

## Risiko Penggunaan ACEi Terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan DKI Jakarta

### Risk of ACEi Administration on Dry Cough Incidence in Hypertensive Patients at RSUD Cengkareng and RSUD Tarakan Jakarta

Margareth Christina Halim<sup>1\*</sup>, Retnosari Andrajati<sup>1</sup>, Sudibyo Supardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Kampus UI Depok, Indonesia

<sup>2</sup>Pusat Teknologi Intervensi Kesehatan Masyarakat, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Indonesia

\*E-mail: margarethchristina@gmail.com

Diterima: 2 Februari 2015

Direvisi: 19 Mei 2015

Disetujui: 28 Agustus 2015

#### Abstrak

Penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) sebagai antihipertensi dapat menyebabkan efek samping berupa batuk kering. Penelitian ini bertujuan untuk menilai risiko penggunaan ACEi terhadap kejadian batuk kering dengan kaptopril sebagai standar dibandingkan lisinopril dan ramipril pada pasien hipertensi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan Jakarta. Desain penelitian ini adalah kohort prospektif. Kriteria inklusi adalah pasien hipertensi rawat jalan yang mendapatkan terapi obat golongan ACEi selama  $\leq 3$  bulan dan bersedia untuk diikutsertakan sebagai subjek dalam penelitian di RSUD Cengkareng Jakarta Barat dan RSUD Tarakan pada tahun 2014. Subjek terdiri dari 54 pasien yang mendapat kaptopril dan 54 pasien yang mendapat obat ACEi bukan kaptopril yang diambil secara *consecutive sampling* pada bulan Januari-Juli 2014. Alat pengumpul data menggunakan wawancara terstruktur dan rekam medis. Kejadian batuk kering akibat ACEi dievaluasi dengan menggunakan Algoritma Naranjo dan analisis data menggunakan uji *Chi Square*. Kejadian batuk kering terjadi pada 19,44% subjek. Faktor usia, jenis kelamin, suku bangsa, komorbiditas, indeks massa tubuh (IMT), dosis obat, dan lama penggunaan tidak berhubungan bermakna dengan kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi. Tidak ada perbedaan kejadian batuk kering akibat penggunaan kaptopril dibandingkan lisinopril dan ramipril.

**Kata kunci:** Batuk kering; Kaptopril; Lisinopril; Ramipril; RSUD Jakarta

#### Abstract

*The use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) as an antihypertensive agent can cause side effects such as dry cough. The aim of this study is to evaluate risk of ACEi administration on dry cough incidence with captopril as the standard against lisinopril and ramipril in hypertensive patients at RSUD Cengkareng and RSUD Tarakan Jakarta. The design of this study is prospective cohort. The inclusion criteria were patients who received ACEi as hypertension therapy for  $\leq 3$  months gathered from outpatient and willing to participate as sample in this study at RSUD Cengkareng and RSUD Tarakan. Subject of this study consist of 54 patients who received captopril and 54 patients received non captopril ACEi, taken by consecutive sampling from January-July 2014. Data was collected using structured interviews and medical record. Dry cough incidence due to ACEi was evaluated using Naranjo Algorithm and analyzed using Chi Square test. Dry cough incidence was found in 19,44% of sample. No significant relationship of age, gender, ethnic, comorbidity, body mass index (BMI), dosage, and duration of use with the dry cough incidence due to the use of ACEi. There is no difference on dry cough incidence between the use of captopril, lisinopril and ramipril.*

**Keywords:** Dry cough; Captopril; Lisinopril; Ramipril; Jakarta hospital

## PENDAHULUAN

Hipertensi meningkatkan risiko penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, mortalitas awal, dan kecacatan.<sup>1</sup> Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) Indonesia pada tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia tergolong tinggi, yaitu sebesar 32,2% atau 1 dari 3 penduduk mengalami hipertensi. Data Riskedas 2007 menunjukkan bahwa hipertensi (12,3%) merupakan penyebab kematian tidak menular kedua terbanyak setelah stroke (26,9%).<sup>2</sup> Hipertensi memiliki persentase tertinggi baik pada tahun 2009 dan 2010 dalam pengelompokan penyakit tidak menular (PTM) terhadap seluruh kasus baru rawat jalan di Indonesia, diikuti oleh penyakit jantung dan diabetes mellitus.<sup>3</sup>

ACEi merupakan salah satu antihipertensi yang sering digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi.<sup>4</sup> *Hypertension Guideline* tahun 2014 menyebutkan bahwa pada populasi *Nonblack*, termasuk pasien dengan diabetes, terdapat 4 macam antihipertensi yang menjadi terapi pilihan utama. Antihipertensi tersebut yaitu diuretik tiazid, *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi), atau *angiotensin receptor blocker* (ARB). ACEi atau ARB direkomendasikan sebagai terapi awal ataupun terapi tambahan pada populasi >18 tahun dengan gangguan ginjal kronis dan hipertensi untuk meningkatkan *outcome* ginjal. ACEi direkomendasikan pula sebagai pilihan lini pertama pada pasien hipertensi < 55 tahun berdasarkan *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline* 2011.<sup>5</sup>

Batuk kering merupakan efek samping yang cukup sering terjadi pada pemakaian *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACEi) dengan rentang 5% hingga 30%.<sup>6</sup> Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi yang tidak disadari oleh tenaga kesehatan dapat menyebabkan pasien menjalani serangkaian evaluasi, tes diagnostik dan pengobatan yang

sebenarnya tidak diperlukan. Terapi empirik batuk dengan menggunakan antitusif, bronkodilator ataupun antibiotik dapat menambah biaya pengobatan yang sebenarnya tidak perlu dikeluarkan sehingga penting untuk diketahui hubungan penggunaan ACEi, kejadian batuk kering dan faktor-faktor yang memengaruhi kejadian batuk kering tersebut.<sup>4</sup> Deteksi dan pengobatan dini pada hipertensi diketahui dapat menurunkan mortalitas terkait dengan serangan jantung, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal.<sup>1</sup> Monitoring reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) penting untuk dilakukan terutama pada penyakit kronis seperti hipertensi yang memerlukan terapi jangka panjang.<sup>7</sup>

Pasien dengan gagal jantung, tidak merokok, berjenis kelamin wanita, berasal dari etnik Asia ataupun Kulit Hitam dilaporkan memiliki peningkatan risiko kejadian batuk kering akibat ACEi.<sup>6</sup> Suatu meta-analisis menyebutkan bahwa metabolisme bradikinin dapat dipengaruhi oleh umur.<sup>8</sup> Penelitian hubungan polimorfisme gen ACE I/D dengan hipertensi di Indonesia dilakukan oleh Aziz dkk pada tahun 2010 di daerah Yogyakarta menyimpulkan bahwa dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait hubungan polimorfisme gen ACE dengan respon pasien hipertensi terhadap obat antihipertensi ACEi di Indonesia.<sup>9</sup> Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Cengkareng dan RSUD Tarakan merupakan RSUD di wilayah DKI Jakarta. Sebagai ibukota negara, Jakarta menjadi area pembauran budaya para pendatang dari berbagai kelompok suku bangsa, sehingga diharapkan mampu mencakup berbagai macam kelompok suku bangsa di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menilai risiko penggunaan obat golongan ACEi dengan kaptopril sebagai standar dibandingkan lisinopril dan ramipril terhadap kejadian batuk kering pada pasien hipertensi di RSUD Cengkareng Jakarta Barat dan RSUD Tarakan Jakarta Pusat.

## METODE

Desain penelitian ini adalah kohort prospektif. Subjek penelitian ini adalah populasi yang mendapatkan terapi ACEi serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek di *follow up* 1 kali dalam 1 minggu selama 1 bulan. *Follow up* dilakukan dengan cara wawancara terstruktur. Data kejadian batuk kering yang didapatkan dievaluasi menggunakan Skala Naranjo dan hasilnya dianalisis secara statistika.

Penelitian dilakukan di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan pada bulan Januari sampai Juli 2014. Teknik pengambilan subjek yang dilakukan adalah *consecutive sampling*. Penelitian ini menilai risiko variabel bebas (*independent*) yaitu penggunaan obat golongan ACEi terhadap variabel terikat (*dependent*) yaitu kejadian batuk kering dan variabel perancu meliputi usia, jenis kelamin, suku bangsa, IMT, komorbiditas, dosis obat dan lama penggunaan.

Penelitian telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan serta. Surat keterangan lolos kaji etik (*ethical approval*) Nomor 176/H2.F1/ETIK/2014 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI RSCM) sebagai salah satu persyaratan sebelum dilakukan penelitian di RSUD Tarakan. Pengumpulan data akhir dilakukan menggunakan kuesioner yang sama dengan pengumpulan data awal. Analisis data terdiri dari analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan distribusi frekuensi karakteristik pasien. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Chi Square*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian didapatkan sejumlah 174 subjek pasien, sebanyak 24 pasien tereksklusi dalam masa *follow up*. Berdasarkan pemilihan secara *random*,

didapatkan jumlah kedua kelompok masing-masing sebanyak 54 subjek.

### Karakteristik Pasien yang Menggunakan ACEi

Berdasarkan jenis kelamin, pasien yang mendapatkan terapi *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACEi) terdiri dari 49,07% pasien wanita dan 50,93% pasien pria. Penurunan elastisitas pembuluh darah arteri terjadi baik pada pria maupun wanita. Penurunan elastisitas pembuluh darah arteri pada wanita ditekan oleh kondisi hormonal selama masa reproduktif. Dalam masa menjelang *menopause* terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah arteri yang kemudian berkontribusi pada kejadian hipertensi sistolik dan gagal jantung.<sup>10</sup>

Kisaran usia pasien yang menjadi subjek penelitian antara 24 – 81 tahun yang terdiri dari 50 (46,30%) pasien lansia dan 58 (53,70%) pasien bukan lansia. Penggolongan kategori berdasarkan Undang-Undang Republik Indonesia Tahun 1998 No.30 Tentang Kesejahteraan Lansia yaitu yang termasuk dalam kelompok lansia adalah pasien berumur  $\geq 60$  tahun. Prevalensi hipertensi dipengaruhi secara kuat oleh faktor usia. Peningkatan tekanan darah diastolik terjadi pada penduduk berusia  $< 50$  tahun, sedangkan seiring pertambahan usia cenderung terjadi peningkatan tekanan darah sistolik akibat kondisi pembuluh darah arteri yang kurang elastis.<sup>11</sup>

Berdasarkan karakteristik suku bangsa pasien, suku bangsa terbanyak pada penelitian ini adalah Betawi (31,48%) dan Jawa (26,85%) karena penelitian dilakukan di daerah Jakarta dengan mayoritas penduduk bersuku bangsa Betawi. Pengelompokan suku bangsa pada penelitian ini didasarkan atas suku bangsa orang tua (ayah dan ibu) pasien. Kelompok suku bangsa "Lain-lain" terdiri dari kelompok etnis Tionghoa, suku bangsa Padang, Bugis, Aceh, Bima, Kupang, dan Campuran.

Berdasarkan IMT, didapatkan 34,26% pasien kategori *obese* dan 65,74% bukan *obese*. Kriteria yang digunakan pada penelitian ini adalah kriteria untuk populasi Asia. Kriteria IMT untuk populasi Asia terdiri dari 4 kategori, yaitu *underweight* dengan nilai  $< 18 \text{ kg/m}^2$ , normal dengan nilai  $18-22,9 \text{ kg/m}^2$ , *overweight* dengan nilai  $23 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ , dan *obese* dengan nilai  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ .<sup>12</sup>

Data penelitian menunjukkan bahwa 92,59% pasien memiliki komorbiditas dan 7,41% pasien tidak memiliki komorbiditas (tanpa penyakit penyerta). Penyakit penyerta yang sering ditemui pada subjek penelitian yaitu *chronic heart failure* (CHF), diabetes melitus (DM) tipe 2, stroke, *chronic kidney disease* (CKD), dan *hypertension heart disease* (HHD). Hipertensi berkontribusi pada penyakit gagal jantung, miokardial iskemik, stroke, retinopati, gagal ginjal, dan berbagai penyakit lainnya.<sup>13</sup>

Berdasarkan dosis pemakaian ACEi, didapatkan sebesar 54,63% pasien mendapatkan terapi ACEi dosis rendah dan 45,37% dosis tinggi. Dosis rendah kaptopril, lisinopril dan ramipril ditentukan berdasarkan dosis minimum harian yang digunakan pada pasien hipertensi. Dosis rendah kaptopril yaitu  $< 50 \text{ mg/hari}$ , sedangkan untuk dosis tinggi  $\geq 50 \text{ mg/hari}$ . Dosis rendah lisinopril dan ramipril yaitu  $\leq 5 \text{ mg}$ , sedangkan untuk dosis tinggi  $> 5 \text{ mg}$ .<sup>13,14</sup> Dosis yang digunakan bervariasi pada setiap ACEi yang digunakan. Pemberian dosis ACEi selain bergantung pada jenis ACEi yang digunakan, juga bergantung pada jenis penyakit penyerta dan adanya terapi kombinasi dengan obat lain.

Persentase terbesar lama penggunaan ACEi pada penelitian ini adalah kelompok  $\leq 1$  bulan (64,81%). Lama penggunaan subjek penelitian dibatasi sampai dengan  $\leq 3$  bulan karena batuk diketahui dapat timbul dalam waktu beberapa jam sampai beberapa bulan setelah pemakaian ACEi.<sup>15</sup> Pembatasan lama penggunaan sebagai kriteria inklusi ditujukan pula untuk

mengurangi bias pada wawancara terstruktur. Penggunaan kaptopril sebagai agen ACEi yang pertama kali ditemukan telah mengalami penurunan. Durasi penggunaan kaptopril yang lebih pendek dibanding obat golongan ACEi lainnya mengakibatkan frekuensi penggunaannya berkisar antara 2 – 3 kali/hari, sedangkan lisinopril dan ramipril dapat digunakan dalam dosis tunggal karena memiliki durasi panjang yaitu 24 jam. Terdapat beberapa efek samping kaptopril yang berbeda dengan ramipril dan lisinopril. Penggunaan kaptopril pada dosis tinggi dapat mengakibatkan hilangnya rasa, neutropenia, proteinuria, lesi oral, dan *scalded mouth syndrome*.<sup>13</sup> Kaptopril merupakan agen ACEi pertama, tersedia dalam bentuk generik dan memiliki harga yang relatif lebih murah dibandingkan lainnya, sehingga pemberian kaptopril masih memiliki persentase yang besar pada awal penggunaan atau penggunaan  $\leq 1$  bulan.

#### **Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD)**

Uji validitas dan reliabilitas dilakukan kepada 30 subjek yang menggunakan ACEi, baik dengan keluhan batuk maupun tanpa keluhan batuk. Berdasarkan uji validitas, didapatkan nilai *Pearson Correlation*  $> r$  tabel (0,361) dan *Cronbach's Alpha* 0,910 atau  $> 0,6$  sehingga butir pertanyaan-pertanyaan dikatakan valid dan reliabel.

Berdasarkan analisis kejadian batuk kering terhadap 32 pasien dengan Skala Naranjo, didapatkan 34,37% kategori kemungkinan ROTD, 62,50% kategori kemungkinan besar ROTD dan 3,13% kategori pasti ROTD. Skor minimal yang diterima sebagai kejadian batuk kering pada penelitian ini adalah 5-8 yang termasuk dalam kategori kemungkinan besar ROTD, sehingga diketahui terdapat 21 (19,44%) kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi. Distribusi kejadian batuk kering berdasarkan skala Naranjo dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1. Distribusi analisis kejadian batuk kering berdasarkan Skala Naranjo pada pasien yang menggunakan ACEi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan tahun 2014**

Skala Naranjo	Kelompok ACEi		Jumlah dan Persentase
	Kaptopril	Bukan Kaptopril	
Skor 0 : Bukan ROTD ( <i>Doubtful ADR</i> )	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Skor 1-4 : Kemungkinan ROTD ( <i>Possible ADR</i> )	4 (36,36%)	7 (63,64%)	11 (34,37%)
Skor 5-8 : Kemungkinan besar ROTD ( <i>Probable ADR</i> )	12 (60%)	8 (40%)	20 (62,5%)
Skor $\geq$ 9 : Pasti ROTD ( <i>Definite ADR</i> )	1 (100%)	0 (0%)	1 (3,13%)
Total	17 (53,12%)	15 (46,88%)	32 (100%)

**Karakteristik Pasien Menggunakan ACEi dan Kejadian Batuk Kering**

Hubungan antara karakteristik pasien dan kejadian batuk kering secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan data penelitian, didapatkan subjek masing-

masing kelompok yaitu 54 (50%) pasien pada kelompok kaptopril, 31 (28,70%) pasien pada kelompok lisinopril dan 23 (21,30%) pasien pada kelompok ramipril. Persentase kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi lebih besar pada wanita yaitu 12 dari 53 (22,64%) pasien.

**Tabel 2. Hubungan antara variabel perancu dan kejadian batuk kering pada pasien yang menggunakan ACEi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan Jakarta tahun 2014**

Variabel	Jenis	(% )	Batuk Kering		Tidak Batuk		P
			Jumlah Subjek	(% )	Jumlah Subjek	(% )	
Jenis Kelamin	Pria	50,93	9	42,86	46	52,87	0,410
	Wanita	49,07	12	57,14	41	47,13	
Usia	Lansia	46,30	11	52,38	48	55,17	0,533
	Bukan Lansia	53,70	10	47,62	39	44,83	
Suku bangsa	Betawi	31,48	6	28,57	28	32,18	0,858
	Sunda	9,26	2	9,52	8	9,20	
	Jawa	26,85	7	33,33	22	25,29	
	Batak	11,11	3	14,29	9	10,34	
	Lain-Lain	21,30	3	14,29	20	22,99	
BMI	<i>Obese</i>	34,26	11	52,38	26	29,89	0,051
	Bukan <i>Obese</i>	65,74	10	47,62	61	70,11	
Komorbiditas	Ada	92,59	18	85,71	82	94,25	0,184
	Tidak Ada	7,41	3	14,29	5	5,75	
Dosis	Rendah	54,63	11	52,38	48	55,17	0,818
	Tinggi	45,37	10	47,62	39	44,83	
Lama Penggunaan	$\leq$ 1 bulan	64,81	17	80,96	53	60,92	0,084
	$>$ 1 bulan	35,19	4	19,04	34	39,08	
Total		100	21	100	87	100	

Berdasarkan teori, umumnya wanita memiliki risiko lebih besar untuk mengalami reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) dibanding pria. Risiko tersebut dikaitkan dengan perbedaan farmakokinetika, imunologi dan faktor hormonal.<sup>16</sup> Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,410 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dan kejadian batuk kering.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Salami dan Katibi pada 168 pasien hipertensi yang mendapatkan ACEi menunjukkan kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi tidak berbeda secara bermakna antara pria (9,5%) dan wanita (10,85%).<sup>17</sup> *Review* yang dilakukan oleh Omboni dan Borghi terhadap data pada studi *open-label postmarketing* dan *double-blind randomized* terkait penggunaan zofenopril menunjukkan bahwa kejadian batuk kering lebih signifikan pada wanita (3,8%) dibanding pria (1,3%). Studi *cross sectional* yang dilakukan oleh Azimi-vaghar dan Javadirad terhadap 877 pasien yang menggunakan kaptopril menunjukkan hasil serupa dengan Omboni dan Borghi.<sup>18</sup> Penelitian tersebut menunjukkan bahwa batuk lebih sering terjadi pada wanita (18,3%) dibanding pria (12,44%) dan secara signifikan pada wanita dalam kelompok umur < 46 tahun.

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi terjadi pada 11 dari 50 (22%) pasien lansia. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,533 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dan kejadian batuk kering. Studi *cross sectional* yang dilakukan oleh Azimivaghar dan Javadirad menunjukkan bahwa insiden batuk akibat kaptopril mengalami penurunan seiring pertambahan usia.<sup>19</sup> Meta-analisis yang dilakukan oleh Li et al. terkait hubungan polimorfisme ACE I/D dengan kejadian batuk kering akibat ACEi, menunjukkan hasil bahwa hubungan polimorfisme ACE I/D dan

kejadian batuk kering akibat ACEi lebih signifikan terjadi pada subyek > 60 tahun.<sup>8</sup> Hasil pada penelitian ini menunjukkan hasil serupa pada penelitian yang dilakukan oleh Salami dan Katibi, yaitu kejadian batuk kering akibat ACEi tidak berhubungan dengan faktor usia.<sup>17</sup>

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi terjadi pada semua kategori suku bangsa. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,858 atau tidak terdapat hubungan bermakna antara suku bangsa dan kejadian batuk kering. Populasi Asia ataupun Kulit Hitam dilaporkan memiliki peningkatan risiko kejadian batuk kering akibat ACEi. Terdapat penelitian yang menyebutkan insiden batuk kering pada pasien berkulit putih (Eropa) adalah 5 – 10%, sedangkan pada populasi Cina insiden batuk kering sampai dengan 50%.<sup>6,20</sup> Meta-analisis yang dilakukan oleh Nishio, Kashiki, Tachibana, dan Kobayasi menunjukkan polimorfisme ACE I/D dan reseptor bradikinin B2 berhubungan dengan kejadian batuk kering akibat ACEi di wilayah Asia Tenggara.<sup>21</sup>

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi didominasi pada pasien dengan IMT *obese* yaitu 11 dari 37 (29,73%) pasien. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,051 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan bermakna antara IMT dan kejadian batuk kering. Penelitian yang dilakukan oleh Adams et.al menyebutkan bahwa obesitas secara signifikan berkaitan dengan batuk kering. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa batuk kronis yang disertai dengan gangguan kualitas hidup dan kesehatan mental, perlu ditambahkan sebagai morbiditas pada populasi *obese*.<sup>22</sup>

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi didominasi oleh kelompok dengan komorbiditas yaitu 18 dari 100 pasien (18%). Hasil uji mutlak Fisher menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,184 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan

bermakna antara komorbiditas dan kejadian batuk kering. Pasien dengan gagal jantung memiliki risiko batuk sebagai akibat kongesti paru. Manifestasi kongesti pada gagal jantung yaitu orthopnea, *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND) dan batuk nokturnal.<sup>23</sup> Pasien gagal jantung yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien tanpa keluhan sesak dan tanpa batasan aktivitas. Berdasarkan *New York Heart Association Classification of Chronic Heart Failure*, pasien tersebut termasuk dalam gagal jantung kelas I. Hal tersebut dilakukan untuk menghindari pengaruh kongesti paru pada pasien gagal jantung terhadap kejadian batuk kering akibat ACEi.

Batuk yang diinduksi oleh gastroesophageal reflux disease (GERD) merupakan salah satu penyebab batuk kronis dengan tingkat kejadian 5-41% dengan menstimulasi refleksi batuk *esophageal-bronchial*.<sup>24</sup> Pasien dengan GERD telah dieksklusi sejak awal pengambilan data, sedangkan untuk pasien gastritis (inflamasi mukosa lambung) dengan keluhan perih di perut tetap diambil sebagai subjek dalam penelitian ini. Pasien dengan diagnosa yang berhubungan dengan gejala batuk seperti tuberkulosis, rhinitis, sinusitis, asma, alergi, dan penyakit pernapasan lainnya telah dieksklusi dari awal karena dapat mengganggu analisis kejadian batuk kering akibat ACEi.

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi terjadi pada 10 dari 49 pasien (20,41%) kelompok dosis tinggi. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,818 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan bermakna antara dosis dan kejadian batuk kering. Berdasarkan teori, kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi tidak bergantung dosis. Terdapat pula beberapa penelitian melaporkan adanya perbaikan dengan penurunan dosis.<sup>6</sup> Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi terjadi pada 17 dari 70 pasien (24,28%) kelompok lama penggunaan  $\leq 1$  bulan. Hasil uji *Chi Square*

menunjukkan nilai signifikansi (*2-sided*) sebesar 0,084 sehingga dapat diketahui tidak terdapat hubungan bermakna antara lama penggunaan dan kejadian batuk kering. Interval waktu mulai dari terapi hingga munculnya batuk kering sangat bervariasi. Umumnya, batuk timbul dalam tahun pertama penggunaan, khususnya dalam 6 minggu pertama.<sup>25</sup> Onset timbulnya batuk sejak pemakaian ACEi pada penelitian ini adalah 1 sampai 28 hari. Studi *cross sectional* yang dilakukan oleh Azimivaghar dan Javadirad. menunjukkan bahwa batuk yang diinduksi akibat pemakaian kaptopril timbul dalam 1 minggu setelah penggunaan.<sup>19</sup> Sebanyak 19 pasien pada penelitian ini mengalami batuk kering dalam waktu  $< 1$  minggu sejak pemakaian ACEi.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Al-Youzbaki dan Mahmood terkait prevalensi batuk kering pada kaptopril, yaitu bahwa batuk tidak berhubungan dengan jenis kelamin, usia, dosis, dan lama penggunaan.<sup>26</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Woo dan Nicholls juga menyebutkan bahwa kejadian batuk kering akibat kaptopril tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin, diagnosa, dosis obat dan status merokok pasien pada populasi Cina.<sup>27</sup>

### **Risiko Penggunaan ACEi Terhadap Kejadian Batuk Kering**

Berdasarkan sifat farmakokinetik ACEi, terdapat 3 kelas ACEi. Kelas I adalah kaptopril yang merupakan komponen aktif. Kategori berikutnya terdiri dari *prodrug*, misalnya enalapril yang merupakan *prototype* yang akan aktif bila diubah menjadi *diacid* melalui metabolisme oleh hati.<sup>28</sup> Kategori terakhir merupakan kelas tersendiri yaitu lisinopril yang bersifat larut air dan tidak dimetabolisme, serta diekskresi dalam kondisi tidak berubah oleh ginjal. Batuk yang diinduksi oleh penggunaan ACEi diakibatkan adanya peningkatan sensitivitas batuk, pembentukan bradikinin dan prostaglandin.<sup>13</sup>

Persentase kejadian batuk kering dalam kelompok ACEi yaitu 13 dari 54 pasien (24,07%) pada kelompok kaptopril, 6 dari 31 pasien (19,35%) pada kelompok lisinopril dan 2 dari 23 pasien (8,69%) pada kelompok ramipril. Distribusi kejadian batuk kering berdasarkan jenis ACEi secara ringkas dapat dilihat pada Tabel 3 di bawah ini.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sani, Tata, Abdulganiyu, Jamilu, dan Tom, ACEi merupakan golongan antihipertensi dengan persentase penghentian terapi yang paling tinggi yaitu 12%, disusul dengan CCB 8,9%, *adrenergic a-receptor blocker* 6,2%, *beta*

*blocker* 5,5%, dan diuretik 3,3%. Alasan utama terkait penghentian terapi ACEi adalah batuk.<sup>29</sup> Penghentian dan penggantian ACEi menjadi golongan *angiotensin receptor blocker* (ARB) seperti losartan, valsartan, irbesartan dan candesartan atau *calcium channel blocker* (CCB) seperti amlodipin dilakukan pada 11 dari 21 pasien yang mengalami batuk kering. Berdasarkan hasil *follow up*, batuk diketahui berangsur membaik dan hilang dalam waktu < 1 minggu setelah agen ACEi dihentikan pada 11 pasien tersebut, sedangkan pada 10 pasien lainnya gejala batuk kering masih dialami sampai dengan akhir masa *follow up*.

**Tabel 3. Kejadian batuk kering pada kelompok kaptopril dan bukan kaptopril pada pasien yang menggunakan ACEi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan tahun 2014**

		Kejadian Batuk		Total	P
		Terjadi	Tidak Terjadi		
Jenis ACEi	Bukan Kaptopril	8 14.8%	46 85.2%	54 100.0%	0,224
	Kaptopril	13 24.1%	41 75.9%	54 100.0%	
Total		21 19.4%	87 80.6%	108 100.0%	

Uji *Chi Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara jenis ACEi dan kejadian batuk kering. Hasil uji *Chi Square* menunjukkan nilai sebesar 0,224 atau  $p > 0,05$  sehingga dapat diketahui bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara penggunaan ACEi pada kelompok kaptopril, lisinopril dan ramipril terhadap kejadian batuk kering. Penelitian yang dilakukan oleh Sani, Tata, Abdulganiyu, Jamilu dan Tom, menunjukkan persentase kejadian batuk tertinggi adalah kaptopril 47,7%, lisinopril 38,6%, dan ramipril 2,3% dengan total subjek penelitian sejumlah 88.<sup>29</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Amir, Khan dan Tahir melibatkan sebanyak 500 pasien dengan penggunaan kaptopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril, imidapril, dan quinapril dengan hasil kejadian batuk kering sebesar 6,8%

pada penggunaan kaptopril, enalapril 17,3%, fosinopril 14,7%, imidapril, perindopril dan quinapril sebesar 14,3%, lisinopril 12,5% dan ramipril 8,3%. Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan pula bahwa kejadian batuk kering timbul pada semua obat golongan ACEi.<sup>4</sup> Hasil penelitian ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Salami dan Katibi, yaitu risiko kejadian batuk kering tidak berhubungan bermakna dengan jenis ACEi yang digunakan.<sup>17</sup>

Terdapat variasi kejadian batuk kering pada agen ACEi yang berbeda. Kejadian batuk kering pada ACEi generasi baru ditemukan memiliki risiko yang lebih rendah pada beberapa penelitian. Obat dalam golongan ACEi memiliki perbedaan dalam hal lipofilisitas, *tissue-binding* ACE, durasi aksi, waktu paruh, dan



selektivitas terhadap *bradykinin site*.<sup>30</sup> Zofenopril merupakan ACEi generasi ketiga yang memiliki sifat lipofilisitas tinggi (5 kali dibanding kaptopril). Berdasarkan beberapa studi, zofenopril memiliki risiko kejadian batuk kering yang lebih rendah. Terdapat kemungkinan bahwa lipofilisitas zofenopril berhubungan dengan rendahnya risiko batuk yang ditimbulkan, namun belum terdapat evaluasi sistematis terhadap hal tersebut.<sup>18</sup> Penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Mutolo, Cinelli, Bongiani, Evangelista, dan Pantaleo menunjukkan bahwa potensi kejadian batuk kering akibat zofenopril sama dengan lisinopril dan lebih rendah dibandingkan lisinopril dan ramipril.<sup>31</sup>

### KESIMPULAN

Kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi terjadi pada 19,44% subjek penelitian. Persentase terbesar karakteristik pasien yang mendapatkan ACEi di RSUD Cengkareng Jakarta Barat dan RSUD Tarakan Jakarta Pusat adalah kelompok pria, bukan lansia, suku bangsa Betawi, bukan *obese*, dengan komorbiditas, dosis rendah, dan lama penggunaan  $\leq 1$  bulan. Tidak ada hubungan bermakna antara variabel perancu (umur, jenis kelamin, suku bangsa, komorbiditas, BMI, dosis obat, lama penggunaan obat) dan kejadian batuk kering akibat penggunaan ACEi. Risiko penggunaan obat golongan ACEi kaptopril terhadap kejadian batuk kering dibanding dengan lisinopril dan ramipril tidak berbeda bermakna.

### SARAN

Pengambilan subjek kelompok kaptopril dapat dilakukan di puskesmas untuk mendapatkan jumlah subjek yang lebih besar sehingga didapatkan subjek yang bervariasi dan mampu mewakili populasi penelitian. Perlu dilakukan pula pengkajian terhadap polimorfisme gen ACE untuk mengevaluasi secara langsung

hubungan antara polimorfisme gen ACE dengan kejadian batuk kering akibat ACEi.

### DAFTAR RUJUKAN

1. WHO. A Global Brief On Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis. Switzerland: WHO; 2013:9-15.
2. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. MKI. 2009;59(12):580-7
3. Kemenkes RI. Penyakit Tidak Menular. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Semester II 2012. ISSN 2088-270X.
4. Amir M, Khan B, Tahir M. Incidence of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induce Cough. Professional Med J. 2005;12(4):435-9.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Himmelfarb CD, Handler J, et al. Evidence-Based Guideline For The Management of High Blood Pressure in Adults: Report From The Panel Members Appointed To The Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2013.
6. Zamora SG, Parodi R. Cough and Angioedema in Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Are They Always Attributable to Medication? Argent Cardiol. 2011;79:157-63.
7. Prasad BG, Kumar VR, Ram VR, Mohanta GP, Manna PK. A Study of Adverse Drug Reactions Due To Antihypertensive Drugs in a Tertiary Care Teaching Hospital. IJPLS. 2011; 2(5):767-72.
8. Li FY, Zhu M, Liu F, Xiao CS, Bian YF, Li H, et.al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/Deletion Polymorphism and ACE Inhibitor-Related Cough: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2012; 7(6):373-96.
9. Aziza L, Sja'bani M, Haryana SM, Soesatyo M, Sadewam AH. Hubungan Polimorfisme Gen Angiotensin-Converting Enzyme Inseti/Delesi dengan Hipertensi pada Penduduk Mlati, Sleman, Yogyakarta, Indonesia. MKI. 2010; 60(4):156-62.
10. Rossi P, Francès Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender Differences in Artery Wall Biomechanical Properties

- Throughout Life. *J Hypertens*. 2011;29:1023-33.
11. NHS. Hypertension. Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011;5.
  12. Low S, Chin MC, Ma S, Heng DM, Deurenberg Y. Rationale for Redefining Obesity in Asians. *AAMS*. 2009;38:66-74.
  13. Opie LH, Pfeffer MA. Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme, Angiotensin II Receptor, Aldosterone, and Renin. *Drugs For The Heart* 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders; 2009.
  14. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook* 20th Edition. Amerika Utara: Lexi-Comp; 2011.
  15. Dicipinigitis PV. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Induced Cough: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129:169-73.
  16. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics* 4<sup>th</sup> Edition; 2007.
  17. Salami AK, Katibi IK. Angiotensin Converting Enzyme- Inhibitors Associated Cough: A Prospective Evaluation in Hypertensives. *Annals Afrimed*. 2005;4(3):118-21.
  18. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and Incidence of Cough: A Review of Published and Unpublished Data. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:459-71.
  19. Azimivaghar J, Javadirad E. Incidence of Captopril-Induced Cough in Newly Diagnosed Hypertensive Patients: Incidence in an Outpatient Medical Clinic Population in Iran in 2011-2012. *JCTM*. 2014;2(3):193-97.
  20. Singh H, Marrs JC. Heart Failure. Koda-Kimble & Young Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs Tenth Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
  21. Nishio K, Kashiki S, Tachibana H, Kobayashi Y. Angiotensin-Converting Enzyme and Bradykinin Gene Polymorphisms and Cough: A Meta-Analysis. *WJC*. 2011;3(10):329-36.
  22. Adams RJ, Appleton SL, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE. Association of Physical and Mental Health Problems With Chronic Cough in a Representative Population Cohort. *Cough*. 2009;5(10):1-9.
  23. Chatterjee NA, Fifer MA. Heart Failure. Pathophysiology of Heart Disease 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011.
  24. Irwin RS. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129:80-94.
  25. Tumanan-Mendoza BA, Dans AL, Villacin LL, Mendoza VL, Rellama-Black S, Bartolome M, et al. Dechallenge and Rechallenge Method Showed Different Incidences of Cough Among Four ACE-Is. *J Clin Epidemiol*. 2007;60:547-53.
  26. Al-Youzbaki WB, Mahmood IH. Prevalence of Captopril Induced Cough in Mosul Hypertensive. *Iraqi J Comm Med*. 2006;2:225-7.
  27. Woo KS, Nicholls MG. High Prevalence of Persistent Cough With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Chinese. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:141-4.
  28. Rajeev K, Ramji S, Khemraj B, Ram KR, Arun K, Atul B. Modern Development in ACE inhibitors. *DPL*. 2010;2(3),388-419.
  29. Sani Y, Tata F, Abdulganiyu G, Jamilu M, Tom MG. Evaluation of The Relative Incidence of Adverse Effects Leading to Treatment Discontinuation of Recommended Antihypertensive Drugs. *IRJP*. 2013;4(6),58-61.
  30. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not All Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Are Equal: Focus on Ramipril and Perindopril. *PMJ*. 2013; 125:1941-9260:1-15.
  31. Mutolo D, Cinelli E, Bongianni F, Evangelista S, Pantaleo T. Comparison Between The Effect of Lisinopril and Losartan on The Cough Reflex in Anesthetized and Awake Rabbits. *JPP*. 2013;64(2):201-10.