

## DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN .....	i
HALAMAN PERNYATAAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
ARTI SINGKATAN .....	xvii
INTISARI .....	xxi

### **BAB I**

#### **PENDAHULUAN**

A. Latar Belakang .....	1
1. Perumusan Masalah .....	9
2. Keaslian Penelitian .....	9
3. Urgensi (Kepentingan) Penelitian .....	12
B. Tujuan Penelitian .....	14

### **BAB II**

#### **TINJAUAN PUSTAKA**

A. Penyakit Asma .....	15
1. Definisi asma .....	15
2. Fenotip Asma terkait Asma sebagai Penyakit Heterogen .....	15
3. Patofisiologi asma .....	16
4. Tes Diagnostik dan Monitoring Asma .....	17
5. Penilaian Kontrol Asma .....	17
6. Pengobatan Asma Kronis .....	18
7. Tahap Pengobatan untuk Asma Akut (Eksaserbasi Asma) .....	21

B.	Teofilin .....	22
1.	Aksi Farmakologi Teofilin pada Terapi Asma .....	24
2.	Aksi Farmakokinetik Teofilin pada Penggunaan Intravena pada Terapi Asma .....	28
3.	<i>Adverse Drug Reactions</i> (ADRs) dari Aminofilin/Teofilin pada Penggunaan secara Intravena .....	29
4.	Perkembangan Penelitian terkait Efektifitas dan <i>Adverse Drug Reactions</i> (ADRs) pada Penggunaan Aminofilin/Teofilin .....	30
C.	Salbutamol .....	33
1.	Aksi Farmakologi Salbutamol pada Terapi Asma .....	33
2.	Aksi Farmakokinetik Salbutamol Intravena pada Terapi Asma .....	33
3.	<i>Adverse Drug Reactions</i> (ADRs) dari Salbutamol .....	34
D.	ADRs ( <i>Adverse Drug Reactions</i> ) .....	34
1.	Definisi <i>Adverse Drug Reactions</i> .....	34
2.	Penggolongan <i>Adverse Drug Reactions</i> .....	35
3.	Penilaian <i>Adverse Drug Reactions</i> .....	37
4.	Penilaian Keparahan <i>Adverse Drug Reactions</i> .....	38
5.	<i>Safety Pharmacology</i> terhadap <i>Adverse Drug Reactions</i> .....	39
E.	<i>Risk-Benefit Assessment</i> .....	40
1.	Definisi <i>Risk-Benefit Assessment</i> .....	40
2.	Model Teknik <i>Risk-Benefit Assessment</i> .....	43
F.	Farmakogenomik pada Asma .....	44
1.	Definisi Farmakogenomik .....	44
2.	Manfaat Farmakogenomik .....	44
3.	Farmakogenomik Teofilin .....	45
4.	Farmakogenomik Salbutamol .....	48
G.	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i> (CEA) .....	51
1.	Farmakoekonomi .....	51
2.	Jenis Biaya ( <i>Cost</i> ) dalam Farmakoekonomi .....	53
3.	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i> (CEA) .....	54
4.	Prinsip <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> (CEA) .....	56

5.	Tahap-tahap dalam Analisis Efektivitas Biaya ( <i>General Steps of a CEA</i> ) .....	57
6.	<i>Outcome</i> dari CEA .....	60
H.	LANDASAN TEORI .....	62
I.	KERANGKA KONSEP .....	64
J.	HIPOTESIS .....	65

### **BAB III**

#### **METODE PENELITIAN**

A.	Bahan, Subjek, dan Materi Penelitian .....	66
1.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	66
2.	Teknik Pemilihan Subjek Penelitian .....	71
B.	Peralatan .....	72
C.	Jalannya Penelitian .....	74
1.	Pengajuan Etika Penelitian ( <i>Ethical Clearance</i> ) .....	74
2.	Pemilihan Subjek Penelitian dan Pengisian <i>Informed Consent</i> .....	74
3.	Intervensi Terapi Subjek Penelitian .....	74
4.	Monitoring Terapi Subjek Penelitian .....	75
D.	Variabel .....	88
1.	Variabel Tergantung .....	88
2.	Variabel Bebas .....	88
3.	Variabel Terkendali .....	88
4.	Faktor-faktor yang tidak Dikendalikan .....	89
E.	Definisi Operasional Variabel .....	89
1.	<i>Risk</i> (Risiko) .....	89
2.	Benefit (Efikasi) .....	90
3.	Biaya ( <i>Cost</i> ) .....	91
4.	Kadar teofilin dalam darah .....	92
5.	Polimorfisme Gen CYP1A2 .....	92
6.	Pasien Eksaserbasi Asma .....	92
7.	Usia Pasien .....	92

8.	Penyakit Penyerta .....	92
9.	Riwayat Penyakit Keluarga .....	93
10	Riwayat Obat .....	93
11.	Suku .....	93
12.	Pekerjaan .....	93
F.	Analisis .....	94
1.	Analisis Variabel Penelitian .....	94
2.	Analisis pada <i>Risk-Benefit Assessment</i> .....	94
3.	Analisis hubungan polimorfisme CYP1A2 terhadap metabolisme teofilin .....	97
4.	Analisis pada <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> .....	97
<b>BAB IV</b>		
<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>		
A.	Perbedaan Efikasi pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	98
1.	Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian .....	98
2.	Perbedaan Perubahan Gejala Asma pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	101
3.	Perbedaan Nilai PEF ( <i>Peak Expiratory Flow</i> ) pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi ...	104\
4.	Perbedaan Lama Perawatan di Rumah Sakit pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	108
B.	Perbedaan Kejadian ADR ( <i>Adverse Drug Reaction</i> ) pada Penggunaan Aminofilin Intravena dengan Salbutamol Nebulasi ....	108
1.	Perbedaan Kejadian Gangguan pada Darah terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi ....	108
2.	Perbedaan Kejadian Gangguan Elektrolit terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi ....	117

3. Perbedaan Kejadian Gangguan pada Kardiovaskular terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	124
4. Perbedaan Kejadian Gangguan Fungsi Ginjal terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	139
5. Perbedaan Kejadian Gangguan Fungsi Hati terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi ....	144
6. Perbedaan Gangguan Sistem Saraf Pusat (SSP) terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	149
7. Perbedaan Gangguan pada Gastrointestinal terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi ....	159
8. Perbedan Kejadian Gangguan pada Jaringan Kulit ( <i>Flushing</i> ) terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi pada Pasien Ekseserbasi Asma.....	163
9. Perbedaan Kejadian Gangguan pada Mental (Kecemasan/Gelisah) terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	164
C. Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kadar Teofilin dalam Darah pada Pasien Ekseserbasi Asma yang dengan Efikasi Penggunaan Aminofilin Intravena .....	165
1. Validasi Analisis Kadar Teofilin dalam Darah (Laboratorium Prodia) .....	16
2. Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kadar Teofilin dalam Darah.....	167
D. Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Efikasi pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	175
1. Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Perbaikan Gejala Asma pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	175

2.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Perbaikan Fungsi Paru pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	175
E.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kejadian ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	179
1.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kejadian Gangguan Pada Darah Terkait ADR .....	180
2.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kejadian Gangguan Elektrolit Terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	180
3.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Kardiovaskular pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	185
4.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal Terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena ...	186
5.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Fungsi Hati Terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	186
6.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kejadian Gangguan pada Sistem Saraf Pusat/ SSP terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	187
7.	Hubungan Polimorfisme CYP1A2 dengan Kejadian Gangguan pada Gastrointestinal (Mual) terkait ADR pada Penggunaan Aminofilin Intravena .....	188
F.	Uji <i>Cost-Effectiveness</i> pada Terapi Aminofilin Intravena Dibandingkan Dengan Salbutamol Nebulasi .....	196
1.	Analisis Biaya.....	196
2.	<i>Outcome</i> Klinis .....	201
3.	Korelasi <i>Cost-Effectiveness</i> pada Terapi Aminofilin Intravena Dibandingkan Dengan Salbutamol Nebulasi pada Terapi Eksaserbasi Asma Berdasarkan <i>Outcome</i> Klinis Perbaikan Gejala Asma dan Perbaikan Fungsi Paru dengan <i>Peak Expiratory Flow</i> (PEF) .....	202

G.	Uji <i>Risk-Benefit</i> pada Terapi Aminofilin Intravena Dibandingkan Dengan Salbutamol Nebulasi pada Terapi Eksaserbasi Asma .....	203
H.	Keterbatasan Penelitian .....	206
 <b>BAB V</b>		
	<b>PEMBAHASAN UMUM .....</b>	<b>214</b>
 <b>BAB VI</b>		
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>		
A.	Kesimpulan .....	219
B.	Saran.....	221
	 <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	 <b>222</b>
	 <b>LAMPIRAN.....</b>	 <b>248</b>
	 <b>NASKAH PUBLIKASI .....</b>	 <b>273</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perbedaan Penelitian yang akan Dilakukan dengan Penelitian Sebelumnya .....	11
Tabel 2.	Tingkat dari Kontrol Gejala Asma .....	18
Tabel 3.	Terapi pada Asma Kronis .....	20
Tabel 4.	ADRs yang dapat terjadi pada Penggunaan Aminofilin/Teofilin .....	30
Tabel 5.	ADRs yang dapat Terjadi pada Penggunaan Salbutamol .....	34
Tabel 6.	<i>Naranjo Scale</i> untuk Menilai ADRs .....	36
Tabel 7.	Penilaian Keparahan ADRs .....	39
Tabel 8.	Rangkuman dari 12 Teknik <i>Risk-Benefit Assessment</i> .....	41
Tabel 9.	Hasil Studi Farmakogenomik Beta-2 Agonis dan Teofilin yang Berkaitan dengan Terapi Asma .....	50
Tabel 10.	<i>Cost- Effectiveness Grid</i> .....	55
Tabel 11.	Terapi Eksaserbasi Asma yang Diberikan pada Subjek Penelitian .....	75
Tabel 12.	<i>Monitoring</i> Efikasi Terapi Asma Akut pada Subjek Penelitian..	78
Tabel 13.	<i>Monitoring</i> ADR pada Subjek Penelitian .....	79
Tabel 14.	Pengukuran Probabilitas ADR dengan <i>Naranjo Scale</i> Berdasarkan Terjemahan BPOM (2012).....	80
Tabel 15.	Lokasi Polimorfisa Primer dan Panjang Produk PCR, dan Restriksi Endonuklease pada PCR-RFLP .....	85
Tabel 16.	Penentuan Tipe fragmen PCR produk untuk analisa RFLP .....	86
Tabel 17.	Klasifikasi Tingkat Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik .....	90
Tabel 18.	Rasio kejadian ADR antara kelompok yang menggunakan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	95
Tabel 19.	Distribusi Frekuensi <i>Baseline</i> Subjek Penelitian Kelompok Aminofilin Intravena dan Kelompok Salbutamol Nebulasi .....	99
Tabel 20.	Distribusi Frekuensi Jumlah Gejala Asma (Keluhan Sesak, Mengi, Rasa Tertekan di Dada, dan Batuk) .....	101

Tabel 21.	Distribusi Frekuensi Perbaikan Fungsi Paru Berdasarkan Nilai <i>Peak Expiratory Flow</i> .....	104
Tabel 22.	Distribusi Frekuensi Perubahan Kadar Profil Darah pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	110
Tabel 23.	Distribusi Frekuensi Perubahan Kadar Elektrolit pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	119
Tabel 24.	Distribusi Frekuensi Kejadian Gangguan Kardiovaskular pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	125
Tabel 25.	Distribusi Frekuensi Kejadian Perubahan Fungsi Ginjal pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi .....	140
Tabel 26.	Distribusi Frekuensi Kejadian Perubahan Nilai Fungsi Hati pada Penggunaan Aminofilin Intravena dan Salbutamol Nebulasi pada Eksaserbasi Asma.....	146
Tabel 27.	Distribusi Frekuensi Kejadian Gangguan pada Sistem Saraf Pusat/ SSP (Kejang, Sakit Kepala, Tremor, <i>Dizziness</i> , Kram, Nyeri Otot/ Rhabdomyolisis).....	151
Tabel 28.	Distribusi Frekuensi Kejadian Gangguan pada Gastrointestinal.	160
Tabel 29.	Distribusi Frekuensi Kejadian Gangguan pada Mental (Kecemasan/ Gelisah) .....	164
Tabel 30.	Distribusi Frekuensi Polimorfisme Gen CYP1A2 pada Penggunaan Aminodilin Intravena .....	168
Tabel 31.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Kadar Teofilin dalam Darah pada Subjek Penelitian yang Mendapatkan Intervensi Aminofilin Intravena .....	171
Tabel 32.	Distribusi Frekuensi Polimorfisme CYP1A2 dan Kadar Teofilin dalam Darah dikaitkan dengan Efikasi.....	172
Tabel 33.	Distribusi Frekuensi Polimorfisme CYP1A2 dan Kadar Teofilin dalam Darah dikaitkan dengan Kejadian ADR yang bersifat Aktual .....	173
Tabel 34.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perbaikan Gejala Asma (Keluhan Sesak, Mengi, Rasa Tertekan di Dada,	

	dan Batuk) pada Subjek Penelitian yang Mendapatkan Intervensi Aminofilin Intravena .....	176
Tabel 35.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perubahan Jumlah Gejala Asma .....	177
Tabel 36.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perbaikan Nilai <i>Peak Expiratory Flow</i> .....	178
Tabel 37.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perubahan Pada Profil Darah .....	181
Tabel 38.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Pada Darah Terkait ADR yang Bersifat Aktual .....	182
Tabel 39.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perubahan Kadar Elektrolit .....	183
Tabel 40.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Elektrolit Terkait ADR yang Bersifat Aktual .....	184
Tabel 41.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Kardioaskular .....	189
Tabel 42.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Perubahan Nilai Fungsi Ginjal .....	190
Tabel 43.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal Terkait ADR .....	191
Tabel 44.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2*1C dengan Perubahan Nilai Fungsi Hati .....	192
Tabel 45.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2*1C dengan Gangguan Fungsi Hati Terkait ADR yang Bersifat Aktual .....	193
Tabel 46.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 Gangguan pada Sistem Saraf Pusat/ SSP Berupa Sakit Kepala dan Tremor .....	194
Tabel 47.	Tabulasi Silang Polimorfisme CYP1A2 dengan Gangguan pada Gastrointestinal Berupa Mual .....	195
Tabel 48.	Penentuan Baiya ( <i>Cost</i> ) yang Digunakan dalam Penelitian pada Pasien .....	198

Tabel 49. Biaya yang Diperhitungkan pada <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> dengan Perspektif Rumah Sakit .....	200
Tabel 50. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> dengan <i>Outcome</i> Klinis Perbaikan Gejala Asma dan Perbaikan Nilai <i>Peak Expiratory Flow</i> .....	202
Tabel 82. Perhitungan <i>Risk-Benefit</i> pada Kejadian yang Tidak Dikehendaki terkait ADR .....	204

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Manajemen Eksaserbasi Asma di Rumah Sakit .....	22
Gambar 2.	Mekanisme Kerja dari Teofilin dan Beta-2 Agonis .....	25
Gambar 3.	Efek Mediasi <i>Second Messenger</i> dari Reseptor A1 dan A2 .....	26
Gambar 4.	Polimorfisa dari Beta-2 Agonis .....	49
Gambar 5.	<i>Economic, Clinical, Humanistic Outcomes (ECHO) Model</i> .....	52
Gambar 6.	Tahap-tahap dalam Analisis Efektivitas Biaya .....	56
Gambar 7.	<i>Cost-effectiveness Plane</i> .....	60
Gambar 8.	Kerangka Konseptual .....	64
Gambar 9.	<i>Peak Flow Meter</i> yang Digunakan untuk Mengukur PEF ( <i>Peak Expiratory Flow</i> ) dalam Penelitian .....	73
Gambar 10.	Metode Intervensi dan Pengambilan Data Subjek Penelitian .	77
Gambar 11.	Prosedur Penelitian .....	87
Gambar 12.	Distribusi Frekuensi Kelengkapan Data Sampel Darah Subjek Penelitian .....	100
Gambar 13.	Performa Reagen .....	166
Gambar 14.	Validasi <i>ARCHITECT System</i> .....	167

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1.	Penelitian Terdahulu yang Membandingkan Salbutamol Nebulasi dan Aminofilin Intravena .....	248
LAMPIRAN 2.	Form <i>Inform Consent</i> .....	250
LAMPIRAN 3.	Formulir Pengambilan <i>Database</i> Subjek Penelitian .	254
LAMPIRAN 4.	Standar Operasional Penelitiann .....	257
LAMPIRAN 5.	Penjelasan Cara Pengukuran Tekanan Darah Ideal dengan Pelaksanaan dalam Penelitian .....	267
LAMPIRAN 6.	Bukti Ijin dan Uji Etik di Rumah Sakit Tempat Pengambilan Data .....	269
LAMPIRAN 7.	Uji Statistik Analisa Data: Perincian Analisa Data dari Setiap Variabel dalam Penelitian .....	270

