

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *coronavirus* varian terbaru dan berpotensi memicu permasalahan kesehatan khususnya saluran pernapasan dengan gejala ringan hingga berat. Pada 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama coronavirus baru tersebut sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menjadi patogen utama infeksi COVID-19. SARS-CoV-2 merupakan salah satu dari jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia. Hingga saat ini selain SARS-CoV-2 telah teridentifikasi dua jenis *coronavirus* terdahulu yang juga menimbulkan gangguan pernapasan gejala berat yaitu *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1* (SARS-CoV-1) (Kemenkes, 2020). Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pertama kali oleh Rumah Sakit di daerah Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Mulai dari kasus pertama dilaporkan hingga saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 terjadi begitu cepat dan masif. Pada 30 Januari 2020, WHO menetapkan status *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) akibat penyebaran *coronavirus* varian terbaru tersebut. Hingga saat ini jumlah kasus baru pasien terkonfirmasi COVID-19 masih bermunculan dan menjadi permasalahan kesehatan di seluruh dunia.

Transmisi virus SARS-CoV-2 dapat terjadi secara cepat yang menyebabkan hampir seluruh negara di dunia melaporkan adanya kasus baru terkonfirmasi COVID-19. Penularan SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui *droplet* yang dikeluarkan penderita pada saat batuk atau bersin,

serta sentuhan pada area mulut, hidung, maupun mata setelah bersentuhan dengan benda yang terkontaminasi virus (WHO, 2021). Menurut WHO, hingga 20 Oktober 2021, terdapat 241.411.380 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebesar 4.912.112 kasus di seluruh Dunia. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi kasus COVID-19 yang tinggi. Pada 20 Oktober 2021 terdapat 4.234.201 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebesar 143.077 dan *case fatality rate* (CFR) sebesar 3,77% di Indonesia (WHO, 2021). Kasus terbanyak terjadi di Provinsi DKI Jakarta (20,6%), di urutan kedua ada Provinsi Jawa Barat (16,8%) dan di urutan ketiga ada Provinsi Jawa Tengah (11,5%) (Kemenkes, 2020). Hampir seluruh negara melaporkan tingginya *case fatality rate* (CFR) akibat COVID-19. Tingginya angka mortalitas umum terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala sedang - berat. Beberapa penelitian yang tersedia menyatakan bahwa salah satu faktor risiko pasien terinfeksi COVID-19 gejala berat adalah usia lanjut ( $\geq 60$  tahun) dan/ atau dengan satu atau lebih komorbid. Komplikasi utama yang dapat mengancam jiwa antara lain: *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), *Acute Renal Injury* (AKI), *Acute Coronary Syndrome* (ACS), stroke, dan satu atau lebih disfungsi organ akibat sepsis. Data awal karakteristik klinis dari Wuhan, China menunjukkan bahwa 32% pasien positif COVID-19 memiliki penyakit penyerta seperti kardiovaskular (CVD), hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid berupa CVD, hipertensi, diabetes melitus, PPOK, gagal ginjal kronis, dan kanker memiliki progresivitas dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien COVID-19 tanpa penyakit komorbid (Bajgain *et al.*, 2020).

Berdasarkan kajian literatur yang dilaksanakan oleh Bajgain *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa, sebanyak 84,1% pasien COVID-19 gejala

sedang hingga kritis memiliki penyakit komorbid lebih dari satu dengan risiko kematian 2,57 kali lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 tanpa penyakit komorbid (*odd ratio* (OR): 0,83, 95% *Confidence Interval* (CI): 0,60-0,99, *p*: <0,05). Hal ini menunjukkan bahwa adanya penyakit komorbid dapat meningkatkan risiko mortalitas pasien COVID-19. Hubungan antara penyakit komorbid dengan perburukan kondisi pasien COVID-19 masih belum dipahami secara jelas. Salah satu hipotesa mengenai hubungan antara penyakit komorbid pasien dengan perburukan derajat keparahan COVID-19 adalah disregulasi sistem imun penderita akibat ketidak seimbangan kadar sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Hipotesa lain yang diduga menjadi penyebab pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid memiliki risiko mengalami derajat keparahan yang lebih tinggi adalah ketidak seimbangan kerja enzim ACE-2 pada sistem *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) akibat penggunaan obat *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB). Penggunaan obat ACE-I dan ARB diduga dapat meningkatkan ekspresi enzim ACE-2 yang merupakan reseptor dari virus SARS-CoV-2 untuk dapat masuk dan bereplikasi pada sel inang. Selain menjadi reseptor SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel host, adanya ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE-2 dapat menurunkan jumlah ACE-2 aktif dalam tubuh yang berdampak pada penurunan komponen kardioprotektif dan kegagalan pernapasan (Bashir *et al.*, 2021).

Obat ACE-I dan ARB bekerja secara aktif menurunkan aktivitas sistem RAAS. Target kerja dari obat ACE-I adalah inhibisi aktivitas enzim ACE-1 sehingga mencegah perubahan angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 dan ARB memiliki target kerja mencegah ikatan antara angiotensin 2 dengan reseptornya (Linelejan, 2021). Angiotensin II (AT-II) bersifat vasokonstriktor dan dapat menyebabkan retensi cairan maupun natrium

sehingga berdampak pada peningkatan tekanan darah maupun volume cairan dalam tubuh. Guna menyeimbangkan kondisi tersebut maka enzim ACE-2 di tubuh mengkonversi sebagian AT-II menjadi Ang 1 – 7 yang memiliki aktivitas kebalikannya, seperti: vasodilatasi, penurunan tekanan darah, dan menekan proses inflamasi (South *et al.*, 2020). Reseptor ACE-2 merupakan homolog dari ACE-1 yang banyak diekspresikan di jaringan vaskular, paru-paru, endotelium dan ginjal. Selain memiliki efek terhadap vaskular, ACE-2 merupakan reseptor target bagi virus SARS-CoV-2 dan berperan penting dalam proses replikasi virus. Dalam suatu studi dengan desain penelitian eksperimental in-vivo menunjukkan bahwa penggunaan obat ACE-I dan ARB dalam jangka waktu panjang dapat meningkatkan ekspresi ACE-2 di pembuluh darah. Semakin banyaknya reseptor ACE-2 diduga dapat meningkatkan replikasi SARS-CoV-2 di dalam tubuh. Namun, beberapa peneliti lain berpendapat bahwa penggunaan ACE-I dan ARB justru dapat mencegah terjadinya infeksi COVID-19 (Rico-Mesa, 2020).

Hingga saat ini, masih terdapat 2 (dua) hipotesa yang menjadi perdebatan terkait profil keamanan obat ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19. Hipotesa pertama adalah ACE-I dan ARB memiliki efek negatif (peningkatan mortalitas dan kebutuhan penggunaan ventilator) pada pasien COVID-19. Hipotesa kedua merupakan kebalikan dari hipotesa pertama yaitu adanya efek proteksi dari kedua anti hipertensi tersebut terhadap pasien COVID-19 (Hippisley-Cox *et al.*, 2020). Pengaruh negatif yang muncul akibat penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19 berkaitan dengan meningkatnya ekspresi ACE-2 yang dapat menunjang proses replikasi SARS-CoV-2. Proses endositosis SARS-CoV-2 ke dalam sel memerlukan bantuan ACE2 reseptor dan *transmembrane serine protease type 2* (TMPRSS2). Permukaan dari SARS-CoV-2 berupa protein S akan berikatan ACE2 reseptor yang kemudian difasilitasi oleh TMPRSS2.

Penggunaan ACE-I dan ARB dalam jangka waktu panjang dapat meningkatkan ekspresi dari reseptor ACE2 (*ACE2 overexpression*) yang menjadi awal hipotesa kekhawatiran bahwa kedua anti hipertensi tersebut dapat memperburuk prognosis pasien COVID-19 (Carlos *et al.*, 2005; Parit and Jayavel, 2021). Beberapa penelitian dalam skala *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa penggunaan ACE-I dan ARB, khususnya lisinopril dan losartan dapat meningkatkan aktivitas ACE2. Berdasarkan penelitian retrospektif *case series* pada 187 pasien COVID-19 di China menunjukkan tingkat mortalitas pada kelompok yang menggunakan ACE-I dan ARB lebih tinggi dibandingkan yang tidak menggunakan (36,8% vs 21,4%, p: 0,13) (Guo *et al.*, 2020). Meskipun penelitian tersebut menyatakan adanya kemungkinan penggunaan ACE-I dan ARB dapat meningkatkan angka mortalitas; akan tetapi masih belum dapat menegaskan adanya hubungan yang signifikan. Hal tersebut dikarenakan subjek penelitian yang menggunakan ACE-I memiliki riwayat penyakit kardiovaskular yang lebih parah dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan ACE-I atau ARB.

Hipotesa kedua adalah terkait efek proteksi ACE-2 terhadap pasien COVID-19. Peningkatan aktivitas ACE-2 memiliki efek protektif pada paru-paru dimana ACE-2 dapat menekan proses inflamasi dan kematian sel di alveolus karena mampu mengimbangi aktivitas pro-inflamasi dari AT-II (Parit and Jayavel, 2021). Guna melihat dampak dari penggunaan ACE-I dan ARB telah dilakukan penelitian dengan desain *randomized controlled trial* (RCT) pada 659 pasien COVID-19 usia 55 tahun. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan terkait tingkat mortalitas pada kelompok ACE-I/ ARB yang terapi dilanjutkan dibandingkan kelompok ACE-I/ ARB terapi dihentikan (2,7% vs 2,8%, OR: 0,97; 95% CI 0,38 – 2,52) (Lopes *et al.*, 2020). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2020) dengan

menggunakan 1.128 pasien COVID-19 semua derajat dengan hipertensi. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa penggunaan ACE-I dan ARB dapat menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19. Badan Otoritas Obat negara lain seperti *European Medicines Agency* (EMA) dan *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)-Inggris serta beberapa perhimpunan profesi terkait di Indonesia (Perhimpunan Dokter Kardiovaskular Indonesia - PERKI) dan di luar negeri seperti *American Heart Association* (AHA), *Heart Failure Society of America* (HFSA), *American College of Cardiology* (ACC), *European Society of Cardiology* (ESC) dan *ASEAN Federation of Cardiology* (AFC) telah membahas isu ini dan merekomendasikan bahwa pengobatan dengan obat ini tetap dapat dilanjutkan sesuai anjuran dokter.

Hasil penelitian terkait dampak penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19 masih heterogen. Penyebab dari heterogenitas hasil adalah desain penelitian dengan kualitas penelitian yang bervariasi dan homogenitas subjek yang digunakan. Hal ini menyebabkan kebingungan bagi para praktisi klinis untuk memilih terapi yang tepat bagi pasien COVID-19 dengan komorbid yang menggunakan obat golongan ACE-I dan ARB selama masa pandemi. Guna mendapatkan kajian literatur yang komprehensif maka perlu untuk dilakukan *narrative literature review* terkait profil keamanan maupun dampak dari penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah kajian literatur dengan mengumpulkan bukti ilmiah berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Profil keamanan penggunaan ACE-I dan ARB yang dikaji pada kajian pustaka ini adalah tingkat mortalitas, kebutuhan penggunaan ventilator, dan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Hasil dari kajian literatur ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dan

masukannya sebagai pemilihan terapi pada pasien COVID-19 dengan komorbid.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana profil keamanan penggunaan obat ACE-I dan ARB berdasarkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19?
2. Bagaimana profil keamanan penggunaan obat ACE-I dan ARB berdasarkan kebutuhan penggunaan ventilator pada pasien COVID-19?
3. Bagaimana profil keamanan penggunaan obat ACE-I dan ARB berdasarkan kejadian ARDS pada pasien COVID-19?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengkaji profil keamanan penggunaan ACE-I dan ARB terhadap :

1. Tingkat mortalitas pada pasien COVID-19.
2. Tingkat keparahan berdasarkan kebutuhan penggunaan ventilator pada pasien COVID-19.
3. Tingkat keparahan berdasarkan kejadian ARDS pada pasien COVID-19.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### *1.4.1 Bagi Peneliti*

Diharapkan peneliti dapat memahami profil keamanan penggunaan ACE-I dan ARB terhadap tingkat mortalitas dan tingkat keparahan pada pasien COVID-19.

#### 1.4.2 *Bagi Tenaga Kesehatan*

Sebagai bahan informasi dan pertimbangan bagi praktisi klinis mengenai pemilihan obat golongan ACE-I dan ARB pada COVID-19.

#### 1.4.3 *Bagi Universitas*

Dapat dijadikan bahan pembelajaran dan referensi bagi peneliti selanjutnya yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan penggunaan ACE-I dan ARB pada pasien COVID-19.