

**KAJIAN PUSTAKA PROFIL KEAMANAN  
PENGUNAAN ANGIOTENSIN CONVERTING  
ENZYME INHIBITOR (ACE-INHIBITOR) DAN  
ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB)  
PADA PASIEN COVID-19**



**DINDA LISTYA KUSUMAWATI**

**2443018138**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2022**

**KAJIAN PUSTAKA PROFIL KEAMANAN PENGGUNAAN  
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE-  
INHIBITOR) DAN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB)  
PADA PASIEN COVID-19**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

**OLEH :**

**DINDA LISTYA KUSUMAWATI**

**2443018138**

Telah disetujui pada tanggal 14 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



apt.Ulvi Nur Rista M.Farm-Klin  
SIPA. 503.446/22664/I/SIPA/436.7.2/2020

Pembimbing 2,



apt. Ida Ayu A.P. M.Farm  
NIK. 241.18.1017

Mengetahui,  
Ketua Penguji



apt. Galuh Nawang Prawesti M.Farm-Klin  
NIK. 241.14.0810

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Kajian Pustaka Profil Keamanan Penggunaan ACE-Inhibitor dan Angiotensin Receptor Blocker pada Pasien COVID-19** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.  
Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 08 Mei 2022



Dinda Listya Kusumawati

2443018138

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 08 Mei 2022



Dinda Listya Kusumawati

2443018138

## ABSTRAK

### **KAJIAN PUSTAKA PROFIL KEAMANAN PENGGUNAAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE- INHIBITOR) DAN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB) PADA PASIEN COVID-19**

**DINDA LISTYA KUSUMAWATI  
2443018138**

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Terdapat pro dan kontra terkait penggunaan obat *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) pada pasien COVID-19. Heterogenitas dan variasi kualitas hasil penelitian yang masih bervariasi maka penting untuk dilakukan penelitian dengan metode kajian literatur naratif untuk mengetahui profil keamanan dari penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19. Proses penelusuran artikel menggunakan database PubMed dan Trip Medical Database dengan kombinasi kata kunci dan metode *pearl grow* untuk memperluas hasil yang kemudian didapatkan 17 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dengan 88% artikel menggunakan desain penelitian kohort, 6% menggunakan desain penelitian *case control* dan 6% menggunakan desain penelitian *case series*. Terdapat 9 artikel yang menyatakan bahwa penggunaan ACE-I dan ARB secara signifikan berhubungan dengan tingkat mortalitas (8 artikel menyatakan adanya efek proteksi dan 1 artikel menyatakan adanya efek negatif), kemudian terdapat masing-masing 4 artikel yang menyatakan bahwa penggunaan ACE-I dan ARB tidak signifikan berhubungan dengan kebutuhan penggunaan ventilator dan kejadian ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Karena banyaknya artikel ilmiah yang menyatakan penggunaan ACE-I dan ARB memiliki efek proteksi dan didukung dengan pernyataan beberapa *guideline* yang merekomendasikan penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19, maka penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19 dapat dilanjutkan sesuai dengan anjuran dokter.

**Kata kunci:** COVID-19, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-Inhibitor), *angiotensin receptor blocker* (ARB), *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), profil keamanan

## ***ABSTRACT***

# **LITERATURE REVIEW OF SAFETY PROFILE USING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE-INHIBITOR) AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB) IN COVID-19 PATIENTS**

**DINDA LISTYA KUSUMAWATI**  
**2443018138**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). There are pros and cons regarding the use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) and Angiotensin Receptor Blocker (ARB) drugs in COVID-19 patients. Due to the heterogeneity and variation in the quality of research results, it is important to conduct research using a narrative study method to determine the safety profile of the use of ACE-I and ARB in COVID-19 patients. The article search process used the PubMed database and the Trip Medical Database with a combination of keywords and the pearl grow method for the results which then obtained 17 articles that met the inclusion criteria with 88% of articles using a cohort study design, 6% using a case control study design, and 6% using a case series research design. There are 9 articles which state that the use of ACE-I and ARB is significantly associated with mortality rate (8 articles state that there is a protective effect and 1 article states that there is a negative effect), then there is each article which states that the use of ACE-I and ARB is not significantly related to the need for ventilator use and the incidence of ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Due to the large number of scientific articles that state the use of ACE-I and ARBs have a protective effect and are supported by statements of several guidelines that recommend the use of ACE-I and ARBs in COVID-19 patients, the use of ACE-I and ARBs in COVID-19 patients can be continued according to with doctor's advice.

**Keywords:** COVID-19, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-Inhibitor), *angiotensin receptor blocker* (ARB), *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), safety profile

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Pustaka Profil Keamanan Penggunaan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Inhibitor)* dan *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* pada Pasien COVID-19”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini tidak lepas dari banyak pihak yang memberikan bantuan serta dukungan dan motivasi hingga akhir pembuatan skripsi. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini :

1. apt. Ulvi Nur Rista, S.Farm., M.Farm-Klin selaku pembimbing pertama dan apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga, dan pikirannya untuk memberikan bimbingan dan memperbaiki setiap kesalahan selama proses penulisan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. apt. Galuh Nawang Prawestri, M.Farm-Klin selaku dosen penguji satu dan apt. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin selaku dosen penguji dua yang telah memberikan banyak masukan serta saran perbaikan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

3. Dr. R.M. Wuryanto Hadinugroho, M.Sc., selaku dosen penasihat akademik yang telah memberikan masukan dan dukungannya selama proses studi S1 Farmasi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan banyak ilmu yang sangat bermanfaat serta menyediakan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1 di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Agus Sukarno dan Sukarti selaku orang tua saya yang telah memberikan dukungan secara materi, moral dan spiritual sehingga proses studi dan penulisan skripsi dapat berjalan dengan baik.
6. Para sahabat dari 'Go-best', Cinthya Caesarani Putri Juwita, Anindita Indah Pradipta, Rizky Dwiandini Widya Putri, Carla Christanti Chandiardy, dan Inka Ayu Tamarawati yang selalu memberikan dukungan, semangat, motivasi, dan doa hingga selesaikannya skripsi ini.
7. Maresa Hananiel Kehie selaku bestie yang selalu mendukung penulis serta menemani dan membantu dalam menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Dan Ce Elvina Gunawan yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan dukungan dari awal penelitian hingga selesainya skripsi ini.
8. Teman-teman terdekat penulis, Putri Yuliani, Agatha Tyas, Riri Nur Oqviani, Jocelin Athalia yang selalu menemani suka duka selama perkuliahan hingga skripsi dan banyak membantu dalam segala hal.



9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

10. *“Experience Is The Best Teacher”* – Stoa Romawi (Cicero)

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu kefarmasian.

Surabaya, 14 April 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1    Latar Belakang.....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	7
1.3    Tujuan Penelitian.....	7
1.4    Manfaat Penelitian .....	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1    Tinjauan Tentang COVID-19.....	9
2.1.1. Definisi .....	9
2.1.2 Epidemiologi.....	11
2.1.3 Etiologi .....	12
2.1.4 Patofisiologi.....	14
2.1.5 Faktor Risiko.....	15
2.1.6 Manifestasi Klinis .....	16
2.1.7 Definisi kasus .....	17
2.2    Pemeriksaan Pada Pasien COVID-19 .....	19
2.2.1 Pemeriksaan fisis.....	19
2.2.2 Pemeriksaan penunjang .....	20

	<b>Halaman</b>
2.3	Tata Laksana COVID-19..... 22
2.4	Tinjauan tentang Sistem Renin-Angiotensin (RAS)..... 29
2.4.1	Tinjauan Tentang ACE-Inhibitor..... 30
2.4.2	Tinjauan Tentang Angiotensin Receptor Blocker..... 33
2.5	Tinjauan Tentang Kajian Literatur..... 35
2.6	Tinjauan Tentang Evidence Based Medicine..... 38
2.7	Kerangka konseptual..... 41
<b>BAB 3.</b>	<b>METODE PENELITIAN..... 42</b>
3.1	Jenis Penelitian..... 42
3.2	Teknik Pengumpulan Data..... 42
3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... 43
3.3.1	Kriteria Inklusi..... 43
3.3.2	Kriteria Eksklusi..... 43
3.4	Proses Pemilihan Artikel Terpilih..... 44
3.5	Definisi Operasional Penelitian..... 45
3.6	Ekstraksi Data..... 46
3.7	Analisis Data..... 46
3.8	Tahapan Penelitian..... 47
<b>BAB 4.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN..... 48</b>
4.1	Hasil Penelitian..... 48
4.1.1	Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur..... 48
4.1.2	Karakteristik Artikel Terpilih..... 49
4.1.3	Profil Keamanan Penggunaan ACE-I dan ARB terhadap Parameter Tingkat Mortalitas pada Pasien COVID-19 .... 68
4.1.4	Profil Keamanan Penggunaan ACE-I dan ARB terhadap Parameter Kebutuhan Penggunaan Ventilator pada Pasien COVID-19 ..... 70

## Halaman

4.1.5	Profil Keamanan Penggunaan ACE-I dan ARB terhadap Parameter Kejadian ARDS pada Pasien COVID-19.....	70
4.2	Pembahasan .....	71
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....		79
5.1	Kesimpulan .....	79
5.2	Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA .....		81
LAMPIRAN .....		88

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Profil Obat Golongan <i>ACE-Inhibitor</i> ..... 32
Tabel 2.2	Profil Obat Golongan ARB ..... 34
Tabel 3.1	Kata Kunci Pencarian..... 43
Tabel 4.1	Karakteristik Artikel Terpilih..... 50
Tabel 4.2	Ekstraksi Jurnal Dengan Parameter Tingkat Mortalitas ..... 58
Tabel 4.3	Ekstraksi Jurnal Dengan Parameter Kebutuhan Penggunaan Ventilator ..... 65
Tabel 4.4	Ekstraksi Jurnal Dengan Parameter Kejadian ARDS ..... 66

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1	Struktur <i>Coronavirus</i> .....9
Gambar 2.2	Reservoir Utama dan Cara Penularan <i>Coronavirus</i> ..... 12
Gambar 2.3	Rute Transmisi SARS-CoV-2..... 13
Gambar 2.4	Siklus Hidup Virus SARS-CoV-2 ..... 14
Gambar 2.5	Hasil CT Scan Toraks Pasien di Kota Wuhan dengan COVID-19..... 20
Gambar 2.6	Hasil Radiologi Pasien Positif COVID-19 di Luar Kota Wuhan dengan Berbagai Kondisi ..... 21
Gambar 2.7	Mekanisme Kontra-Regulasi RAS ..... 30
Gambar 2.8	Piramida Hirarki <i>evidence</i> ..... 39
Gambar 2.9	Kerangka Konseptual ..... 41

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Skrining Jurnal <i>Database</i> PubMed .....	88
Lampiran 2. Skrining Jurnal <i>Database</i> Trip .....	92

## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AT1R	: <i>Reseptor Angiotensin Tipe 1</i>
AT2R	: <i>Reseptor Angiotensin Tipe 2</i>
AT-II	: <i>Angiotensin II</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
HF	: <i>Heart Failure</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HTN	: <i>Hipertensi</i>
Kemenkes	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
MasR	: <i>Reseptor Mas</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>
PAPDI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia</i>
PDPI	: <i>Perhimpunan Dokter Paru Indonesia</i>
PERKI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RR	: <i>Relative Risk</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Serine Protease Type 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>