

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK
SAMPING PENGGUNAAN IVABRADINE PADA
PASIEN GAGAL JANTUNG**



DIA MUSTIKA.S

2443018075

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING
PENGUNAAN IVABRADINE PADA PASIEN GAGAL JANTUNG**

SKRIPSI

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

OLEH:

DIA MUSTIKA.S

2443018075

Telah disetujui pada tanggal 13 Desember 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



apt. Drs. Didik Hasmono, MS.
NIK. 241.LB.0351

Pembimbing II,



apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm..M.Farm
NIK. 241.18.0995

Mengetahui,
Ketua Penguji



(apt. Elisabeth K.S.Farm..M.Farm.Klin)
NIK.241.14.0831

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **“Kajian Pustaka Efektifitas dan Efek Samping Penggunaan Ivabradine Pada Pasien Gagal Jantung ”** 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, 13 Desember 2022



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

Surabaya, 13 Desember 2022



ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIFITAS DAN EFEK SAMPING PENGUNAAN IVABRADINE PADA PASIEN GAGAL JANTUNG.

DIA MUSTIKA,S
2443018075

Gagal jantung merupakan suatu kondisi yang terjadi ketika jantung tidak mampu memberikan aliran darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Merupakan sindrom klinis yang diidentifikasi oleh kombinasi gejala khas seperti sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan serta tanda-tanda klinis termasuk peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru dan edema perifer, Ivabradine dinilai mampu menurunkan angka penyebab terjadinya gagal jantung. Kajian pustaka ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini terkait efektivitas dan efek samping penggunaan ivabradine pada penderita gagal jantung. Penelitian ini menggunakan database PUBMED dan strategi pencarian pustaka menggunakan PICO dan *Boolean Operator*. Sebanyak 10 jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi memuat efektivitas dan efek samping penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung. Penggunaan terapi ivabradine tunggal dengan dosis awal (2 x 2,5mg) po, kemudian dosis disesuaikan 2x (2,5mg-7,5mg) po, dengan rentang waktu 1 hingga 12 bulan efektif mengalami penurunan parameter *heart rate*, Penggunaan terapi kombinasi ivabradine 2x (2,5mg-7,5mg) dengan Bisoprolol 1x (2,5mg-5mg) terbukti lebih efektif terhadap penurunan denyut jantung tanpa menimbulkan efek samping, Penggunaan terapi kombinasi ivabradine dengan sacubitril/valsartan dapat meningkatkan LVEF secara signifikan. Terjadi efek samping minor pada terapi ivabradine tunggal dan ivabradine kombinasi yaitu, bradikardia simptomatik atau asimtomatik, serta terjadinya Fosfen ringan

Kata kunci: ivabradine, gagal jantung, efektivitas, efek samping.

ABSTRACT

LITERATURE REVIEW THE EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF THE USE IVABRADINE IN HEART FAILURE PATIENTS.

DIA MUSTIKA.S

2443018075

Heart failure is a condition that occurs when the heart is unable to provide enough blood flow to meet the body's metabolic needs. A clinical syndrome identified by a combination of typical symptoms such as shortness of breath, ankle swelling and fatigue and clinical signs including increased jugular venous pressure, pulmonary rales and peripheral edema, Ivabradine is considered capable of reducing the number of causes of heart failure. This literature review aims to present the latest scientific evidence regarding the effectiveness and side effects of using ivabradine in patients with heart failure. This study uses the PUBMED database and a library search strategy using PICO and Boolean Operators. A total of 10 journals that met the inclusion and exclusion criteria included the effectiveness and side effects of using ivabradine in heart failure patients. The use of a single ivabradine therapy with an initial dose (2 x 2.5 mg) po, then the dose is adjusted 2x (2.5 mg-7.5 mg) po, with a time span of 1 to 12 months effectively decreases heart rate parameters, the use of 2x ivabradine combination therapy (2.5mg-7.5mg) with Bisoprolol 1x (2.5mg-5mg) has been shown to be more effective in reducing heart rate without causing side effects. The use of combination therapy with ivabradine with sacubitril/valsartan can significantly increase LVEF. Minor side effects occurred with ivabradine alone and combined ivabradine therapy, namely, symptomatic or asymptomatic bradycardia, and the occurrence of mild phosphenes.

Keywords: ivabradine, heart Failure, effectiveness, side effects.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunianya sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Pustaka Efktivitas dan Efek Samping Penggunaan Ivabradine pada Pasien Gagal Jantung ”** dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penyusunan skripsi ini terselesaikan berkat bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membatu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan berkat yang diberikan,atas segala kemudahan dan jalan keluar demi kelancaran sejak awal kuliah hingga penyelesaian skripsi.
2. apt. Sumi Wijaya, Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya selaku dosen penasehat akademik yang telah memberikan arahan serta nasihat selama saya menjalani pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. apt. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana yang baik untuk mendukung penelitian ini.
4. apt. Drs.Didik Hasmono, MS. selaku pembimbing I yang telah bersedia dan meluangkan waktu untuk

membimbing serta memberikan arahan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.

5. apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku pembimbing II serta kaprodi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran, saran dari awal hingga skripsi saya dapat tersusun dengan baik dan sempurna.
6. apt. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin. selaku penguji I dan apt.Yufita Ratnasari W., S.Farm., M.Farm-Klin., selaku penguji II yang telah memberikan saran serta masukan yang sangat bermanfaat dalam menyusun naskah skripsi menjadi lebih sempurna.
7. Seluruh dosen pengajar, staff dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Surabaya yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat saat perkuliahan.
8. Orang tua tercinta Ayah Jumari Adi Mulyono dan Mama Kholipatun selaku kedua orangtua yang telah memberikan kehidupan yang sangat lebih dari cukup, doa serta dukungan dari kecil hingga dapat menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakutas Farmasi Universitas Katolik Widya Surabaya bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran, saran dari awal hingga skripsi saya dapat tersusun dengan baik dan sempurna.
9. Adik tercita Anggun Citra Lestari, Sahabat tercinta Nanda Emiliya.P, Febbyana Gandi.F. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan yang telah mensupport saya serta

menjadi sarana diskusi ketika menemukan masalah dalam penyusunan naskah skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna, maka dari itu saya mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun dari segala pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya kefarmasian.

Surabaya, 13 Desember 2022



Dia Mustika.S

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan	7
1.4 Manfaat.....	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Anatomi jantung.....	8
2.2 Gagal jantung	9
2.2.1 Anatomi fisiologi Jantung	9
2.2.2 Epidemiologi gagal jantung.....	10
2.2.3 Etiologi gagal jantung	11
2.2.4 Patofisiologi gagal jantung	11
2.2.5 Jenis-jenis gagal jantung	14
2.2.6 Klasifikasi gagal jantung	15
2.2.7 Faktor Resiko.....	16
2.2.8 Manifestasi klinis	17
2.2.9 Diagnosis gagal jantung	18

	Halaman
2.2.10 Tatalaksana terapi gagal jantung	19
2.3 Ivabradine	23
2.3.1 Mekanisme kerja Ivabradine.....	24
2.3.2 Indikasi penggunaan Ivabradine	24
2.3.3 Kontra indikasi penggunaan Ivabradine	25
2.3.4 Dosis penggunaan Ivabradine	25
2.3.5 Farmakokinetik Ivabradine.....	26
2.3.6 Farmakodinamik Ivabradine	26
2.3.7 Efek samping Ivabradine	27
2.3.8 Interaksi obat	27
2.3.9 Penggunaan Ivabradine pada pasien gagal jantung	28
2.4 Kajian Pustaka.....	30
2.5 Sumber Pencarian Pustaka	33
2.6 Kerangka Konseptual.....	35
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	37
3.1 Rancangan Penelitian	37
3.2 Pencarian Pustaka	37
3.3 Kriteria Inklusi.....	38
3.4 Studi Eligibilitas	38
3.5 Prosedur Pengumpulan Data.....	39
3.5.1 Tahap Persiapan	39
3.5.2 Tahap Pelaksanaan	39
BAB 4. HASIL dan PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1. Gambaran Umum Proses Pencarian Litratur	41

	Halaman
4.1.2 Karakteristik Artikel Terpilih	43
4.1.3 Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Ivabradine Pada Pasien Gagal Jantung	43
4.2 Pembahasan	57
4.2.1 Berdasarkan 6 artikel yang melakukan penelitian tentang efektifitas dan efek samping penggunaan Ivabradine pada pasien gagal jantung ditinjau berdasarkan rentang waktu pengobatan	60
4.2.2 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) berdasarkan penelitian Soylu et al. (2020)	61
4.2.3 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) berdasarkan penelitian Tsutsui et al. (2019)	62
4.2.4 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) berdasarkan penelitian Hohneck et al. (2021)	63
4.2.5 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) berdasarkan penelitian Villacorta et al. (2019)	63
4.2.6 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection	

Halaman

Fraction (LVEF) berdasarkan penelitian Menurut Bocchi et al. (2018)	64
4.2.7 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)berdasarkan penelitian Menurut Jingmin et al. (2021).....	65
4.2.8 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)berdasarkan penelitian Mentz et al., (2020).....	66
4.2.9 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)berdasarkan penelitian Jing Z et al., (2019).....	66
4.2.10 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter data laboratorium berupa heart Rate dan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)berdasarkan penelitian Hossain et al., (2019)	67
4.2.11 Berdasarkan artikel terpilih yang melakukan penelitian terhadap efektifitas penggunaan ivabradine pada pasien gagal jantung berdasarkan parameter Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)berdasarkan penelitian Lee et al., (2021)	68
4.2.12 Efek samping penggunaan Ivabradine yang didapatkan dalam penelitian	71
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	73

	Halaman
5.1 Kesimpulan.....	73
5.2 Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	75
LAMPIRAN	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.2 Searching Strategy Pencarian Pustaka Terkait.....	37
4.1 Karakteristik jurnal yang terpilih.....	43
4.2 Artikel terpilih.....	44
4.3 Rekap data artikel terpilih.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.6 Kerangka Konseptual.....	36
3.6 Diagram Penyaringan Artikel	40
4.1 Diagram Penyaringan Artikel.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skringing PubMed.....	76

DAFTAR SINGKATAN

ACE INHIBITOR	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ACC	: <i>American Collage of Cardiology</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARNI	: <i>Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor</i>
BNP	: <i>B-type natriuretic peptide</i>
CAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CHF	: <i>Congestive heart failure</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
EKG	: <i>Elektrokardiografi</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
FC	: <i>Pasien kelas fungsional</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GDMT	: <i>Guidelinedirected medical therapy</i>
HCN	: <i>cyclic nucleotide-gated</i>
HF	: <i>heart failure</i>
HfpEF	: <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
H-ISDN	: <i>hydralazine–isosorbide dinitrate</i>

IMT	: Indeks massa tubuh
ISDN	: <i>Isosrbite Dinitrate</i>
KANAL-IF	: Channel di nodus sinoatrial
LV	: <i>Left ventricular</i>
LVEF	: <i>Left ventricular ejection fraction</i>
MI	: <i>myocardial infarction</i>
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
PERKI	: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia
PND	: <i>Paroxysmal Nocturnal Dyspnea</i>
PO	: Per oral
QT/QTc	: <i>Quick Time Conference</i> / perpanjangan waktu
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RCT	: <i>Randomized controlled trial</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RV	: <i>Right ventricular</i>
SHIFT	: <i>Systolic Heart Failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>