

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI ACE INHIBITOR LISINOPRIL TERHADAP KEJADIAN BATUK KERING PADA PASIEN HIPERTENSI DI KOMUNITAS GEREJA DI KABUPATEN MALANG

EVALUATION OF THE USE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ACE INHIBITOR LISINOPRIL AGAINST THE INCIDENCE OF DRY COUGH IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN THE CHURCH COMMUNITY AT MALANG DISTRICT

¹ Rehmadata Sitepu*, ¹ Eva Sefiana, ¹ F.X. Haryanto Susanto

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Ma Chung Malang

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Submitted: 24 Maret 2021

Accepted: 10 Juni 2021

Publish Online: 24 November 2021

Kata Kunci:

hipertensi, ACE inhibitor, lisinopril, batuk kering

Keywords:

hypertension, ACE inhibitor, lisinopril, dry cough

Abstrak

Latar belakang: Lisinopril adalah obat antihipertensi dari golongan obat angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) yang dapat memiliki efek samping batuk kering. **Tujuan:** Penelitian ini memiliki tujuan untuk memberikan menilai resiko pada penggunaan obat golongan ACE inhibitor yang menimbulkan batuk kering pada pasien hipertensi di lingkup gereja. **Metode:** Desain penelitian ini analitic case control. Kriteria inklusi adalah pasien hipertensi yang menggunakan obat golongan ACE inhibitor >3 bulan, rentang umur 35-60. Subjek terdiri dari 49 pasien yang menggunakan Lisinopril (ACE inhibitor) dan 49 pasien yang tidak menggunakan Lisinopril (Non-ACE inhibitor) yang diambil secara nonprobability sampling pada bulan April-Mei 2020. Alat pengumpulan data menggunakan wawancara terstruktur dan kuesioner. Kejadian batuk kering akibat dievaluasi menggunakan Algoritma Naranjo. Data dianalisis menggunakan analisis univariat, bivariat, dan multivariat. **Hasil:** Responden dengan usia 46-50 tahun dan Ibu rumah tangga memiliki resiko kejadian batuk kering lebih kecil 0,8 ($p=0,035$, 95%; CI= 0,004-0,817) dan 2,78 ($p=0,016$, 95%; CI= 1,51-57,65) kali dibandingkan dengan responden Non-ACE inhibitor. Sedangkan responden dengan riwayat tidak merokok memiliki resiko kejadian batuk kering empat kali lebih besar pada pengobatan dengan ACE inhibitor ($p=0,043$, 95%; CI= 1,00-8,00). **Simpulan:** Penggunaan ACE inhibitor memiliki hubungan yang bermakna pada faktor usia, pekerjaan, dan riwayat merokok.

Abstract

Background: Lisinopril is an antihypertensive drug from the angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) class of drugs which can have a side effect of dry cough. **Objectives:** This study to assess the risk of using ACE inhibitor which causes dry cough in hypertensive patients in the church setting. **Methods:** The design of this study is analytic case control. The criteria which were included were hypertensive patients with ACE inhibitor treatment > 3 months, range of age between 35-60 years. Subject consists of 49 patients which had been treated using Lisinopril (ACE inhibitor) and 49 patients did not use Lisinopril (Non-ACE inhibitor). This study was held in April until May 2020. Data was collected through structured interviews and questionnaires. **Results:** Range of Age between 46-50 years old and housewife had a tiny risk of dry cough if we compare between ACE inhibitor and Non-ACE inhibitor group. They were 0,8 ($p=0,035$, 95%; CI= 0,004-0,817) and 2,78 ($p=0,016$, 95%; CI= 1,51-57,65) times smaller. However, respondents with no smoking history hadcc four times higher for dry cough event in ACE inhibitor treatment. **Conclusions:** Respondents with ACE inhibitor had a significant relation with age, type of job, and a history of smoking.

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan keadaan gangguan sistem di peredaran darah yang mengalami kenaikan tekanan di atas nilai normal akibat dari adanya peningkatan tekanan darah yang secara kronis dalam jangka waktu yang panjang. Hipertensi sebagai tekanan darah persisten dimana ketika darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan diastolik lebih dari 90 mmHg. Peningkatan tekanan darah dapat menyebabkan terjadinya komplikasi yaitu gangguan kardiovaskular, gangguan gagal ginjal, stroke, serta pada organ vital lainnya hingga dapat menyebabkan kematian (Sari et al., 2014). Menurut riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013 hipertensi dapat dilihat menduduki peringkat ke 6 penyakit tidak menular dengan prevalensi sebesar 26,5% di Indonesia. Provinsi yang menduduki peringkat tertinggi dalam metode pengukuran adalah provinsi Bangka Belitung dengan prevalensi sebesar 3,9% sedangkan provinsi Jawa Timur menduduki peringkat ke 12 di Indonesia dan memiliki prevalensi sebesar 26,25. Hipertensi dapat disebabkan oleh berbagai faktor resiko baik yang dapat dikendalikan maupun faktor yang tidak dapat dikendalikan yaitu faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan adalah usia, keturunan, dan jenis kelamin sedangkan faktor risiko yang dapat dikendalikan adalah gaya hidup sehat, konsumsi makanan yang rendah garam, aktivitas fisik, stress, rokok serta konsumsi alkohol (Ramadhan et al., 2019).

Efek samping dari penggunaan ACE inhibitor yaitu batuk kering yang merupakan efek samping dengan kejadian yang sering terjadi berkisar 5-20%, lebih sering terjadi pada wanita dan batuk ini sering terjadi saat malam hari dan dapat terjadi segera maupun setelah melakukan pengobatan dalam jangka waktu panjang. Efek samping batuk ini disebabkan karena peningkatan kadar bradykinin (Hallberg et al., 2017) dan substansi prostaglandin (Sukalo et al., 2016). Gangguan pengecap juga sering terjadi pada penggunaan kaptopril, tetapi juga dapat terjadi pada golongan ACE inhibitor lain. Hal ini disebabkan karena gugus sulfhidril pada kaptopril yang tidak dimiliki ACE inhibitor lain (Matveev et al., 2019). Deteksi dalam pengobatan dini pada pasien hipertensi dapat menurunkan mortalitas yang terkait dengan serangan jantung, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal sehingga diperlukan monitoring reaksi obat tidak dikehendaki (ROTD) yang sangat penting dilakukan terutama pada penyakit kronis seperti hipertensi yang memerlukan waktu pengobatan jangka panjang.

Berdasarkan apa yang telah dipaparkan di atas, maka perlu adanya evaluasi terhadap terjadinya batuk pada penggunaan ACE inhibitor. Data yang komprehensif dalam mengevaluasi terjadinya batuk kering pada penggunaan obat golongan ACE inhibitor yang berkepanjangan sampai saat ini masih minim. Dalam rangka itu penelitian ini dilakukan guna mengevaluasi penggunaan dan pemberian ACE inhibitor pada pasien hipertensi sehingga kualitas hidup pasien terjaga.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif, rancangan penelitian observasi menggunakan metode *analitic case control* dengan mengidentifikasi faktor resiko. Penelitian ini mengambil data retrospektif dengan mengamati peristiwa-peristiwa yang sudah terjadi. Pengujian dengan statistika menggunakan uji *Chi Square* dengan jenis uji komparatif non parametrik yang dilakukan pada dua variabel dan empat variabel saling bebas (Wibowo, 2016).

Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah kriteria jemaat yang berusia 35-60 tahun. Berdasarkan jumlah jemaat yang ada di lingkup gereja sebanyak 130 keluarga yang diberi kuesioner Algoritma Naranjo untuk mengidentifikasi efek samping batuk kering pada responden.

Cara pengambilan sampel menggunakan *nonprobability sampling* karena tidak adanya *sampling frame*. Penentuan sampel untuk metode *case control* untuk variabel kuantitatif dilakukan dengan cara menentukan ukuran sampel dengan persamaan dibawah ini:

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{P_1 - P_2} \right) \dots \dots \dots (1)$$

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah responden mendapatkan terapi antihipertensi minimal 3 bulan dan berusia 35-60 tahun. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah responden yang tidak memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini.

Pengambilan data

Sumber data yang didapatkan pada penelitian ini diperoleh secara langsung dari responden melalui pengisian kuesioner, pengambilan data dilakukan selama 5 bulan terhitung pada tanggal 20 April hingga 16 September 2020. Kuesioner dalam penelitian ini terdapat 3 bagian, yaitu bagian pendahuluan, bagian riwayat responden dan pengetahuan pasien yang mengacu pada kuesioner Algoritma Naranjo (Acharya et al., 2020). Kuesioner sebelum digunakan sebelumnya dilakukan uji validitas dan reliabilitas.

Analisis Data

Tingkat pengetahuan memiliki 4 kategori tingkat *doubtful*/ragu (skor 0), tingkat kemungkinan terjadi (skor 1-3), tingkat kemungkinan besar terjadi (skor 4-8), tingkat pasti terjadi (skor 9-13) yang didapatkan dari kuesioner, Teknik pengujian yang untuk uji validitas adalah menggunakan korelasi *bivariate Pearson* (Produk Momen *Pearson*). Penelitian ini digunakan nilai *p-value* untuk menentukan validitas tiap item pertanyaan yang mana pertanyaan dapat dikatakan valid, dan kuesioner yang reliabel berpatokan pada nilai *Chronbach Alpha* yang merujuk nilai antara 0,6 sampai 0,9. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS *statistic-24*. Uji *Chi-Square* digunakan untuk uji komparatif non parametris pada dua variabel, yang mana pada skala data kedua variabel adalah nominal (Sastroasmoro, 2011). Pengujian univariat digunakan untuk mendapatkan gambaran mengenai karakteristik yang dimiliki pasien yang mengalami batuk dan tidak batuk serta melihat adanya kecenderungan resiko yang muncul menggunakan *odds ratio* (OR).

Uji *Chi-Square* dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$X^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

X^2 = Distribusi *Chi-Square*

O_i = Nilai observasi (pengamatan) ke-i

E_i = Nilai ekspektasi ke-i

HASIL PENELITIAN**Sumber Informasi dan Lokasi**

Pengambilan sampel dilakukan di wilayah Singosari-Lawang berasal dari jemaat di salah satu gereja di Singosari. Kuesioner disebar di lokasi Lawang, Singosari, Randuagung dan Toyomarto untuk mendapatkan informasi dari responden melalui online dikarenakan Social Distancing. Tabel 1 menunjukkan jumlah responden paling banyak diperoleh dari wilayah Lawang sejumlah 35 responden, sedangkan jumlah responden paling sedikit, yaitu sebanyak 14 orang berada di wilayah Randu Agung.

Informasi didapatkan dari responden melalui pengisian kuesioner secara individu. Ada juga yang dilakukan dengan bantuan oleh kerabat dan melalui wawancara via telepon. Sebelum mengisi data-data tersebut, responden dipastikan sudah menyetujui penelitian ini dengan adanya surat inform consent form dan mengisi form kesediaan mengikuti penelitian. Setelah mengisi form tersebut dilakukan proses pengambilan data kuesioner. Jumlah total sampel dari empat lokasi sebanyak 98 pasien.

Tabel 1. Data Lokasi Responden

No.	Lokasi Responden	Jumlah
1	Lawang	35
2	Singosari	29
3	Randu Agung	14
4	Toyomarto	20
Total		98

Validitas

Tabel 2 menunjukkan bahwa semua item pertanyaan mengenai batuk kering tersebut valid yaitu kurang dari batas penerimaan hipotesis nol ($P \leq 0,05$). Adapun secara berurutan jika dilihat dari nilai koefisien korelasi (r) dari P1 hingga P10 adalah sebesar 0.431, 0.641, 0.390, 0.677, 0.472, 0.409, 0.459, 0.393, 0.435 dan 0.523 menunjukkan nilai korelasi (r) yang sesuai pada tabel 3. Nilai r tersebut memiliki arti bahwa semua pernyataan saling berkorelasi antara variabel nol yang valid atau dengan kata lain korelasi antara variabel nol yang valid atau dengan kata lain korelasi antara masing-masing pertanyaan per-item dengan total skor yang berhubungan signifikan. Setelah melalui tahap uji validitas untuk kuesioner batuk kering akibat penggunaan lisinopril selanjutnya dilakukan uji reliabilitas yang berpatokan pada *Chronbach Alpha* rentang 0,6 sampai 0,9.

Tabel 2. Uji Validitas Kuesioner Batuk Kering Pengguna Lisinopril (Kuesioner Naranjo)

No	Item	Koefisien Korelasi (r)	Keterangan
1	P1	0.431	Valid
2	P2	0.641	Valid
3	P3	0.390	Valid
4	P4	0.677	Valid
5	P5	0.472	Valid
6	P6	0.409	Valid
7	P7	0.459	Valid
8	P8	0.393	Valid
9	P9	0.435	Valid
10	P10	0.523	Valid

Reliabilitas

Uji reliabilitas menunjukkan *Chronbach Alpha (Alpha reliability)* adalah sebesar 0,625 pada Kuesioner Batuk Kering yang telah di ujikan kepada responden. Pada uji ini menunjukkan suatu konsistensi alat pengukur. Hasil uji dapat disimpulkan bahwa bahwa uji reliabilitas terpenuhi dikarenakan Alpha tidak kurang dari 6.00 maka dapat dikatakan reliabel dapat dilihat dari Tabel 3.

Tabel 3. Uji Reliabilitas (Alpha reliability = 0,623; Standardized alpha = 0,654)

Item	Alpha	r (item total)
P1	0,599	0,309
P2	0,587	0,367
P3	0,617	0,201
P4	0,571	0,413
P5	0,606	0,259
P6	0,603	0,287
P7	0,595	0,340
P8	0,605	0,269
P9	0,599	0,316
P10	0,584	0,413

Karakteristik responden

Jumlah responden yang masuk dalam penelitian sebanyak 98 responden yang masuk dalam kriteria inklusi dan ada 11 responden yang tidak diikuti sertakan dikarenakan tidak sesuai dengan kriteria inklusi karena usia pasien lebih dari 60 tahun. Kelompok karakteristik terdiri dari kelompok “Batuk” dan kelompok “Tidak Batuk”. Kedua kelompok dilakukan penjelasan yang mendeskripsikan mengenai data responden yang terdapat pada penelitian. Data disajikan juga dalam bentuk presentase (%) seperti pada Tabel 4 dan Tabel 5.

Tabel 4. Karakteristik Responden dengan 2 Kelompok Bebas

No.	Karakteristik	ACEi (Lisinopril)			Non ACEi		
		Batuk kering	Non Batuk kering	P value	Batuk kering	Non Batuk kering	P value
1	Jenis Kelamin	(n=26)	(n=22)		(n=22)	(n=28)	
	Pria	10 (10,2%)	11 (11,2%)	P=	3 (3,0%)	8 (8,2%)	P=
	Wanita	16 (16,3%)	11 (11,2%)	0,087	19 (19,3%)	20 (20,4%)	0,208
2	Usia (tahun)						
	35-40	0 (0%)	2 (2,0%)		7 (7,1%)	14 (14,3%)	
	41-45	1 (1,0%)	3 (3,0%)	P=	8 (8,1%)	4 (4,0%)	P=
	46-50	2 (2,0%)	6 (6,1%)	0,244	3 (3,0%)	3 (3,0%)	0,686
	51-55	11 (11,2%)	5 (5,1%)		3 (3,0%)	2 (2,0%)	
	56-60	12 (12,2%)	6 (6,1%)		1 (1,0%)	5 (5,1%)	
3	Indeks Massa Tubuh (IMT)						
	1 Underweight (<18,5)	4 (4,0%)	1 (1,0%)		1 (1,0%)	2 (2,0%)	
	2 Normal (18,5-24,9)	18 (18,3%)	19 (19,4%)	P=	19 (19,4%)	19 (19,4%)	P=
	3 Overweight (25-29,9)	4 (4,0%)	2 (2,0%)	0,418	2 (2,0%)	7 (7,0%)	0,460
	4 Obesitas (>30)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
4	Pekerjaan			P =			

No.	Karakteristik	ACEi (Lisinopril)			Non ACEi		
		Batuk kering	Non Batuk kering	P value	Batuk kering	Non Batuk kering	P value
	IRT	6 (6,0%)	7 (7,0%)	0,005*	4 (4,0%)	13 (13,3%)	P=0,490
	Pensiunan Guru	2 (2,0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,0%)	
	Petani	7 (7,0%)	11 (11,2%)		2 (2,0%)	5 (5,0%)	
	Pedagang	5 (5,0%)	2 (2,0%)		4 (4,0%)	2 (2,0%)	
	Pegawai Sipil	2 (2,0%)	1 (1,0%)		6 (6,0%)	2 (2,0%)	
	Wiraswasta	0 (0%)	1 (1,0%)		6 (6,0%)	5 (5,0%)	
5	Tekanan Darah						
	Hipertensi T. 1	17 (17,3%)	12 (12,2%)	P = 0,971	10 (10,2%)	9 (9,1%)	P = 0,850
	Hipertensi T.2	7 (7,0%)	9 (9,1%)		12 (12,2%)	16 (16,3%)	
	Hipertensi T.3	2 (2,0%)	1 (1,0%)		0 (0%)	1 (1,0%)	
6	Riwayat Merokok						
	Merokok	6 (6,0%)	10 (10,2%)	P = 0,067	12 (12,2%)	4 (4,0%)	P = 0,047*
	Tidak Merokok	20 (20,4%)	12 (12,2%)		10 (10,2%)	24 (24,5%)	

Intepetasi hasil responden yang ditunjukkan pada Tabel 4 bisa memberikan gambaran karakteristik tertentu yang mempengaruhi kejadian batuk pada responden. Responden didominasi oleh wanita pada kelompok pada kelompok ACEi dengan batuk kering (16,3%) dan juga pada kelompok Non ACEi dengan dan tanpa batuk kering (19,3% dan 20,4%). Usia yang mendominasi pada kelompok ACEi adalah sub kelompok batuk kering dengan usia 51-55 tahun (11,2%) dan 56-60 tahun (12,2%). Sebaliknya, kelompok Non ACEi malah didominasi oleh sub kelompok usia 34-40 tahun (14,3%). Penelusuran dari Indeks Massa Tubuh (IMT) menunjukkan responden didominasi oleh IMT yang normal baik itu pada kelompok ACEi dengan sub kelompok batuk (18,3%) dan tanpa batuk (19,4%), begitu juga kelompok Non ACEi dengan sub kelompok batuk (19,4%) dan tanpa batuk. Tekanan darah responden yang paling dominan adalah hipertensi tipe 1, yaitu 17,3% pada ACEi dengan batuk, sedangkan pada kelompok Non ACEi, hipertensi tipe 2 paling dominan pada sub kelompok tanpa batuk dengan persentase 16,3%. Baik kelompok ACEi dan Non ACEi, persentase responden yang merokok tidaklah dominan. Sub kelompok batuk pada kelompok ACEi dan sub kelompok tanpa batuk pada kelompok Non ACEi yang menunjukkan persentase paling besar (20,4% dan 24,5%).

Analisis statistik *chi-square* dapat memberikan gambaran yang signifikan terkait dengan hal-hal yang mempengaruhi terjadinya kejadian batuk pada responden dengan riwayat hipertensi. *p-Value* pada Tabel 4 merupakan manifestasi perhitungan statistik menggunakan uji beda dua kelompok yang saling bebas, sedangkan Tabel 5 menunjukkan nilai *p-value* uji beda empat kelompok yang saling bebas. Hanya pekerjaan yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan (*p-value*= 0,005) pada kelompok ACEi, diikuti dengan riwayat merokok pada kelompok Non ACEi (*p value*= 0,047). Namun, jika merujuk kepada 4 kelompok saling bebas yang ditunjukkan oleh Tabel 5, usia menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok uji dengan *p value*= 0,019.

Tabel 5. Uji *chi-square* Karakteristik dengan 4 Kelompok Bebas

No.	Karakteristik	ACEi (Lisinopril)		Non ACEi		P value
		Batuk kering	Non Batuk kering	Batuk kering	Non Batuk kering	
1	Jenis Kelamin	(n=26)	(n=22)	(n=22)	(n=28)	P = 0,57
	Pria	10 (10,2%)	11 (11,2%)	3 (3,0%)	8 (8,2%)	
	Wanita	16 (16,3%)	11 (11,2%)	19 (19,3%)	20 (20,4%)	

No.	Karakteristik	ACEI (Lisinopril)		Non ACEI		P value
		Batuk kering	Non Batuk kering	Batuk kering	Non Batuk kering	
2	Usia (tahun)					
	35-40	0 (0%)	2 (2,0%)	7 (7,1%)	14 (14,3%)	$P = 0,019^*$
	41-45	1 (1,0%)	3 (3,0%)	8 (8,1%)	4 (4,0%)	
	46-50	2 (2,0%)	6 (6,1%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)	
	51-55	11 (11,2%)	5 (5,1%)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	
	56-60	12 (12,2%)	5 (6,1%)	1 (1,0%)	5 (5,1%)	
3	IMT					
	Underweight	4 (4,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	$P = 0,460$
	Normal	18 (18,3%)	19 (19,4%)	19 (19,4%)	19 (19,4%)	
	Overweight	4 (4,0%)	2 (2,0%)	1 (2,0%)	7 (7,0%)	
	Obesitas	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	Penggunaan obat					
	<8 bulan	21 (21,4%)	20 (20,3%)	19 (19,3%)	29 (29,7%)	$P = 0,499$
	>9 bulan	6 (6,0%)	5 (5,1%)	3 (3,1%)	19 (19,3%)	
5	Pekerjaan					
	IRT	6 (6,0%)	7 (7,0%)	4 (4,0%)	13 (13,3%)	$P = 0,208$
	Pensiunan Guru	2 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	
	Petani	7 (7,0%)	11 (11,2%)	2 (2,0%)	5 (5,0%)	
	Pedagang	5 (5,0%)	2 (2,0%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)	
	PNS	2 (2,0%)	1 (1,0%)	6 (6,0%)	2 (2,0%)	
	Wiraswasta	0 (0%)	1 (1,0%)	6 (6,0%)	5 (5,0%)	
6	Tekanan Darah					
	Hipertensi T.1	17 (17,3%)	12 (12,2%)	10 (10,2%)	9 (9,1%)	$P = 0,973$
	Hipertensi T.2	7 (7,0%)	9 (9,1%)	12 (12,2%)	16 (16,3%)	
	Hipertensi T.3	2 (2,0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	
7	Riwayat Merokok					
	Merokok	6 (6,0%)	10 (10,2%)	12 (12,2%)	4 (4,0%)	$P = 0,114$
	Tidak Merokok	20 (20,4%)	12 (12,2%)	10 (10,2%)	24 (24,5%)	

Perhitungan Odd Ratio (OR)

Metode *case control* dirancang untuk membantu menentukan apakah pemaparan dikaitkan dengan hasil. Secara teori, *case control study* dapat dijelaskan secara sederhana. Pertama, identifikasi kasus dan kontrol dilakukan menurut hasil kuesioner yang ada yaitu mengalami batuk kering dan tidak mengalami batuk kering. Subjek dalam setiap kelompok kasus ke kelompok kontrol. Kasus ini, sampel dibagi menjadi 4 bagian besar. Kelompok kasus terbagi atas pasien dengan kasus batuk kering dengan menggunakan obat golongan ACE *inhibitor* sebagai obat antihipertensi (A) selain golongan ACE *inhibitor* sebagai obat hipertensi (C), kelompok kontrol pasien yang tidak terjadi kasus batuk kering dan menggunakan ACE *inhibitor* sebagai obat hipertensi (B) kemudian pasien tidak terjadi kasus batuk dan menggunakan obat selain ACE *inhibitor* sebagai obat antihipertensi (D). Kelompok A memiliki jumlah 25 sampel, kelompok B memiliki jumlah 24 sampel, kelompok C memiliki jumlah 24 sampel dan kelompok D memiliki jumlah 25 sampel. Adapun tabel *case control* dapat dijabarkan dalam Tabel 7 yang menggambarkan hasil *odds ratio* dalam studi yang dilakukan. Hasil dari OR sejalan dengan hasil uji yang diperoleh pada Tabel 4 dan Tabel 5. Usia 46-50 tahun ditemukan memberikan pengaruh signifikan dengan kejadian batuk kering pada ACEi 0,8 kali lebih besar dibandingkan dengan Non ACEi (OR= 0,8; $p = 0,035$; $n = 14$). Pekerjaan sebagai IRT (Ibu Rumah Tangga) memiliki resiko lebih kecil 2,78 kali pada pengguna ACEi dibandingkan

dengan *Non ACEi* (OR= 2,78; $p= 0,016$; $n = 30$). Responden yang tidak mempunyai riwayat merokok memiliki resiko batuk lebih besar 4 kali pada responden *ACEi* dibandingkan dengan *Non ACEi*. Hal ini ditunjukkan oleh nilai OR= 4 (CI = 1,033-8,000) dengan $p\text{ value}= 0,043$. Reaksi Obat Tidak Dikehendaki (ROTD) diperlihatkan pada Tabel 6 yang menjelaskan bahwa ada 14 kasus yang mencakup kategori pasti (14,3%) ROTD dan 36,7 % meragukan. 37,8% atau 27 responden kemungkinan *Non ROTD* dan selebihnya masuk dalam kategori meragukan.

Tabel 6. Kualitas ROTD Batuk Kering

Kategori ROTD		Jumlah Pasien (n)	Kontrol	Kasus	Persen (%)
ROTD	Pasti (<i>definite</i>)	14	6	8	14,3%
	Besar Kemungkinan (<i>probable</i>)	24	11	13	36,7%
Non ROTD	Mungkin (<i>Possible</i>)	27	17	10	37,8%
	Meragukan (<i>doubtful</i>)	23	11	12	12,2%

Tabel 7. Odd Ratio Responden

Karakteristik	Penggunaan Antihipertensi	Kasus	Kontrol	Total	P value	OR (CI)
Jenis Kelamin						
Pria	ACEI	10	11	21	<i>P</i> = 0,923	2,42(0,23-4,88)
	Non ACEI	3	8	11		
	Total	13	19	32		
Wanita	ACEI	16	19	35	<i>P</i> = 0,623	1,53(0,48-3,33)
	Non ACEI	11	20	31		
	Total	27	39	66		
Usia (tahun)						
35-40	ACEI	0	2	2	<i>P</i> = 0,999	0,0 (0,00)
	Non ACEI	7	14	21		
	Total	7	16	23		
41-45	ACEI	1	3	4	<i>P</i> = 0,170	0,16 (0,013-2,160)
	Non ACEI	8	4	12		
	Total	9	7	16		
46-50	ACEI	2	6	8	<i>P</i> = 0,035*	0,8 (0,004-0,817)
	Non ACEI	3	3	6		
	Total	5	9	14		
51-55	ACEI	11	5	16	<i>P</i> = 0,060	1,46 (0,907-110,282)
	Non ACEI	3	2	5		
	Total	14	7	21		
56-60	ACEI	12	6	18	<i>P</i> = 0,384	4,8 (0,238-41,507)
	Non ACEI	1	5	6		
	Total	13	11	24		
Lama Pengobatan						
< 8 bulan	ACEI	21	20	41	<i>P</i> = 0,366	1,05(0,621-3,648)
	Non ACEI	19	19	38		
	Total	40	39	79		
>9bulan	ACEI	6	5	11	<i>P</i> = 0,570	2,0(0,076-4,144)
	Non ACEI	3	5	8		
	Total	9	10	19		
Indeks Masa Tubuh (IMT)						
1 Underweight (<18,5)	ACEI	4	1	5	<i>P</i> = 0,210	8 (0,310-206,371)
	Non ACEI	1	2	3		

Karakteristik	Penggunaan Antihipertensi	Kasus	Kontrol	Total	P value	OR (CI)
2 Normal (18,5-24,9)	Total	5	3	8	<i>P</i> = 0,384	0,94 (0,384-2,351)
	ACEI	18	19	37		
	Non ACEI	19	19	38		
3 Overweight (25-29,9)	Total	37	38	75	<i>P</i> = 0,207	7 (0,40-68,94)
	ACEI	4	2	6		
	Non ACEI	2	7	9		
4 Obesitas (>30)	Total	6	9	15	<i>P</i> = 0	0 (0)
	ACEI	0	0	0		
	Non ACEI	0	0	0		
Total						
Total		0	0	0		
Pekerjaan						
Ibu Rumah Tangga	ACEI	6	7	13	<i>P</i> = 0,016*	2,78 (1,51-57,65)
	Non ACEI	4	13	17		
	Total	10	20	30		
Pensiunan Guru	ACEI	2	0	2	<i>P</i> = 0,999	0,0
	Non ACEI	0	1	1		
	Total	2	1	3		
Petani	ACEI	7	11	18	<i>P</i> = 0,512	0,85 (0,200-25,369)
	Non ACEI	2	5	7		
	Total	9	16	25		
Pedagang	ACEI	5	2	7	<i>P</i> = 0,592	3,12 (0,065-4,75)
	Non ACEI	4	5	9		
	Total	9	7	16		
Pegawai Sipil (PNS)	ACEI	2	1	3	<i>P</i> = 0,256	1,6 (0,017-2,970)
	Non ACEI	6	5	11		
	Total	8	6	14		
Wiraswasta	ACEI	0	1	1	<i>P</i> = 0,999	0,0 (0)
	Non ACEI	6	5	11		
	Total	6	6	12		
Tekanan Darah						
Hipertensi Tk. 1 (140-159/90-100)	ACEI	17	12	29	<i>P</i> = 0,922	1,27 (0,298-2,988)
	Non ACEI	10	9	19		
	Total	27	21	48		
Hipertensi Tk. 2 (160-179/90-100)	ACEI	7	9	16	<i>P</i> = 0,757	1,02 (0,245-2,783)
	Non ACEI	12	16	28		
	Total	19	25	44		
Hipertensi Tk. 3 (≥180)	ACEI	2	1	3	<i>P</i> = 0,999	0,0
	Non ACEI	0	1	1		
	Total	2	2	4		
Riwayat Merokok						
Merokok	ACEI	6	10	16	<i>P</i> = 0,296	0,2 (0,476-11,441)
	Non ACEI	12	4	16		
	Total	18	14	32		
Tidak Merokok	ACEI	20	12	32	<i>P</i> = 0,043*	4 (1,033-8,000)
	Non ACEI	10	24	34		
	Total	30	36	66		

PEMBAHASAN

Karakteristik responden yang dipaparkan pada Tabel 4 dan Tabel 5 sangat berkaitan dengan beberapa penelitian terkait yang telah dilakukan sebelumnya. Jumlah responden wanita pada penelitian ini lebih besar dibandingkan responden pria, dimana persentase responden wanita pengguna ACEi sebesar 56,25%. Tekanan darah yang mendominasi adalah tekanan

darah pada stadium 1 dan 2. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Farida, dimana responden wanita yang menggunakan obat antihipertensi ialah sebesar 58,33%. Tekanan darah stadium 1 dan 2 mendominasi dengan persentase 32,14% dan 35,71%. Hasil pada kelompok usia pasien pengguna antihipertensi juga memiliki relevansi yang sama. Pada penelitian ini persentase terbesar ada pada usia 51-55 tahun dan 56-60 tahun, sedangkan pada penelitian yang dilakukan Farida, kelompok usia 51-57 dan 58-64 memberikan persentase terbesar (23,81% dan 28,57%) (Farida and Cahyani, 2018). Tabel 5 juga memberikan informasi bahwa umur mempengaruhi terkait kejadian batuk kering yang muncul. Adanya pengaruh umur ini perlu dilakukan evaluasi untuk memperjelas keterkaitan umur dengan batuk kering pada penggunaan obat *ACEi*, misalnya dengan mengevaluasi variasi genetik yang ada di promoter reseptor Bradikinin dan gen *ACE* itu sendiri (Rohman et al., 2018). Namun, hasil evaluasi ini juga diperkuat dari data *odd ratio* pada Tabel 7, dimana umur 46-50 tahun memiliki kecenderungan untuk mendapatkan peluang terjadinya batuk kering lebih kecil (OR, 0,8; CI, 0,004-0,817).

Kejadian batuk kering yang terjadi pada pengguna *ACEi* dilaporkan memiliki rentang kejadian 5-20% pada populasi kulit putih dan 40% pada populasi di Asia (Borghi and Veronesi, 2019). Kemunculan frekuensi batuk kering lebih banyak terjadi pada wanita (Borghi and Veronesi, 2019; Fernandez-Rando et al., 2021). Hal ini bertentangan dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini dimana pekerjaan ibu rumah tangga pada memiliki peluang yang lebih kecil akan kemunculan batuk kering (Tabel 7) dengan nilai *odd ratio* 2,78 (CI = 1,51-57,65).

Penelitian ini juga sedikit berseberangan dengan studi sebelumnya mengenai golongan obat antihipertensi *ACE inhibitor* yang dapat menyebabkan batuk kering yaitu penggunaan obat kaptopril. Studi ini menjelaskan bahwa penggunaan *ACE inhibitor* tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian batuk kering dengan nilai *p* sebesar 0,676 ($> 95\%$) (Sania et al., 2014). Pada studi yang terpisah, *ACE inhibitor* memiliki pengaruh pada kelompok usia 56-60 tahun, dimana pasien yang mendapatkan *ACE inhibitor* memiliki resiko insomnia lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan pengobatan dengan *Calcium Channel Blocker* (CCB) (Aditya et al., 2019). Jika dikaitkan dengan penelitian ini, kemungkinan resiko kecil sejalan dengan kecilnya resiko pasien *ACE inhibitor* yang mengalami kejadian batuk kering (Shim et al., 2020). Namun, perlu pengkajian lebih mendalam terkait hal ini.

Hasil penelitian lain sedikit berseberangan dengan yang dilakukan dimana penelitian lainnya yang menyebutkan bahwa *ACE inhibitor* tidak menyebabkan hubungan bermakna antara penggunaan obat golongan *ACE inhibitor* dengan efek samping batuk kering. Studi ini hanya mengevaluasi *ACE inhibitor* yang penggunaannya kurang dari satu bulan (Diatmika et al., 2018). Golongan *ACE inhibitor* yang dievaluasi yaitu kaptopril, lisinopril dan ramipril.

Hambatan dalam pengambilan sampel pada penelitian ini adalah keterbatasan pengetahuan pasien untuk membaca dan kendala bahasa dalam membaca kuesioner. Masyarakat di pedesaan lebih sering menggunakan bahasa daerah (bahasa Jawa) karena saat dilakukan pemeriksaan adapun keterbatasan dalam penelitian adalah komunikasi dengan responden pada masa pandemi.

SIMPULAN

Penggunaan *ACE inhibitor* mempengaruhi kejadian batuk kering pada kelompok usia 46-50 tahun, namun resiko munculnya batuk kering cenderung lebih kecil dibandingkan dengan *Non-ACE inhibitor*. Penggunaan obat antihipertensi ini juga memiliki resiko kejadian batuk kering berdasarkan pekerjaannya. Pekerjaan sebagai Ibu Rumah Tangga memiliki resiko kejadian batuk kering lebih kecil dibandingkan dengan pengguna *Non-ACE Inhibitor*. Pada

responden dengan riwayat tidak merokok menunjukkan resiko yang lebih besar kejadian batuk kering dengan penggunaan *ACE inhibitor*.

SARAN

Saran dari penelitian ini adalah perlunya tindak lanjut penelitian menggunakan data-data parametrik sehingga mendapatkan data yang lebih terukur untuk memastikan adanya kejadian batuk kering ini. Studi selanjutnya dapat difokuskan tidak hanya pada golongan obat *ACE inhibitor*, tetapi juga pada golongan obat antihipertensi lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Ma Chung yang telah memberikan pendanaan dalam terselenggaranya penelitian ini. Terima kasih juga kepada komunitas gereja di lingkungan Wilayah Singosari yang bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

REFERENSI

- Acharya, T.A., Trivedi, M.D., Joshi, K.J., Chhaiya, S.B., Mehta, D.S., 2020. A study of agreement between WHO-UMC causality assessment system and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions observed in medical ICU of a tertiary care teaching hospital. *Biomed. Pharmacol. J.* 13, 79–83. <https://doi.org/10.13005/bpj/1863>
- Aditya, M., Sitepu, R., Notario, D., Cesa, F.Y., 2019. Pengukuran Risiko Gangguan Tidur pada Penggunaan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor dan Calcium Channel Blocker: Case Control Study di Puskesmas Dau, Malang. *Indones. J. Clin. Pharm.* 8. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.3.166>
- Borghi, C., Veronesi, M., 2019. Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo. *Clin. Pharmacol. Ther.* 105, 550–552. <https://doi.org/10.1002/cpt.1040>
- Diatmika, I.K.D.P., Artini, G.A., Ernawati, D.K., 2018. Profil Efek Samping Kaptopril pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Denpasar Timur I Periode Oktober 2017. *E-Jurnal Med. Udayana* 7, 221–225.
- Farida, U., Cahyani, P.W., 2018. Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di Rsud Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli-Desember Tahun 2016. *J. Wiyata Penelit. Sains dan Kesehat.* 5, 29–33.
- Fernandez-Rando, M., Herrera, M.D., Almeida-González, C. V., Grilo, A., 2021. Days Needed for the Disappearance of a Cough Due to the Use of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Identification of Predisposing Factors Associated With Its Appearance in a Clinical Cohort of Hypertensive Patients. *J. Clin. Pharmacol.* 61, 591–597. <https://doi.org/10.1002/jcph.1786>
- Hallberg, P., Nagy, J., Karawajczyk, M., Nordang, L., Islander, G., Norling, P., Johansson, H.E., Kämpe, M., Hugosson, S., Yue, Q.Y., Wadelius, M., 2017. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough. *Ann. Pharmacother.* 51, 293–300. <https://doi.org/10.1177/1060028016682251>

-
- Matveev, A. V., Egorova, E.A., Matveeva, N. V., Krashennnikov, A.E., Dormidor, A.G., 2019. Adverse reactions of ace inhibitors. Retrospective analysis of spontaneous reports in local database. *New Armen. Med. J.* 13, 10–17.
- Ramadhan, A.M., Ibrahim, A., Utami, A.I., 2019. Evaluasi Hipertensi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Puskesmas Sempja Samarinda. *J. Chem. Inf. Model.* 53, 1689–1699.
- Rohman, M.S., Fajar, J.K., Kuncahyo, B.H., Yunita, L., Sidarta, E.P., Saka, P.N.B., Heriansyah, T., Widodo, N., 2018. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 19, 307–313. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2018.05.006>
- Sania, Andrajati, R., Tobing, R., 2014. Monitoring Efek Samping Batuk Kering pada Pasien yang Mendapatkan Obat Kaptopril di RSUD Universitas Kristen Indonesia Periode Maret-Mei 2014. *Fak. Farm. Univ. Indones. Depok, Jawa Barat.*
- Sari, A.P., Wahyuni, E.D., Program, M., Pendidikan, S., Keperawatan, F., Airlangga, U., Pengajar, S., Keperawatan, F., Airlangga, U., 2014. Perubahan Tekanan Darah Pada Lansia Dengan Hipertensi Melalui Therapeutical Gardening Di Upt Pslu Magetan. *Crit. Med. Surg. Nurs. J.* 3, 1–10.
- Sastroasmoro, S., 2011. Perkiraan Besar Sampel dalam Penelitian Klinis. *Dasar-dasar Metodol. Penelit.* 359.
- Shim, J., Song, W., Morice, A.H., 2020. Drug-Induced Cough Centre for Cardiovascular and Metabolic Research , University of Hull , Hull York Medical School , 69, 81–92.
- Sukalo, A., Deljo, D., Krupalija, A., Zjajo, N., Kos, S., Curic, A., Divkovic, G., Hubjar, S., Smilagic, M., Hodzic, E., Marjanovic, D., Medjedovic, S., 2016. Treatment of Hypertension with Combination of Lisinopril/Hydrochlorothiazide. *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* 70, 299–302. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.299-302>
- Wibowo, A., 2016. Uji Chi-Square pada Statistika dan SPSS. *J. Ilm. SINUS* 4, 38.