

**EFEK HIPERKALEMIA PADA PENGGUNAAN ACE-INHIBITOR PADA
PASIEN *HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION*
(HFrEF): *SYSTEMATIC REVIEW***



Disusun oleh:

Raynolds Geraldly Pratama

C011191080

Pembimbing:

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2022

**EFEK HIPERKALEMIA PADA PENGGUNAAN ACE-INHIBITOR PADA
PASIEN *HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION*
(HFrEF): *SYSTEMATIC REVIEW***



Disusun oleh:

Raynolds Geraldly Pratama

C011191080

Pembimbing:

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGESAHAN

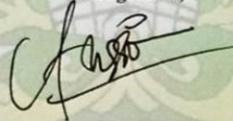
Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**"EFEK HIPERKALEMIA PADA PENGGUNAAN ACE-INHIBITOR PADA PASIEN
HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HF+EF): SYSTEMATIC
REVIEW"**

Hari/Tanggal : Senin, 19 Desember 2022
Waktu : 14.00 WITA
**Tempat : Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin
Sudirohusodo**

Makassar, 19 Desember 2022

Mengetahui,



dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

NIP.19870529 201012 2 005

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Raynolds Gerald Pratama
NIM : C0111911080
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Efek Hiperkalemia pada Penggunaan ACE-Inhibitor pada Pasien
*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF):
Systematic Review*

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K) (.....)
Pembimbing : dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D (.....)
Penguji 1 : dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K). (.....)
Penguji 2 : dr. Lia Hafiyani, M.PharmSci, PhD (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 19 Desember 2022

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“EFEK HIPERKALEMIA PADA PENGGUNAAN ACE-INHIBITOR PADA PASIEN
HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HF+EF): SYSTEMATIC
REVIEW”

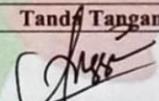
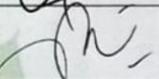
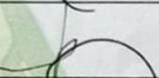
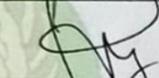
Disusun dan Diajukan Oleh :

Raynolds Gerald Pratama

C011191080

Menyetujui

Panitia Penguji

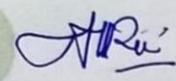
No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)	Pembimbing 1	
2	dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D	Pembimbing 2	
3	dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K).	Penguji 1	
4	dr. Lia Hafiyani, M.PharmSci, PhD	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik & Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2 003

DEPARTEMEN FARMAKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul:
"EFEK HIPERKALEMIA PADA PENGGUNAAN ACE-INHIBITOR PADA PASIEN
*HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (HF_rEF): SYSTEMATIC
REVIEW*"

Makassar, 19 Desember 2022

Pembimbing,



dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

NIP.19870529 201012 2 005

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Raynolds Geraldly Pratama

NIM : C011191080

Tempat & Tanggal Lahir : Makassar, 12 November 2000

Alamat Tempat Tinggal : Griya Alam Permai D/10

Alamat Email : raynoldsgp@gmail.com

Nomor HP : 085395779575

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 19 Desember 2022

Penulis,



Raynolds Geraldly Pratama

NIM C011191080

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas limpahan berkat dan rahmat-Nya sehingga penyusunan tugas akhir (skripsi) yang berjudul **“Efek Hiperkalemia pada Penggunaan ACE-Inhibitor pada Pasien *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF): Systematic Review*”** dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Adapun tujuan dari skripsi ini untuk menyelesaikan studi pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K) dan dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D yang telah memberikan bimbingan dan arahan kepada saya selama ini dalam menyusun skripsi ini. Semoga Tuhan selalu melimpahkan anugerah dan kesehatan.

Penyusunan skripsi ini juga tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Orang tua dan saudara-saudaraku atas segala pengorbanan dan dukungan baik secara moril maupun materil.
2. Seluruh staf pengajar dan karyawan(i) serta teman-teman sejawat di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah ikut membantuselama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam skripsi ini sehingga penulis memohon maaf apabila ada terdapat kesalahan baik yang disengaja maupun tidak disengaja. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat memberikan wawasan dan sumbangsih terhadap ilmu pengetahuan di masayang akan datang.

Makassar, 19 Desember 2022

Raynolds Gerald Pratama

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME.....	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1	1
Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 <i>Review Question</i>	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.4.3 Bagi Masyarakat	5
BAB II.....	6
Tinjauan Pustaka.....	6
2.1 Tinjauan Umum Gagal Jantung	6
2.1.1 Definisi Gagal Jantung.....	6
2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Gagal Jantung.....	7
2.1.3 Tanda dan Gejala	9
2.1.4 Diagnosis Gagal Jantung.....	10
2.1.5 Tatalaksana Gagal Jantung.....	12
2.2 Tinjauan Umum ACE-Inhibitor.....	16
2.1.1 Farmakodinamik	16
2.1.2 Farmakokinetik dan Interaksi Obat.....	18
2.1.3 Kontraindikasi dan Perhatian	18

2.1.4	ACE-Inhibitor terhadap Hiperkalemia.....	19
BAB III	20
Kerangka Konseptual.....		20
3.1	Variabel yang Diteliti.....	20
3.2	Kerangka Teori	20
3.3	Tabel PECO	21
BAB IV	22
Metode Penelitian		22
4.1	Desain Penelitian	22
4.2	Metode Pencarian.....	22
4.2.1	Database dan Kata Kunci Pencarian Studi.....	22
4.2.2	Penyaringan Studi dan Alur Penelitian	22
4.2.3	Kriteria Eligibilitas Studi	23
4.2.4	Ekstraksi Data	23
4.2.5	Penilaian <i>Risk of Bias</i>	24
4.4	Jadwal Kegiatan	24
4.5	Anggaran Penelitian.....	25
Bab V	26
Hasil		26
5.1	Hasil Penyaringan dan Karakteristik Studi Inklusi	26
5.2	Penilaian <i>Risk of Bias</i>	27
5.3	Hasil Pencarian Studi	29
Bab VI	31
Pembahasan.....		31
6.1	<i>Baseline Characteristics</i>	31
6.2	Hiperkalemia sebagai Efek Samping ACE-Inhibitor.....	32
Bab VII	36
Kesimpulan dan Saran		36
7.1	Kesimpulan	36
7.2	Saran	36
DAFTAR PUSTAKA		37

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1 Tanda dan gejala gagal jantung.....	10
Tabel 2 Dosis obat.....	15
Tabel 3 Tabel hasil sintesis studi inklusi.....	28
Gambar 1 Alur diagnosis gagal jantung kronik.....	11
Gambar 2 Alur diagnosis gagal jantung akut.....	12
Gambar 3 Alur tatalaksana farmakologi gagal jantung.....	14
Gambar 4 Mekanisme aksi ACE inhibitor.....	17
Gambar 5 Penyaringan studi.....	26
Gambar 6 Penilaian <i>risk of bias</i>	27
Gambar 7 Karakteristik Usia.....	30
Gambar 8 Karakteristik Jenis Kelamin.....	31
Gambar 9 Jumlah Kasus Hiperkalemia.....	32
Gambar 10 Persentase Kasus Hiperkalemia.....	34

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AHF	: Acute Heart Failure
ARB	: Angiotensin Receptor Blocker
CAD	: Coronary Artery Disease
CHF	: Chronic Heart Failure
EF	: Ejeksi Fraksi
HFmrEF	: Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction
HFpEF	: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrEF	: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
MRA	: Mineralocorticoid Receptor Antagonist
NYHA	: New York Heart Association
PICO	: Population, Intervention, Comparator, Outcome
PRISMA	: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses
RAAS	: Renin Angiotensi Aldosteron System
WHO	: World Health Organization

ABSTRAK

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
DESEMBER 2022

Raynolds Gerald Pratama

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D

Efek Hiperkalemia pada Penggunaan ACE-Inhibitor pada Pasien *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (HFrEF): Systematic Review

Latar Belakang: Gagal jantung sebagai salah satu dari penyakit kardiovaskular, selain infark miokard dan stroke diderita oleh 64 juta orang di dunia berdasarkan data Global Burden of Disease tahun 2017 (James et al., 2018). Data profil penyakit tidak menular dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menuliskan bahwa sebanyak 50.015 kasus gagal jantung di Indonesia. Kasus meninggal tercatat pada tahun 2015 mencapai 4.996 kasus (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2017). ACE-Inhibitor sendiri telah menjadi salah satu pengobatan lini pertama dengan gagal jantung dengan pengurangan fraksi ejeksi. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-I) bekerja dengan menghambat angiotensin II. Berbagai teori dan *clinical trial* telah dilakukan untuk mengetahui efek samping dari penggunaan ACE-Inhibitor.

Tujuan: Mengetahui efek samping hiperkalemia pada penggunaan ACE-I pada pasien gagal jantung ejeksi fraksi berkurang.

Metode Penelitian: Kajian sistematis ini mengumpulkan data-data dari PubMed, ClinicalTrials.gov, dan Sciencedirect dengan menggunakan kata kunci yang disesuaikan dengan *Medical Subject Heading*, yaitu “*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)*”, “*hiperkalemia*”, dan “*heart failure with reduced ejection fraction*”. Data-data tersebut akan diseleksi menurut kriteria inklusi dan eksklusi kemudian akan dianalisis secara *qualitative synthesis* dengan metode terstandarisasi oleh pedoman *cochrane*.

Hasil Penelitian: Dari 560 studi, tujuh studi sesuai dengan kriteria inklusi. Studi yang ditinjau menunjukkan bahwa efek samping dari pemberian ACE Inhibitor pada pasien HFrEF, yaitu hiperkalemia (1.813 kasus). Mayoritas studi menggunakan enalapril dengan dosis 20 mg per hari.

Kesimpulan: Studi kualitatif menunjukkan bahwa gambaran hiperkalemia merupakan efek samping pada penggunaan ACE Inhibitor pada pasien gagal jantung dengan ejeksi fraksi berkurang. Dua jenis ACE Inhibitor yang digunakan pada studi inklusi, yaitu enalapril dan ramipril dengan persentase dan jumlah kasus hiperkalemia yang bervariasi.

Kata Kunci: ACE Inhibitor, HFrEF, Efek Samping, Enalapril, Hiperkalemia

ABSTRACT

FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
DECEMBER 2022

Raynolds Gerald Pratama

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)

dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D

Hyperkalemia Effect on The Use of ACE-Inhibitor on Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF): Systematic Review

Background: Heart failure as a cardiovascular disease, apart from myocardial infarction and stroke, affects 64 million people worldwide based on 2017 Global Burden of Disease data (James *et al.*, 2018). Non-communicable disease profile data from the Ministry of Health of the Republic of Indonesia states that there are 50,015 cases of heart failure in Indonesia. Cases of death were recorded in 2015 reaching 4,996 cases (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2017). ACE inhibitors have become one of the first-line treatments for heart failure by reducing the ejection fraction. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) works by blocking angiotensin II. Various theories and clinical trials have been carried out to find out the side effects of using ACE-Inhibitors.

Aim: To know side effects of hyperkalemia on the use of ACEI on heart failure with reduced ejection fraction patients.

Methods: This systematic review collected data from PubMed, ClinicalTrials.gov, and Sciencedirect using keywords adapted to Medical Subject Headings, namely “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)”, “hyperkalemia”, and “heart failure with reduced ejection fraction”. These data will be selected according to the inclusion and exclusion criteria and then will be analyzed using a qualitative synthesis using standardized methods according to the Cochrane guidelines.

Results: Out of 560 studies, seven studies met the inclusion criteria. The reviewed studies show that the side effect of the administration of ACE inhibitors in HFrEF patients is hyperkalemia (1,813 cases). The majority of studies use enalapril at a dose of 20 mg per day.

Conclusion: Qualitative studies show that hyperkalemia is a side effect of using ACE inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction. Two types of ACE inhibitors were used in the inclusion study, namely enalapril and ramipril, with varying percentages and the number of cases of hyperkalemia.

Keywords: ACE Inhibitor, HFrEF, Side Effects, Enalapril, Hyperkalemia

BAB 1

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular menempati salah satu penyakit dengan jumlah kematian terbanyak di dunia. Berdasarkan data dari *World Health Association* (WHO) pada tahun 2019 sebanyak 17,9 juta orang meninggal dikarenakan penyakit kardiovaskular. Gagal jantung sendiri sebagai salah satu dari penyakit kardiovaskular, selain infark miokard dan stroke diderita oleh 64 juta orang di dunia berdasarkan data *Global Burden Of Disease* tahun 2017 (James *et al.*, 2018). Di Indonesia sendiri gagal jantung merupakan masalah kesehatan nasional yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi (PERKI, 2020). Gejala dan tanda yang tampak pada pasien dengan diagnosis gagal jantung pun beragam. Di Indonesia sendiri berdasarkan pemeriksaan klinisi, gejala dan tanda pada pasien gagal jantung lebih berat ketimbang di negara Eropa dan Amerika disertai umur yang lebih muda. Dari pengertiannya sendiri, gagal jantung adalah suatu sindroma Klinik di mana terjadi gangguan pada struktur dan fungsi miokardium (Yunus *et al.*, 2020). Data profil penyakit tidak menular dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menuliskan bahwa sebanyak 50.015 kasus gagal jantung di Indonesia pada tahun 2015 yang terdiri dari 25.508 kasus pada laki-laki dan 24.507 kasus pada perempuan. Data ini diambil dari sistem informasi rumah sakit. Menurut persebarannya, kasus gagal jantung terbanyak di Indonesia terjadi kelompok usia 45-64 tahun, di mana angka kejadiannya mencapai 24.283 kasus. Sedangkan kasus meninggal tercatat pada tahun 2015 mencapai 4.996 kasus. Dari wilayah Indonesia sendiri, Provinsi Jawa Tengah

menjadi penyumbang terbesar kasus gagal jantung dengan jumlah kasus sebesar 8.658 kasus. Sementara, Provinsi Sulawesi Selatan sendiri menyumbang angka lebih dari 3.000 kasus. Hal ini tentu menjadi perhatian sendiri jikalau gagal jantung sendiri menyumbang angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di Indonesia (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology*, pengobatan farmakoterapi gagal jantung dapat diklasifikasikan berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri, di mana dibagi menjadi gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi, yaitu fraksi ejeksi $< 40\%$, gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ringan, yaitu fraksi ejeksi $41\% - 49\%$, dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi menetap, yaitu fraksi ejeksi $\geq 50\%$ (McDonagh *et al.*, 2021). Ada beberapa golongan farmakoterapi yang dipakai sebagai terapi gagal jantung, yaitu *ACE-Inhibitor*, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, *beta blocker*, dan *mineralocorticoid receptor antagonist*. Golongan obat tersebut telah direkomendasikan secara kuat terhadap gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Prinsip utama dalam pengobatan tersebut digunakan untuk mengurangi angka mortalitas, mencegah rekurensi perburukan gagal jantung, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) bekerja dengan menghambat angiotensin II sehingga menyebabkan vasodilatasi dan menghambat sekresi aldosterone. Hal tersebut menyebabkan terjadinya pengeluaran air dan natrium dengan kalium dipertahankan. Hal tersebut nantinya akan menyebabkan penurunan tekanan darah. Dalam hal ini kadar angiotensin I akan naik sebagai efek kompensasi penurunan angiotensin II. Terjadinya vasodilatasi pembuluh darah ini akan menyebabkan penurunan resistensi perifer tanpa disertai takikardi

(FKUI, 2007). Pada kasus gagal jantung, ACE-Inhibitor akan menyebabkan terjadinya pengurangan volume serta tekanan pengisian ventrikel kiri, serta meningkatkan *cardiac output*. Pada penggunaan awalnya akan menyebabkan tekanan darah menjadi turun, tetapi pada penggunaan yang lama akan meningkatkan aliran darah di dalam ginjal.

ACE-Inhibitor sendiri telah menjadi salah satu pengobatan lini pertama dengan gagal jantung dengan pengurangan fraksi ejeksi. Awalnya ACE-Inhibitor diindikasikan untuk pasien yang kurang responsif terhadap pengobatan golongan digitalis. Namun, sekarang ACE-Inhibitor telah dapat menggantikan digitalis yang telah mendapat diuretik. ACE-Inhibitor diindikasikan ke semua jenis gagal jantung, baik dengan fraksi ejeksi $\leq 40\%$ ataupun $\geq 40\%$ dengan tanda dan gejala gagal jantung. Maka dengan demikian, penggunaan ACE-Inhibitor terhadap gagal jantung sangatlah penting dan banyak untuk digunakan. Manfaat terkait dari penggunaan ACE-Inhibitor terhadap gagal jantung sendiri, ialah memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kelangsungan hidup dengan bukti dan rekomendasi yang tinggi, yaitu kelas rekomendasi I dan tingkatan bukti A. Dengan demikian, dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan ACE-Inhibitor secara konsisten menunjukkan hasil yang positif terhadap perbaikan klinis pasien gagal jantung. Oleh sebab itu, penggunaannya menurut panduan dari American Heart Association (AHA) menempati urutan teratas dalam penanganan gagal jantung dengan ejeksi fraksi $\leq 40\%$, kecuali jika ada kontraindikasi, seperti kehamilan, gangguan elektrolit, stenosis arteri renalis bilateral dan lain-lain (Heidenreich *et al.*, 2022).

Berbagai teori dan *clinical trial* telah dilakukan untuk mengetahui efek samping dari penggunaan ACE-Inhibitor. Studi-studi yang terpublikasi sebelumnya sebagian besar berfokus pada efikasi suatu obat, belum berfokus pada gambaran efek sampingnya. Oleh sebab itu, pada kajian *systematic review* ini, berbagai studi mengenai gambaran efek samping hiperkalemia pada penggunaan ACE-Inhibitor akan diidentifikasi, dianalisis, dan dinilai secara kritis untuk melihat secara sistematis dan menyeluruh akan gambaran tersebut.

1.2 *Review Question*

Rumusan masalah pada *systematic review* ini adalah sebagai berikut:

Bagaimana gambaran efek samping hiperkalemia pada penggunaan ACE-I pada pasien gagal jantung dengan ejeksi fraksi berkurang?

1.3 Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat tujuan umum dan khusus sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping hiperkalemia pada penggunaan ACE-I pada pasien *heart failure with reduced ejection fraction*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui obat-obat yang termasuk dalam ACE-I yang sering dipakai pada pasien *heart failure with reduced ejection fraction*.
2. Mengetahui farmakodinamik dan farmakokinetik obat golongan ACE-I dalam memberi perbaikan, baik secara struktural maupun fungsional jantung pada pasien gagal jantung

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan ilmu pengetahuan gambaran efek samping penggunaan ACE-I pada pasien gagal jantung.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Studi *systematic review* sebagai *evidence-based medicine* yang tinggi sehingga dapat dijadikan referensi dalam merancang berbagai penelitian selanjutnya mengenai topik pengobatan menggunakan ACE-I di lingkup Universitas Hasanuddin.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil tinjauan sistematis berbagai studi dapat menjadi sumber pengetahuan yang benar bagi masyarakat mengenai efek samping penggunaan ACE-I pada pasien gagal jantung sehingga masyarakat dapat mengetahui dan memahami hal tersebut dalam kehidupan mereka.

BAB II

Tinjauan Pustaka

2.1 Tinjauan Umum Gagal Jantung

2.1.1 Definisi Gagal Jantung

Walaupun sudah lebih dari tiga abad pemahaman akan gagal jantung, patofisiologi, serta terapinya telah ditanamkan, dewasa ini gagal jantung tetap berada di pemuncak penyakit tidak menular dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Gagal jantung merupakan suatu sindroma, bukan sebuah penyakit tunggal, yang terdiri dari gejala utama, yaitu sesak napas, edema pada pergelangan kaki, dan kelelahan serta sering ditemukan bersamaan dengan tanda-tanda, berupa peningkatan tekanan jugular, ronkhi pulmoner, dan edema perifer (McDonagh *et al.*, 2021). Data tahun 2014, menuliskan bahwa sebanyak 26 juta orang di dunia menderita gagal jantung (Ponikowski *et al.*, 2014). Gagal jantung sendiri tidak hanya menyerang lansia dengan berbagai faktor risiko, seperti hipertensi, diabetes melitus, ataupun perokok, melainkan juga menyerang anak-anak. Prognosisnya pun buruk jika dibandingkan dengan penyakit tidak menular lainnya, seperti penyakit pada usus, payudara, ataupun kanker payudara. Kebutuhan akan perawatan dan terapi baik *invasive* maupun *non-invasive* akan semakin meningkat mengingat semakin bertambahnya umur populasi, gaya hidup yang jarang bergerak, serta berbagai faktor-faktor risiko yang semakin bertambah akan menjerumuskan ke dalam peningkatan prevalensi gagal jantung.

Gagal jantung biasanya ditemukan bersamaan dengan komorbid lainnya, seperti hipertensi, DM, ataupun fibrilasi atrium (Rachamin *et al.*, 2021). Faktor genetic juga memainkan perannya sebagai salah satu faktor risiko. Walaupun faktor

lingkungan menjadi faktor yang besar dalam perkembangan suatu kondisi individu ke dalam gagal jantung, namun faktor genetic memainkan perannya dalam hal respon individu tersebut terhadap pajanan lingkungan tersebut (Skrzynia *et al.*, 2014). Respon terhadap obat gagal jantung juga bervariasi, dan penelitian terbaru telah menjelaskan gen yang berpotensi penting dalam menentukan kemanjuran farmakoterapi untuk gagal jantung.

2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Gagal Jantung

Penyebab gagal jantung sendiri bervariasi sesuai dengan geografi dan tingkat ekonomi suatu wilayah. Sebagai contoh, pada negara barat dan negara maju penyakit arteri koroner (infark miokard dan aritmia) dan hipertensi menjadi etiologi utama. Etiologi lain yang mempengaruhi sehingga terjadinya gagal jantung, seperti penyakit katup jantung, penyakit jantung kongenital, infeksi, pengaruh obat, metabolik, dan penyakit neuromuskular (Ponikowski *et al.*, 2014).

Berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri, gagal jantung dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ atau yang dikenal sebagai *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF). Hal ini berkaitan dengan pengurangan yang besar dari fungsi sistolik.
2. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri antara 41% sampai dengan 49% atau yang dikenal sebagai *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF). Pada klasifikasi ini, pasien dengan EF sebesar 41% sampai dengan 50% masih memperoleh hasil yang baik dari pengobatan HFrEF.

3. Gagal jantung dengan gejala dan tanda HF, disertai bukti kelainan jantung struktural dan/atau fungsional dan/atau peningkatan peptida natriuretik (NP), dan dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri $\geq 50\%$ diklasifikasikan sebagai HFpEF.

Pasien dengan penyakit non-CV, mis. anemia, paru, ginjal, tiroid, atau penyakit hati mungkin memiliki gejala dan tanda yang sangat mirip dengan orang-orang dari HF, tetapi dengan tidak adanya disfungsi jantung, mereka tidak memenuhi kriteria HF. Namun, patologi ini dapat hidup berdampingan dengan HF dan memperburuk sindrom dari HF itu sendiri (McDonagh *et al.*, 2021).

Gagal Jantung juga bisa berasal dari kerusakan ventrikel kanan. Hal ini yang biasa dinamakan sebagai gagal jantung kanan. Gagal jantung kanan ini sendiri akan mengubah volume ataupun tekanan dari ventrikel kanan. Gagal jantung kanan ini sendiri masih berkaitan dengan gagal jantung kiri, di mana etiologi pada umumnya disebabkan oleh *Left Ventricular dysfunction-induced Pulmonary Hypertension*. Walaupun sebenarnya juga ada etiologi lain yang bisa menyebabkan gagal jantung kanan, seperti infark miokard, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* (ARVC), ataupun penyakit katup jantung (Chopski *et al.*, 2019). Diagnosis dari pada gagal jantung kanan sendiri bisa diperoleh melalui penilaian global menggunakan EKG terhadap fungsi ventrikel kanan. Hal tersebut setidaknya bisa diperoleh menggunakan setidaknya salah satu dari pengukuran berikut: 1) *fractional area change* (FRC); 2) *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE); 3) Doppler tissue imaging-derived systolic S' velocity of the tricuspid annulus (Law *et al.*, 2021).

Berdasarkan waktu, gagal jantung juga bisa diklasifikasikan menjadi gagal jantung akut (GGA) dan gagal jantung kronik (GGK). Gagal jantung kronik artinya setiap pasien dengan diagnosis gagal jantung dan perlangsungannya telah

lama atau yang telah mempunyai gejala bertahap yang lebih banyak. Apabila pasien GJK memburuk, maka akan disebut sebagai *decompensated HF*. Sedangkan GGA sendiri dapat diartikan sebagai suatu sindroma baik secara cepat atau bertahap dengan tanda dan gejala HF, yang membutuhkan penanganan cepat dan serius sehingga dikategorikan sebagai penanganan emergensi (McDonagh *et al.*, 2021).

Adapun klasifikasi menurut *New York Heart Association* (NYHA) mengklasifikasikan berdasarkan kapasitas fungsional jantung. Kelas I menggambarkan tidak ada batasan aktivitas fisik. Kelas II menggambarkan adanya batasan aktivitas ringan. Kelas III menggambarkan adanya batasan aktivitas yang bermakna dengan aktivitas ringan telah dapat menimbulkan kelelahan dan kelas IV dengan adanya gejala kelelahan meski sementara istirahat (PERKI, 2020).

2.1.3 Tanda dan Gejala

Adapun tanda dan gejala dari gagal jantung dapat dibagi menjadi gejala tipikan dan atipikal dan tanda spesifik dan non-spesifik (PERKI, 2020).

Gejala	Tanda
Tipikal	Spesifik
<ul style="list-style-type: none"> • Sesak nafas • Ortopneu • Paroxysmal Nocturnal Dyspneu • Toleransi aktivitas yang berkurang • Cepat lelah • Bengkak pada pergelangan kaki 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan jvp • Refluks hepatojugular • Suara jantung S3 (gallop) • Apex jantung bergeser ke lateral • Murmur jantung
Kurang Tipikal	Kurang Spesifik
<ul style="list-style-type: none"> • Batuk di malam hari • Mengi 	<ul style="list-style-type: none"> • edema perifer • krepitasi pulmonal

<ul style="list-style-type: none"> • Berat badan bertambah \geq 2kg/minggu • Berat badan turun (gagal jantung stadium lanjut) • Kembung/begah • Nafsu makan menurun • Perasaan bingung (terutama pada pasien usia lanjut) • Depresi • Berdebar • pingsan 	<ul style="list-style-type: none"> • suara pekak di basal paru-paru • takikardi • nafas ireguler • nafas cepat • hepatomegaly • asites • kaheksia
---	--

Tabel 2.1 Tanda dan gejala gagal jantung (PERKI, 2020)

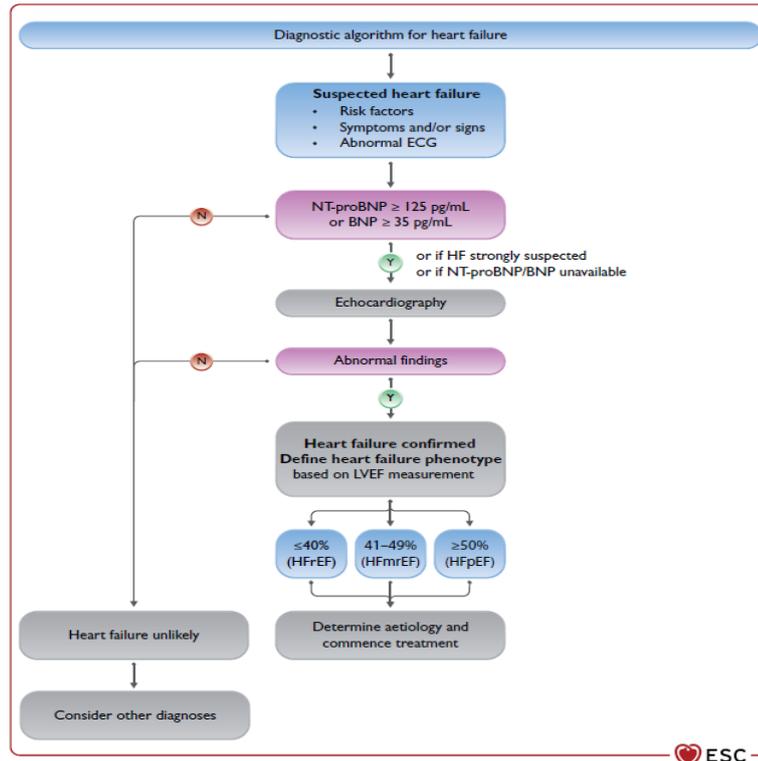
2.1.4 Diagnosis Gagal Jantung

Diagnosis gagal jantung dapat dibagi menjadi dua klasifikasi, yaitu fase akut dan kronik dan akut.

A. Gagal Jantung Kronik

Diagnosis gagal jantung kronik didasari oleh kehadiran etiologi yang ada sebelumnya, seperti infark miokard, hipertensi, CAD, penyakit ginjal kronik, ataupun diabetes melitus. Ada beberapa pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan dalam diagnosis gagal jantung kronik (McDonagh *et al.*, 2021).

- EKG : ditemukannya gambaran abnormal seperti AF, gelombang Q, hipertrofi ventrikel kiri, dan lebarnya kompleks QRS.
- *Natriotic peptide* : direkomendasikan untuk dilakukan, apabila nilai *B-type natriotic peptide* \leq 35 pg/mL dan *N-terminal pro-B-type natriotic peptide* \leq 125 pg/mL maka diagnosis HF kurang memungkinkan.



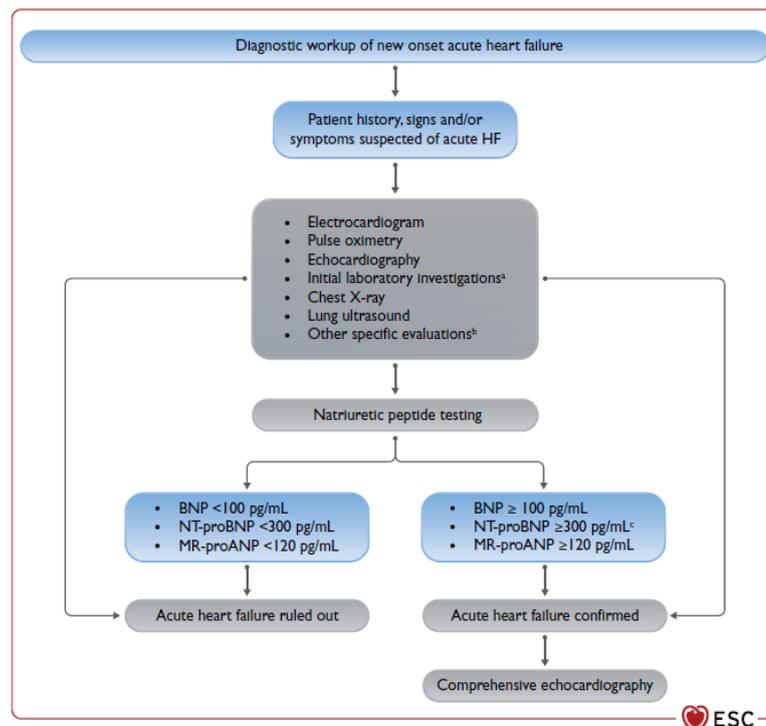
Gambar 2.1 Alur diagnosis gagal jantung kronik (McDonagh *et al.*, 2021)

B. Gagal Jantung Akut

Gagal jantung akut bisa nampak sebagai episode pertama dari HF ataupun nampak sebagai decompensated HF (McDonagh *et al.*, 2021). *Acute heart failure* (AHF) sendiri dikategorikan sebagai suatu kegawatdaruratan di dunia kardiologi dengan angka mortalitas yang cukup tinggi. Adapun pemeriksaan yang dijadikan alur diagnosis dalam AHF adalah:

- EKG : gambaran yang mungkin didapatkan adalah aritmia dan iskemik miokard dengan tujuan adalah eksklusi sindrom koroner akut dan aritmia.
- *Pulse oximetry* : penurunan saturasi oksigen.
- Ekokardiografi : didapatkan gambaran kongesti ataupun disfungsi kardiak.

- Pemeriksaan lab : pemeriksaan meliputi pemeriksaan troponin untuk eksklussi sindrom koroner akut, serum kreatinin, elektrolit, TSH, D-dimer, prokalsitonin dan laktat.
- X-ray thorax : gambaran yang mungkin didapatkan adalah kongesti dan infeksi pulmoner.
- *Lung ultrasound* : gambaran yang mungkin didapatkan adalah kongesti.



Gambar 2.2 Alur diagnosis gagal jantung akut (McDonagh *et al.*, 2021)

2.1.5 Tatalaksana Gagal Jantung

Tatalaksana perawatan pasien gagal jantung dapat dikategorikan menjadi dua, yaitu secara non-farmakologi dan farmakologi.

A. Non-farmakologi

- Manajemen perawatan sendiri

Hal ini bertujuan untuk menunjang fisik pasien tetap stabil, dan sebagai pencegahan terhadap perilaku pasien yang dapat memperburuk kondisinya.

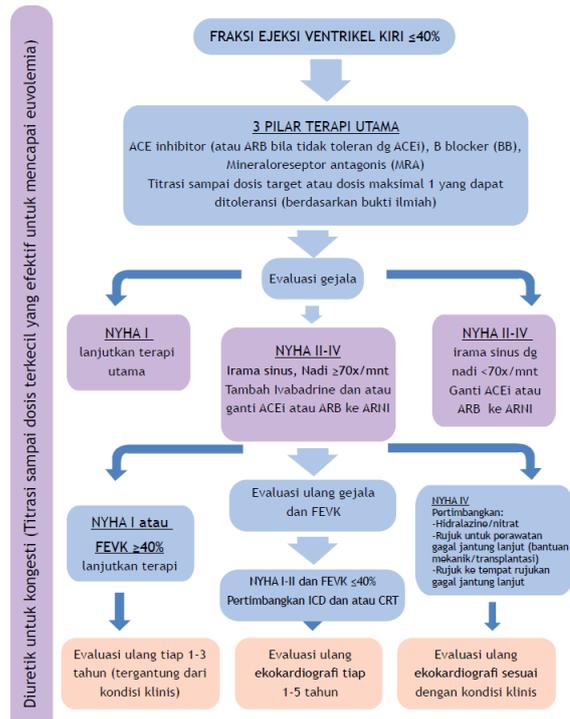
- Pemantauan berat badan pasien

Hal ini penting untuk dilakukan dan mendapat perhatian apabila terjadi kenaikan berat badan pasien $\geq 2\text{kg/minggu}$, maka atas pertimbangan dokter dapat memberikan diuretik

- Asupan cairan diatur di level 900mL – 1200 mL/hari yang dipertimbangkan terlebih pada pasien dengan komorbid hyponatremia
- Mengurangi berat badan penting untuk pasien obesitas yang terbukti dapat mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup.
- Malnutrisi sering dijumpai pada kasus gagal jantung berat. Apabila terdapat penurunan berat badan $\geq 6\%$ dari berat badan sebelumnya tanpa ada retensi cairan, maka dapat diklasifikasikan sebagai kaheksia.
- Latihan fisik direkomendasikan kepada seluruh gagal jantung kronik stabil. Latihan dapat dilakukan di rumah sakit maupun di rumah dengan efek yang sama.

B. Farmakologi

Tujuan utama dalam pemberian terapi farmakologi pada gagal jantung adalah menurunkan angka mortalitas, meringankan gejala dan tanda, memperbaiki kualitas hidup, mengurangi edema dan retensi cairan, mengurangi kelelahan dan aktivitas fisik, mencegah perburukan miokard, dan *remodeling* miokard.



Gambar 2.3 Alur tatalaksana farmakologi gagal jantung (PERKI, 2020).

- a. ACE Inhibitor diberikan bagi semua dengan $EF \leq 40\%$
- b. *Angiotensin receptor blocker* (ARB) direkomendasikan pada pasien dengan $EF \leq 40\%$ dan intoleran dengan ACE-I dimana pasien harus tetap mendapatkan penyekat B dan MRA
- c. B *blocker* diberikan pada semua pasien dengan $\leq 40\%$ sebagai bagian dari tiga pilar utama terapi farmakologi gagal jantung. Pemberian penyekat B kontraindikasi terhadap pengidap asma berat.
- d. MRA diberikan kepada pasien dengan $EF \leq 35\%$ meskipun telah diberikan ACE-I dan penyekat B
- e. ARB diberikan kepada pasien yang intoleran terhadap ACE-I, namun harus tetap diberikan penyekat B dan MRA.

- f. ARNI (Sacubitril/valsartan) diberikan pada pasien yang intoleran terhadap ACE-I dan ARB, namun pemberiannya harus tetap bersamaan dengan penyekat B dan MRA.
- g. Ivabradine diindikasikan apabila terbukti $EF \leq 35\%$, irama EKG sinus ≥ 70 kali/menit, dan dengan gejala yang persisten (NYHA II-IV), walaupun sudah diberikan terapi awal penyekat B, ACE-I/ARB, ARNI, dan MRA.
- h. Digoxin digunakan untuk menurunkan risiko masuk rumah sakit pada pasien $EF \leq 45\%$ dan gejala yang persisten (NYHA II-IV) walaupun sudah mendapat terapi ACE-I /ARB, penyekat B, dan MRA.
- i. Isosorbid dinitrate (H-ISDN) dipertimbangkan sebagai ACE-I, ARB/ARNI dan MRA, bila intoleran, untuk menurunkan perburukan klinis pada pasien $EF \leq 45\%$ dengan dilatasi ventrikel kiri di mana pasien tetap mendapat penyekat B dan MRA.

	Dosis Awal (mg)	Dosis Target (mg)
ACEI		
Captopril	6,25 (3x/hari)	50-100 (3x/hari)
Enalapril	2,5 (2x/hari)	10-20 (2x/hari)
Lisinopril	2,5-5 (1x/hari)	20-40 (1x/hari)
Ramipril	2,5 (1x/hari)	5 (2x/hari)
Perindopril	2 (1x/hari)	8 (1x/hari)
ARB		
Candesartan	4 / 8 (1x/hari)	32 (1x/hari)
Valsartan	40 (2x/hari)	160 (2x/hari)
Antagonis aldosteron		
Eplerenon	25 (1x/hari)	50 (1x/hari)
Spirolakton	25 (1x/hari)	25-50 (1x/hari)
Penyekat B		
Bisoprolol	1,25 (1x/hari)	10 (1x/hari)
Carvedilol	3,125 (2x/hari)	25-50 (2x/hari)
Metoprolol	12,5 / 25 (1x/hari)	200 (1x/hari)
Nebivolol	1,25 (1x/hari)	10 (1x/hari)
Ivabradine	5 (2x/hari)	7,5 (2x/hari)

Diuretik Loop		
Furosemide	20-40	40-240
Bumetanide	0,5-1,0	1mg - 5 mg
Torasemide	5,0 - 10	10,0-20,0
Thiazide		
Hidrochlorothiazide	25,0	12,5-100
Metolazone	2,5	2,5-10
Indapamide	2,5	2,5-5

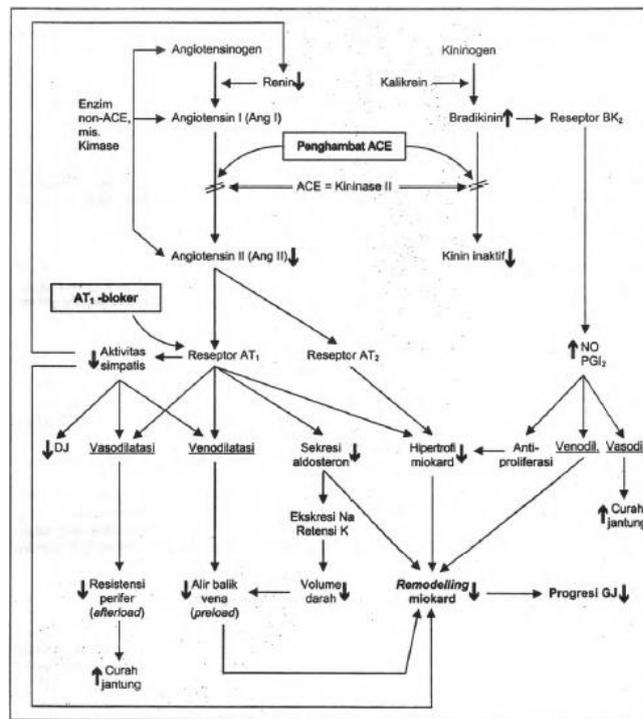
Tabel 2.2 Dosis obat (FKUI, 2007)

2.2 Tinjauan Umum ACE-Inhibitor

2.1.1 Farmakodinamik

ACE-I menghambat konversi angiotensin I (Ang I) menjadi Angiotensin II (Ang II). Kebanyakan efek biologik Ang II diperantarai oleh reseptor angiotensin tipe 1 (AT1). Penghambat ACE dengan mengurangi pembentukan ang II akan menghambat aktivitas Ang II di reseptor AT1 maupun AT2, di mana reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi, stimulasi dan penglepasan aldosteron, peningkatan aktivitas simpatis dan hipertrofi miokard. Sedangkan stimulasi reseptor AT2 memperantarai stimulasi apoptosis dan antiproliferasi. Pengurangan hipertrofi miokard dan penurunan *preload* jantung akan menghambat progresi *remodelling* jantung di mana *remodelling* jantung merupakan respon maladaptif jantung yang terdiri dari hipertrofi ventrikel kiri dan dilatasi ventrikel. Respon tersebut kemudian akan memperantarai apoptosis dan fibrosis sel jantung (FKUI, 2007). Berkurangnya produksi angiotensin II oleh ACE-I maka akan menyebabkan berkurangnya aldosteron yang dihasilkan di kortex adrenal. Akibatnya terjadi ekskresi air dan natrium, sedangkan kalium mengalami retensi sehingga ada tendensi terjadinya hiperkalemia terutama pada gangguan fungsi ginjal. Di ginjal ACE-inhibitor menyebabkan vasodilatasi arteri reterialis sehingga meningkatkan aliran darah ginjal dan secara umum akan memperbaiki laju filtrasi glomerulus

Pada sirkulasi glomerulus ACE inhibitor menimbulkan vasodilatasi lebih dominan pada arteriol eferen dibanding dengan arteriol aferen sehingga menurunkan tekanan intraglomerular sehingga menurunkan prevalensi proteinuria.



Gambar 2.4 Mekanisme aksi ACE inhibitor (FKUI, 2007)

Dikarenakan efek penurunan tekanan darah dari ACE-I berlangsung lama, maka akan menyebabkan mekanisme lain terbentuk, seperti peningkatan bradikinin. Mekanisme tersebut antara lain: enzim ACE termasuk dalam kininase II, maka ACE inhibitor akan menghambat degradasi bradikinin di mana degradasi tersebut akan meningkatkan kadar bradykinin. Sementara itu, bradikinin bekerja lokal pada reseptor BK2 di sel endotel dan menghasilkan *nitric oxide* (NO) dan prostasikfin (PG2) di mana keduanya berfungsi untuk vasodilatasi pembuluh darah, antiagregasi trombosit dan antiproliferasi (Messerli *et al.*, 2018). Ang II adalah sebuah vasokonstriktor yang potent, sehingga ACE-Inhibitor dapat

menyebabkan vasodilatasi dari arterioli yang menyebabkan penurunan tekanan resisten perifer dan menurunkan tekanan darah (Laurent, 2017).

2.1.2 Farmakokinetik dan Interaksi Obat

Diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral dengan bioavailabilitas 70-75%. Pada salah satu jenis obat golongan ACE-I, yaitu kaptopril pemberian bersama makanan akan mengurangi absorpsi sekitar 30%, oleh karena itu obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan. Sebagian besar ACE-inhibitor mengalami metabolisme di hati, kecuali lisinopril yang tidak dimetabolisme di hati. Eliminasi tersebut terjadi di ginjal dan contoh obat lain, seperti fosinopril. Eliminasi terjadi di ginjal dan sistem bilier (Laurent, 2017).

Kombinasi dengan diuretik memberikan efek sinergistik (sekitar 85% pasien tekanan darahnya terkontrol dengan kombinasi ini), sedangkan efek hipokalemia diuretik dapat dicegah. Kombinasi dengan penyekat B memberikan efek aditif. Kombinasi dengan vasodilator lain, termasuk prazosin dan antagonis kalsium, memberi efek yang baik. Tetapi pemberian bersamaan penghambat adrenergik lain yang menghambat respon adrenergik α dan β , seperti klonidin dan metildopa sehingga harus dihindari untuk mencegah hipotensi berat (FKUI, 2007).

2.1.3 Kontraindikasi dan Perhatian

Penggunaan ACE-I tidak boleh diberikan pada ibu hamil dan menyusui. Pemberian pada ibu hamil terlebih pada trimester I dapat menghambat pembentukan organ pada janin. Pada ibu menyusui sendiri, ACE-I dapat disekresikan melalui ASI sehingga efek tersebut akan menyebabkan penurunan fungsi ginjal pada bayi. Penggunaan ACE-I juga hati-hati pada pasien hiperkalemia karena dapat memperburuk kadar kaliumnya. Pada stenosis arteri

renalis bilateral ataupun unilateral pada keadaan ginjal tunggal dikontraindikasikan untuk menggunakan ACE-I (FKUI, 2007). Adapun kontraindikasi lainnya yaitu pada pasien riwayat angioedema dan serum kreatinin > 2,5 mg/dL (kontraindikasi relatif) (PERKI, 2020).

2.1.4 ACE-Inhibitor terhadap Hiperkalemia

RAAS berperan penting dalam mengatur kadar kalium, natrium, dan keseimbangan cairan, di mana ketiga hal tersebut mempengaruhi tonus pembuluh darah, aktivitas simpatis, dan tekanan darah. Sekresi renin dipengaruhi oleh faktor intra dan ekstrarenal, seperti kurangnya tekanan perfusi dalam ginjal, stimulasi β adrenergic, prostaglandin, angiotensin II, kalium, dan natrium. Penurunan kadar natrium dan klorida ke tubulus distal akan menstimulasi sekresi renin. Renin akan bekerja pada angiotensinogen dalam darah yang akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II akan bekerja dalam menstimulasi sekresi aldosterone dari zona glomerulosa di korteks adrenal. Sekresi aldosterone juga dipengaruhi oleh kadar kalium, sehingga dapat dikatakan bahwa kalium dan angiotensin II bekerja sinergik. Aldosteron bekerja dalam pengaturan kadar kalium. Sekresi potasium berada di tubulus kolektivus yang dipengaruhi oleh sekresi aldosterone dan kadar natrium di nefron distal (Raebel, 2012). Pemberian ACE-Inhibitor di mana terjadi penurunan kadar angiotensin II sehingga sekresi aldosterone menurun dan terjadi penurunan ekskresi kalium. Hal tersebut menyebabkan tingginya kadar kalium.