasus pertama di Cina (PDPI, 2020), dan jumlahnya terus bertambah pesat dengan data 20 Juli 2021 sebanyak 2.950.058 terkonfirmasi positif dengan 76.200 kematian (CFR 2,6%) (COVID-19.kemkes.go.id). Di Jawa Timur untuk kasus positif tanggal 20 Juli 2021 sebanyak 243.592 dan yang meninggal sebanyak 16.596 (infocovid19.jatimprov.go.id) dan di Surabaya terdapat 38.129 kasus positif dan yang meninggal 1.467 jiwa (lawancovid-19surabaya.co.id). Kasus kumulatif global terkonfirmasi 10 Januari 2022 sebanyak 326.279.424 jiwa dengan penambahan kasus 19.304.967 jiwa, angka kematian kumulatif sebanyak 5.536.606 jiwa dengan penambahan 48.373 kematian (covid19.who.int), sedangkan di Indonesia kasus kumulatif sebanyak 4.271.649 jiwa dengan penambahan 855 jiwa dengan kematian kumulatif sebanyak 144.170 jiwa dengan penambahan tiga kematian, dan di Jawa Timur kasus terkonfirmasi kumulatif sebanyak 400.375 jiwa dengan penambahan 14 jiwa dengan kasus kematian sebanyak 29.759 jiwa dengan penambahan 10 kematian (infocovid19.jatimprov.go.id), untuk Surabaya kasus kumulatif sebanyak 67.115 jiwa dengan penambahan tiga jiwa, dan kasus kematian kumulatif 2.558 kematian (lawancovid-19surabaya.co.id).

Penelitian pada 201 pasien COVID-19 di Wuhan, China, sebanyak 84 (41,8%) pasien mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), 53

(26,4%) pasien dirawat di ruang *Intensive Care Unit* (ICU), dan 44 (21,9%) mengalami kematian, dengan 165 (82,1%) pasien memerlukan bantuan oksigen dengan jumlah penggunaan alat bantu nafas *nasal canula* (NC) sebanyak 98 (48,8%) pasien, NMV (*Non Mechanical Ventilatin*) sebanyak 61 (30,3%), IMV sebanyak 5 (2,5%), IMV (*Invasive Mechanical Ventilation*) dengan ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) sebanyak 1 (0,5%) pasien, dimana semua pasien yang meninggal mengalami ARDS dan menerima ventilasi mekanis (Wu, C., *et al*, 2020). Penelitian lainnya pada 52 pasien COVID-19 dengan pneumonia kritis sebanyak 51 (98%) mengalami demam, 32 (61,5%) meninggal pada hari ke-28 dengan rerata durasi perawatan di ICU tujuh hari. Sebagian besar pasien mengalami kerusakan multi organ, termasuk 35 (67%) dengan ARDS, 15 pasien (29%) *acute kidney injury* (AKI), 15 pasien (29%) disfungsi liver, 12 pasien (23%) *cardiac injury*, satu pasien (2%) dengan pneumothorax, dan 37 (71%) pasien membutuhkan alat bantu nafas mekanis. Dari 32 pasien yang meninggal, 26 (81%) pasien dengan ARDS dan 30 (94%) pasien menggunakan alat bantu nafas mekanis (Yang, X., *et al*, 2020). Penelitian lain pada 150 pasien COVID-19, 68 (45%) pasien meninggal dan 82 (55%) pasien sembuh, dimana angka kematian tertinggi terjadi pada hari ke-14 dan hari ke-22. Dari 68 kematian, 36 pasien (53%) meninggal karena gagal nafas, lima pasien (7%) dengan gagal jantung, 22 pasien (33%) karena gagal nafas dan gagal jantung, dan sisanya karena sebab yang tidak diketahui. Pasien sembuh memiliki kriteria antara lain tidak mengalami demam selama minimal tiga hari, peningkatan fungsi pernafasan yang signifikan, dan hasil tes laboratorium SARS-CoV-2 sebanyak dua kali dengan hasil negatif. Pada kelompok pasien yang mengalami kematian dibandingkan dengan kelompok yang *survive*, didapatkan perbedaan data laboratorium yang signifikan yaitu *white blood count* (WBC), limfosit, platelet, total albumin, total bilirubin, kreatinin darah, peningkatan troponin jantung, mioglobin, *C-reactive protein* (CRP) dan interleukin 6 (IL-6) (Ruan, *et al*, 2020). Penelitian lain pada pasien 2.486 pasien COVID-19 di beberapa rumah sakit di Wuhan, China didapatkan data yang bervariasi antara frekuensi ARDS, laju dirawat di ICU, dan kematian, dimana data rata-rata yang didapat sekitar 1/3 (33%) mengalami ARDS, 1/4 (26%) memerlukan penanganan di ICU, 1/6 (16%)

memerlukan *invasive mechanical ventilator* (IMV), dan 1/6 (16%) meninggal. Dari 26% pasien COVID-19 yang dirawat di ICU, sebanyak 2/3 (63%) menerima IMV, dan 3/4 (75%) mengalami ARDS. Laju kematian pasien COVID-19 di ICU sekitar 40%, laju kematian pasien yang menerima IMV 59%, dan laju kematian dengan ARDS 90%. Tingginya angka kematian pada pasien COVID-19 dengan ARDS konsisten dengan hasil pemeriksaan *post mortem* dengan temuan utama kerusakan alveoli difus, yang merupakan histopatologik yang paling sering terjadi berhubungan dengan ARDS (Tzotzos, S.J., *et al*, 2020).

Pneumonia COVID-19 dengan ARDS menyebabkan pasien kesulitan bernafas, tampilan pneumonia dari gambar radiologi dada, oksigenasi yang buruk dari hasil pemeriksaan dengan oksimeter memerlukan ventilasi mekanik dan perawatan di ICU (Veterini, A.S., *et al*, 2021). Sekitar 42% pasien pneumonia COVID-19 berkembang menjadi ARDS dan 61-81% membutuhkan perawatan di ICU (Wu, C., *et al*, 2020) dengan rerata waktu intubasi 8,5 hari (Puah, S.H, 2020). Laju pernapasan dan saturasi oksigen merupakan parameter yang penting untuk mengenali ARDS dini. Pasien COVID-19 dengan ARDS yang memerlukan evaluasi lebih lanjut memiliki kondisi antara lain : respirator rate ≥ 30 kali/ menit, $SpO_2 \leq 92\%$ dan $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg. Pemeriksaan darah menunjukkan peningkatan level C-reactive Protein (CRP) dan jumlah netrofil darah bersamaan dengan limfopenia umum terjadi pada pasien COVID-19 dengan ARDS yang memerlukan ventilasi mekanik (Gibson, PG., *et al*, 2021). Studi *scoping review* pada tujuh penelitian COVID-19 dengan ARDS, kondisi kritis, dan *severe* ARDS didapatkan nilai yang tinggi pada WBC, CRP, dan IL-6 (Almutairi, A.S., *et al*, 2021).

Manajemen/modalitas terapi yang saat ini diberikan untuk mengatasi oksigenasi dan ventilasi pada pasien COVID-19 dengan ARDS secara farmakologi dan non farmakologi. Secara non farmakologi antara lain istirahat total, asupan kalori adekuat dan oksigenasi seperti posisi *prone* dan alat bantu nafas. Secara farmakologi antara lain dengan memberikan obat-obatan seperti vitamin C, B1, D, antibiotik, antivirus, antikoagulan, kortikosteroid, anti IL-6, dan plasma konvalesen (PDPI, 2020).

Aminofilin merupakan gabungan teofilin dan etilendiamin, dimana setelah masuk di dalam tubuh, teofilin dilepaskan dari aminofilin, dan diindikasikan untuk bronkospasme (Gondal, A.Z & Zulfikar, H., 2021). Penelitian oleh Sharma, P., *et al*, teofilin selain memiliki efek sebagai bronkodilator dan antiinflamasi juga memiliki efek antivirus dengan cara menghambat binding RNA dengan protein N (*N terminal domain* / NTD) atau sebagai *inhibitor RNA binding* pada SARS-CoV-2 yang merupakan virus RNA, sehingga mencegah transkripsi dan replikasi virus (Sarma, P., *et al*, 2020). Aminofilin juga memiliki efek imunomodulator dengan cara menghambat pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-6 dari monosit manusia, dimana teofilin mengurangi inflamasi tanpa mengorbankan efek perlindungan dari respon inflamasi yang tepat terhadap infeksi (Ezeamuzie, C.I., *et al*, 2009; Allen, S.C., *et al*, 2017).

Penelitian pada populasi hewan dan manusia pada ARDS, *outcome* yang dihasilkan antara lain: peningkatan kondisi klinis, aktifitas diafragma, dan nafas spontan, penurunan durasi ventilator, peningkatan PaO₂/FiO₂, skor APACHE II, penurunan level serum *epidermal growth factor* (EGF), penurunan vaskular resisten paru (*right-to-left pulmonary shunt* dan tekanan vena sentral), oksigenasi/pertukaran gas, penurunan edema paru dan hiperaktivitas trakea terhadap histamine, neutrofil pada BAL (*bronchoalveolar lavage fluid*) / WBC dan neutrofil, mencegah kerusakan oksidatif protein dan lipid jaringan paru, peningkatan kontraktilitas diafragma, dan penurunan marker inflamasi (IL-6, IL-8, CRP) (Bascom, A.T., *et al*, 2003; Salari, P., *et al*, 2005; Mokra, D., *et al*, 2007; Aubier, M., *et al*, 2015; Shao. 2019; Veterini *et al*, 2020).

Berdasarkan fakta di atas, perlu penelitian bagaimana pola penggunaan dan pengaruh aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS. Penggunaan amofilin pada pasien COVID-19 akan diteliti melalui desain penelitian observasi restropektif pada pasien COVID-19 dengan ARDS yang di rawat di ruang ICU,. Parameter yang diamati adalah : parameter klinis (RR, SpO₂), PaO₂/ FiO₂, marker inflamasi (CRP IL-6, neutrofil), lama rawat ICU. Melalui pengukuran parameter ini, akan didapatkan gambaran profil pasien sebelum dan sesudah penggunaan aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Bagaimana pola dan pengaruh aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pola penggunaan aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS.
2. Mengetahui pengaruh penggunaan aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi rumah sakit, penelitian mampu memberikan informasi pengaruh aminofilin terhadap pasien COVID-19 dengan ARDS.
2. Bagi para praktisi, penelitian mampu memberikan informasi/evidence dalam menentukan terapi yang tepat untuk mempercepat perbaikan kondisi pasien COVID-19 dengan ARDS.
3. Bagi peneliti, dapat mengetahui pola dan pengaruh aminofilin pada pasien COVID-19 dengan ARDS.