

Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi

Anggoro Wicaksono¹, Yanferty Idda Listyana², Alfira Anggita Mutiara Kesuma³,
Hanun Nada Nisrina Fauziah⁴

^{1,2,3,4} Program Studi Sarjana Farmasi STIKES Muhammadiyah Wonosobo
e-mail: anggoro.wicaksono17@gmail.com

Abstrak

Batuk kering adalah salah satu efek samping yang umum terjadi pada pasien yang mengonsumsi obat antihipertensi golongan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I). Artikel review ini menyajikan bukti terkini tentang terjadinya efek samping dan mekanisme batuk kering yang terkait dengan penggunaan ACE-I. Batuk kering diperkirakan berasal dari berbagai mekanisme. Bradikinin adalah hipotesis yang paling sering diajukan. Strategi pengobatan yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan penggantian obat menjadi golongan ARB. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui resiko batuk kering pada pasien hipertensi setelah penggunaan ACE-I. Penelitian ini menggunakan metode *review* melalui database jurnal dengan kasus tentang Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor dapat menginduksi terjadinya batuk kering. Penelitian dalam berbagai jurnal menyatakan bahwa penggunaan captopril dari golongan ACE-I dapat menyebabkan batuk kering karena obat golongan ACE-I menyebabkan bradikinin menjadi metabolit aktif dan terjadi penumpukan bradikinin. Selain itu, efek samping tersebut banyak terjadi pada wanita yang telah menopause, usia diatas 45 tahun dan pasien yang mengalami hipersensitivitas bronkus, serta riwayat asma juga memiliki resiko efek samping captopril. Efek samping tersebut mengakibatkan penggunaan captopril dapat digantikan dengan penggunaan golongan ARB. Berdasarkan hasil analisis yang dikumpulkan dari 20 jurnal, dapat dinyatakan bahwa captopril memiliki efek samping dengan persentase tertinggi pada batuk kering karena adanya peningkatan kadar bradikinin. Sehingga penggunaan obat antihipertensi golongan ACE-I dapat dihentikan dan digantikan dengan obat golongan ARB.

Kata kunci: ACE-I, Captopril, Efek Samping, Batuk Kering

Abstract

Dry cough is one of the common side effects in patients taking antihypertensive drugs from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) class. This review article presents current evidence on the occurrence of side effects and mechanisms of dry cough associated with ACE-I use. Dry cough is thought to originate from a variety of mechanisms. Bradykinin is the most frequently proposed hypothesis. The treatment strategy that can be done is to change the drug to the ARB class. This study was conducted to determine the risk of dry cough in hypertensive patients after the use of ACE-I. This study uses a review method through a journal database with cases of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors being able to induce dry cough. Research in various journals states that the use of captopril from the ACE-I group can cause a dry cough because the ACE-I class of drugs causes bradykinin to become an active metabolite and there is a buildup of bradykinin. In addition, these side effects are common in postmenopausal women, aged over 45 years and patients with bronchial hypersensitivity, and a history of asthma also have a risk of side effects of captopril. These side effects resulted in the use of captopril can be replaced with the use of ARB groups. Based on the results of the analysis collected from 20 journals, it can be stated that captopril has side effects with the highest percentage of dry cough due to an increase in bradykinin levels. So that the use of ACE-I antihypertensive drugs can be stopped and replaced with ARB drugs.

Keywords: ACE-I, Captopril, Side Effects, Dry Cough

PENDAHULUAN

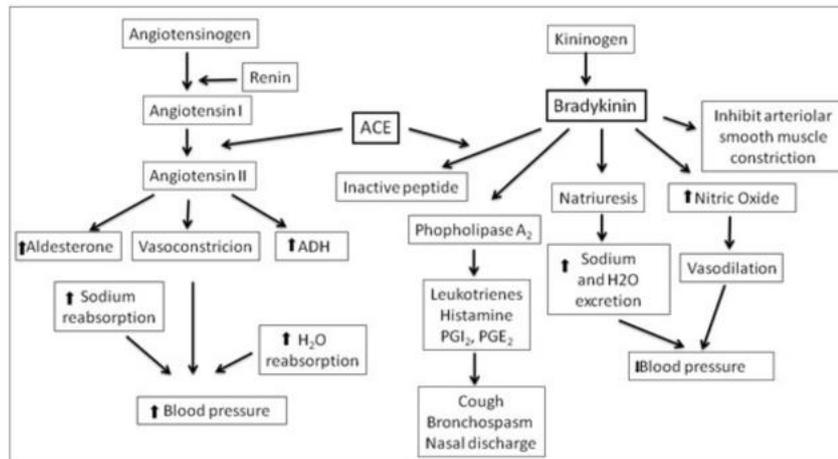
Hipertensi adalah suatu keadaan ketika tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis. Hal tersebut dapat terjadi karena jantung bekerja lebih keras memompa darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh. Penyakit ini dapat mengganggu fungsi organ-organ lain, terutama organ-organ vital seperti jantung dan ginjal. Di Indonesia prevalensi hipertensi penduduk umur >18 tahun adalah 34,11% (berdasarkan pengukuran). Sebanyak 10 provinsi di Indonesia mempunyai prevalensi di atas prevalensi nasional yaitu Kalimantan Selatan (44,13%) diikuti Jawa Barat (39,60%); Kalimantan Timur (39,30%); Jawa Tengah (37,57%) dan Jawa Timur (36,32%) (Badan Litbang Kesehatan, 2018).

Mekanisme Kerja Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)

Terapi farmakologis hipertensi diawali dengan pemakaian obat tunggal karena monoterapi mampu menurunkan TD sistolik sekitar 7-13 mmHg dan diastolik sekitar 4-8 mmHg. Jika target TD tidak tercapai dalam waktu satu bulan pengobatan, maka dapat dilakukan peningkatan dosis obat awal atau penambahan golongan obat lain yang berasal dari terapi lini pertama dan kedua dengan meminimalkan efek samping interaksi obat (Polopadang *et al.*, 2021).

Captopril adalah salah satu obat antihipertensi dari golongan ACE-I yang sering digunakan sebagai pengobatan lini pertama. Hipertensi adalah sebuah kenaikan tekanan darah karena terjadinya penyempitan oleh pembuluh darah, sehingga dalam pengobatannya dapat menggunakan golongan ACE-I (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) (Yang *et al.*, 2019). Obat golongan ini bekerja dengan menghambat angiotensin 1 menjadi angiotensin 2. Sistem RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone) merupakan sistem yang mengatur keseimbangan antara garam dan air dan merupakan salah satu pengatur tekanan darah terpenting dalam tubuh. Prekursor angiotensin adalah angiotensinogen yang disekresi oleh hati, yang akan diubah menjadi angiotensin 1 oleh Renin yang diproduksi oleh ginjal. Ginjal memproduksi renin sebagai respon penurunan tekanan darah yaitu <90 mmHg sistolik di glomerulus atau penurunan pengantaran ion natrium dan ion klorida ke makula densa. Saat terjadi penurunan konsentrasi natrium klorida dideteksi oleh makula densa, sekresi renin oleh sel-sel jukstaglomerulus ginjal akan ditingkatkan (Yilmaz, 2019).

Angiotensin 1 diubah menjadi angiotensin 2 oleh enzim pengubah angiotensin (Angiotensin converting enzyme) sejenis enzim yang banyak ditemukan pada pembuluh kapiler paru. Pada saat terbentuk angiotensin 2, efek pertama dan terpenting angiotensin 2 menyebabkan penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) yang mengarah langsung ke peningkatan tekanan darah. Di ginjal angiotensin 2 berikatan dengan reseptor AT1, yang menyebabkan retensi air dan ion natrium meningkat, sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah. Efek angiotensin 2 pada korteks adrenal adalah menstimulasi pelepasan hormon aldosteron. Di tubulus ginjal, aldosteron menyebabkan reabsorpsi kembali natrium dan air dari air ke darah yang menyebabkan peningkatan kandungan garam dalam darah dan volume darah. Hal ini memicu pula peningkatan tekanan darah. Efek angiotensin 2 pada kelenjar pituitari atau kelenjar hipofisis menyebabkan peningkatan pelepasan hormon antidiuretik atau ADH atau vasopresin. Hormon ini menyebabkan berkurangnya ekskresi air oleh ginjal sehingga meningkatkan juga retensi air. Semua efek ini secara keseluruhan menyebabkan peningkatan kadar garam dan air dalam tubuh, sehingga volume darah lebih besar dan menyebabkan tekanan darah lebih tinggi. Dengan menghambat enzim ACE, maka akan menghambat perubahan angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 beserta efek yang ditimbulkannya (Yilmaz, 2019).



Gambar 1 Mekanisme Kerja Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) (Yilmaz, 2019)

Efek Samping ACE-I

ACE-I memiliki beberapa efek samping yang tidak diinginkan. Efek samping seringkali spesifik untuk golongan obat dan tergantung pada mekanisme kerjanya. Karena alasan ini, efek samping ACE-I apapun juga dapat terjadi dengan penggunaan ACE-I lainnya. ACE-I dapat menyebabkan hipotensi. Hiperkalemia adalah efek samping umum lainnya. Insiden hiperkalemia pada pasien yang diobati dengan ACE-I adalah sekitar 3,3%. Batuk sekunder dan angioedema adalah reaksi idiosinkratik terhadap ACE-I, dan efek ini tidak bergantung pada dosis. Dalam kasus gejala infeksi saluran pernapasan atas dan batuk, serta pasien juga menggunakan obat ini, maka kemungkinan keparahan penyakit dapat meningkat. Selain efek samping karena mekanisme kerja ACE-I, efek samping spesifik dapat terjadi tergantung pada struktur molekul obat (Yilmaz, 2019).

ACE-I yang diresepkan pada pasien dapat mengembangkan batuk, yang biasanya dimulai dalam dua minggu pertama terapi. Jika ini terjadi, terapi harus dihentikan. Setelah agen dihentikan, batuk sembuh dalam waktu seminggu. Efek samping yang umum termasuk tekanan darah rendah, sakit kepala, dan penurunan laju filtrasi glomerulus (tes yang digunakan untuk memeriksa cara kerja ginjal). Efek samping serius dari penghambat ACE-I termasuk risiko angioedema (pembengkakan yang terjadi di bawah kulit yang mirip dengan gatal-gatal) dan kadar kalium yang tinggi. Jika pasien memiliki riwayat angioedema dengan satu ACE-I, terapi inhibitor ACE-I dengan inhibitor ACE-I yang sama atau inhibitor ACE-I yang berbeda tidak boleh digunakan untuk hipertensi. Terapi inhibitor ACE-I tidak boleh digunakan pada wanita hamil karena agen ini memiliki peningkatan risiko komplikasi janin (Olin and Pharm, 2018).

Gambaran Klinis Batuk yang Diinduksi ACE-I

Batuk yang diinduksi ACE-I hanya terjadi pada individu yang rentan memiliki reaksi hipersensitivitas terhadap suatu obat. Ini termasuk reaksi hipersensitivitas tipe B non imun dan merupakan salah satu efek samping ACE-I (Yilmaz, 2019). Hipersensitivitas tipe B memiliki manifestasi klinis yang tidak dapat diduga dan berbeda tiap individu. Gejala terjadi dalam satu hingga enam jam setelah minum obat atau beberapa jam hingga hari dengan gejala yang muncul bisa ringan (bersin) hingga berat (anafilaksis). Hipersensitivitas tipe B merupakan reaksi hipersensitivitas yang tidak dapat diprediksi dan tidak bergantung pada dosis. Reaksi hipersensitivitas ini menyebabkan timbulnya gejala atau tanda pada dosis yang bisa ditoleransi oleh orang normal. Sekitar 10%-15% dari keseluruhan ADRs merupakan reaksi tipe B (Inge, Tjok Istri and Saturti, 2016).

Batuk ini biasanya kering dengan rasa geli atau garukan di tenggorokan. Batuk yang diinduksi ACE-I dapat terjadi dalam beberapa jam setelah asupan pertama dosis atau bahkan berminggu-minggu atau berbulan-bulan kemudian. ACE-I mungkin peka terhadap

refleks batuk. Karena alasan ini, dapat meningkatkan keparahan batuk kronis karena penyebab lain. Batuk karena obat-obatan ini dapat berkurang dalam 1 hingga 4 minggu setelah penghentian, tetapi dalam beberapa kasus, ini bisa memakan waktu hingga 3 bulan (Yilmaz, 2019).

Mekanisme kerja ACE-I yang menginduksi batuk

Penggunaan obat golongan ACE-I seperti captopril memiliki efek samping obat antara lain batuk kering, hipotensi dan hiperkalemia. Namun, batuk kering merupakan efek samping obat yang paling umum terjadi pada pasien pengguna obat golongan ACE-I (ntari, Kurniawan and Maymuna (2018). Efek samping dari penggunaan ACE-I 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. Karawajczyk and Nordang (2016) menyatakan bahwa efek samping batuk ini disebabkan karena peningkatan kadar bradikinin dan substansi prostaglandin (Sukalo *et al.*, 2016). Gangguan pengecap juga sering terjadi pada penggunaan captopril, tetapi juga dapat terjadi pada golongan ACE inhibitor lain. Hal ini disebabkan karena gugus sulfhidril pada captopril yang tidak dimiliki ACE inhibitor lain (Matveev *et al.*, 2019). Hal tersebut terjadi karena adanya penumpukan bradikinin. ACE dibutuhkan untuk mengubah bradikinin menjadi metabolit inaktif. Maka penggunaan ACE inhibitor dapat menghambat perubahan ini. Sehingga terjadi penumpukan Bradikinin pada penggunaan jangka panjang. Penumpukan bradikinin menyebabkan sensitisasi, somatosensori di bronkus sehingga menyebabkan batuk (Pinto *et al.*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui resiko terjadinya batuk kering pada pasien hipertensi setelah penggunaan captopril.

METODOLOGI PENELITIAN

Dalam studi *review article* ini, penulis menggunakan 20 jurnal terkait kasus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor yang dapat menginduksi terjadinya batuk kering.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Untari, Kurniawan and Maymuna (2018) melakukan penelitian studi observasional (non eksperimental) yang menganalisis terjadinya batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan ACE-I. instrumen penelitian yang digunakan adalah kuesioner yang telah di Uji Validitas dan Reliabilitasnya menggunakan Program *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS). Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 47 orang dengan riwayat penyakit hipertensi dan mengkonsumsi obat antihipertensi golongan ACE-I. Hasil penelitian tersebut adalah sebanyak 34 responden atau 72,340% pasien hipertensi menggunakan captopril dan sebanyak 36 responden atau 87,80% mengalami batuk kering.

Santos-morano *et al* (2015) juga melakukan penelitian dengan responden yang mendapatkan terapi ACE-I. sebelumnya responden telah di follow up melalui wawancara terstruktur sebanyak 1 kali dalam seminggu dan dilakukan selama 1 bulan. Setelah itu data kejadian dievaluasi menggunakan skala naranjo dan hasilnya akan dianalisis secara statistika. Penelitian menggunakan 108 responden yang dipilih secara acak dan dibagi 2 kelompok yaitu kelompok pengguna captopril dan kelompok bukan pengguna captopril. Sebanyak 8 dari 54 responden atau 14,8% bukan pengguna captopril mengalami batuk kering dan sebanyak 13 dari 54 responden pengguna captopril mengalami batuk kering. Artikel ini juga menjelaskan bahwa terdapat variasi kejadian batuk kering pada agen ACEi yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh perbedaan lipofilisitas, *tissue-binding* ACE, durasi aksi, waktu paruh, dan selektivitas terhadap *bradykinin site*. Terdapat kemungkinan bahwa semakin lipofil suatu obat maka semakin rendah risiko batuk yang ditimbulkan.

Instrumen penelitian menggunakan kuesioner juga dilakukan oleh Usman, Nani and Makassar (2020) dengan memuat 20 pertanyaan dengan pilihan jawaban ya dan tidak serta menggunakan skor pada masing-masing jawaban yaitu 2 atau 1 terkait analisis efek samping penggunaan captopril. Dari hasil penelitian tersebut diperoleh sebanyak 34 pasien hipertensi dengan penggunaan captopril dalam jangka waktu yang lama mengeluhkan adanya efek

sampling. Sebanyak 76,47% pasien mengeluhkan terjadinya batuk kering. Pada artikel tersebut disebutkan bahwa efek samping dengan persentase tertinggi yaitu kelelahan dengan 82,35%. Hal tersebut terjadi karena dicurigai responden mengkonsumsi captopril berlebihan yaitu tidak sesuai dengan dosis dan frekuensi penggunaan. Zat kimia yang ada dalam captopril akan menyerap air dalam tubuh dan mengikatnya sehingga tubuh kekurangan cairan.

Jamshed *et al* (2019) melakukan penelitian dengan menggunakan olah data SPSS dan melibatkan sebanyak 123 responden yang menggunakan ACEi selama setidaknya 1 bulan dan responden berusia 18 tahun ke atas serta telah mengalami batuk kronis selama lebih dari 14 hari. Hasil penelitian menyatakan bahwa responden yang menggunakan enalapril memiliki durasi waktu batuk tertinggi dibandingkan dengan responden yang menggunakan captopril dan responden perokok aktif memiliki faktor resiko lebih tinggi terjadinya batuk kering dibandingkan dengan bukan perokok.

Andhyka and Sidrotullah (2019) melakukan penelitian dengan responden *non random sampling* dan pengambilan data dilakukan dengan langsung mendatangi rumah responden cara langsung selama kurun waktu 30 hari. Usia responden yang semakin mencapai usia paruh baya. Responden didominasi oleh usia >60 tahun sebanyak 19 responden. Sedangkan responden yang berusia <60 tahun sebanyak 13 responden. Hasil penelitian sebesar 60% responden yang mengkonsumsi captopril 25 mg mengalami efek samping batuk kering. Selanjutnya, hal ini juga terdapat pada hasil penelitian Yilmaz (2019) yaitu antihipertensi golongan ACE-I dapat menginduksi terjadinya batuk kering karena adanya proses degradasi bradikinin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mahmoudpour *et al* (2013) memiliki hasil berupa terdapat 14 responden mengalami batuk dalam penggunaan golongan obat ACE-I.

Pada penelitian yang dilakukan (Bastian *et al.*, 2019) dengan menggunakan desain deskriptif secara kualitatif di UPTD Puskesmas Tanjungharjo Kabupaten Bojonegoro pada bulan Maret-April tahun 2019 menyatakan bahwa terdapat 25 dari 50 responden yang mengetahui bahwa captopril memiliki efek samping berupa batuk kering. Pengetahuan ini dipengaruhi oleh adanya informasi-informasi yang diperoleh dari tenaga kesehatan. Polopadang *et al* (2021) juga melakukan penelitian terkait Captopril sebagai obat antihipertensi dalam jurnalnya yang berjudul "Pola Peresepan Penggunaan Obat Antihipertensi di UPTD Puskesmas Airmadidi". Penelitian ini menggunakan responden seluruh pasien penderita hipertensi yang tercatat selama periode bulan Januari sampai Juni 2019 di Puskesmas Airmadidi. sampel penelitian berupa rekam medik dan buku register pasien yang memenuhi inklusi yaitu pasien penderita hipertensi. hasil penelitian didapatkan bahwa subjek penelitian lebih banyak mendapatkan monoterapi dengan golongan obat ACE-I yaitu Captopril pada usia 18-49 tahun. Pada Puskesmas Airmadidi ACE-I lebih banyak dipilih karena dari segi keamanan ACE-I tidak menimbulkan efek samping metabolik pada penggunaan jangka panjang, kelompok ACE-I menyebabkan vasodilatasi pada *arteriola efferent* ginjal dan mengurangi proteinuria sehingga memiliki efek perlindungan ginjal. Selain itu ACE-I juga berperan dalam mencegah mortalitas pasien risiko tinggi komplikasi jantung. Efek samping dari golongan ACE-1 paling khas berupa batuk kering dan angioedema.

Berdasarkan penelitian Dwi *et al* (2018), menggunakan kuesioner dengan jumlah responden sebanyak 100 subjek dengan kriteria pasien penderita hipertensi yang sedang melakukan rawat jalan. Rentang usia responden 20-60 tahun. Hasil penelitiannya menyatakan bahwa sebesar 76% responden mengalami efek samping batuk kering. Prevalensi batuk kering yang tinggi dalam penelitian ini serupa dengan hasil penelitian yang diperoleh yaitu sebesar 47,7% (Halim, 2015). Batuk kering juga sering terjadi pada beberapa penelitian lainnya diantaranya yang dilakukan oleh penelitian Kristanti (2015) dengan metode bersifat non eksperimental-prospektif secara teknik sampling menyatakan bahwa sebanyak 36% pasien pengguna captopril mengalami efek samping seperti batuk kering. Hasil penelitian yang sama juga didapatkan oleh Yilmaz *et al* (2020) menyatakan bahwa sebanyak 43 dari 50 pasien mengalami batuk akibat penggunaan ACE-I khususnya pada pasien yang memiliki hipersensitivitas bronkus dan riwayat asma.

Pada penelitian Pinto *et al* (2020) memberikan hasil bahwa penggunaan obat antihipertensi golongan ACE-I dapat menimbulkan batuk kering, sehingga manajemen yang dapat dilakukan adalah penghentian sementara penggunaan golongan ACE-I. Selain itu, pada penelitian Vukadinović *et al* (2018) menyampaikan bahwa terjadinya efek samping batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan obat golongan ACE-I dan pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskular. Apabila batuk terjadi setelah mengonsumsi obat tersebut, maka dianggap sebagai efek samping obat. Hal ini juga terdapat pada hasil penelitian Ding *et al* (2020) yang menyatakan bahwa obat yang dapat menyebabkan batuk salah satunya adalah golongan ACE-I.

Karawajczyk (2016) melakukan studi *case-control* yang merupakan proyek kolaborasi antara Universitas Uppsala, Badan Produk Medis Swedia dan Institut Karolinska di Swedia. Responden yang diikutsertakan adalah yang mengalami batuk yang diinduksi ACE inhibitor yang dilaporkan ke *Swedish National ADR Registry*. Kriteria pasien yang dijadikan responden adalah berusia minimal 18 tahun. Hasil analisis *case-control* yang dilakukan, tercatat sebanyak 2225 pasien mengalami batuk selama mengonsumsi captopril. Sedangkan Analisis efek samping batuk kering akibat penggunaan Captopril yang datanya diambil berdasarkan laporan ADR (*Adverse Drug Reaction*) telah dilakukan oleh Matveev *et al* (2019) dan didapatkan sebanyak 128 laporan terkait ADR ACE-I yang diresepkan untuk pasien dengan diagnosa hipertensi. ADR batuk terjadi sebesar 62 kasus (48,4%) yang disebabkan oleh peningkatan kadar bradikinin. Hal tersebut juga sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shim, Song and Morice (2020) yang menyatakan bahwa batuk kering pada pasien hipertensi dipengaruhi oleh peningkatan kadar bradikinin yang disebabkan oleh ACE-I. Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Kersh (2018) juga menyatakan bahwa pasien yang menerima ARB memiliki resiko efek samping batuk lebih kecil dibandingkan menggunakan ACE-I dengan risiko relatif [RR] = 0,37; 95% CI, 0,28-0,48).

Berdasarkan hasil analisis jurnal, dapat dinyatakan bahwa penggunaan obat golongan ACE-I seperti captopril dapat menyebabkan efek samping yaitu batuk kering. Selain itu, efek samping batuk kering dapat terjadi pada pasien hipertensi yang memiliki hipersensitivitas bronkus dan riwayat asma. Selain itu, faktor resiko terjadinya efek samping captopril juga dipengaruhi oleh jenis kelamin dan umur yang dipengaruhi oleh peningkatan tekanan darah (Usman, Nani and Makassar, 2020). Hipertensi banyak terjadi pada wanita menopause karena penghentian produksi estrogen menyebabkan tubuh sulit untuk melakukan vasodilatasi yang dapat mengontrol tekanan darah. Selain itu, pada usia diatas 45 tahun dapat mengalami peningkatan tekanan darah karena adanya penumpukan lemak sehingga pembuluh darah mengalami penyempitan (Andhyka and Sidrotullah, 2019). Hal ini menyebabkan wanita menopause dan usia diatas 45 tahun memiliki resiko batuk kering lebih tinggi karena adanya penggunaan captopril secara terus menerus. 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 (Karawajczyk and Nordang, 2016). Batuk kering yang terjadi karena adanya peningkatan kadar bradikinin akibat ACE-I yang membuat bradikinin menjadi metabolit aktif, sehingga terjadinya penumpukan kadar bradikinin. Apabila kadar bradikinin meningkat, maka dapat mengiritasi bronkus dan menimbulkan respon batuk kering (Straka *et al.*, 2017). Namun, potensi terjadinya efek samping batuk kering pada pasien pengguna golongan ACE-I lebih tinggi dibandingkan golongan ARB (Olin and Pharm, 2018). Hal tersebut disebabkan karena golongan ARB bekerja dengan menghambat angiotensin secara selektif pada AT 1. Sehingga, apabila pasien pengguna ACE-I mengalami efek samping dapat disarankan golongan ARB (Polopadang *et al.*, 2021). Karena jika dibandingkan antara ACE-I dengan ARB, ARB telah terbukti sama efektifnya dengan ACE-I, tetapi dengan efek samping yang lebih sedikit. Efek samping yang umum termasuk batuk, tekanan darah rendah, sakit kepala, dan penurunan filtrasi glomerulus kecepatan. efek samping yang serius termasuk risiko angioedema dan kadar kalium yang tinggi. Risiko batuk dan angioedema secara signifikan

lebih rendah dengan terapi ARB dibandingkan dengan ACE-I. Seperti ACE-I, agen ini tidak boleh digunakan selama kehamilan karena risiko janin (Olin and Pharm, 2018).

Dengan penelitian ini diharapkan dapat dijadikan referensi terutama bagi klinisi dalam memilih jenis terapi serta golongan obat antihipertensi secara rasional sesuai dengan prinsip terapi farmakologis. Pola terapi penggunaan obat antihipertensi pada subjek yang mendapatkan monoterapi dengan persentase golongan obat yang digunakan paling banyak adalah ACE-I yaitu captopril, hal ini sesuai dengan guideline JNC 8 yang merekomendasikan golongan ACE-I sebagai *first line therapy* (Polopadang *et al.*, 2021).

SIMPULAN

Captopril memiliki efek samping dengan persentase tertinggi pada batuk kering. Kejadian ini paling sering terjadi pada wanita menopause dan usia diatas 45 tahun karena memiliki resiko mengalami hipertensi lebih tinggi. Selain itu, pasien yang memiliki hipersensitivitas bronkus, serta riwayat asma juga memiliki resiko efek samping captopril. Batuk kering terjadi akibat adanya peningkatan kadar bradikinin akibat obat golongan ACE-I. Sehingga penggunaan obat antihipertensi golongan ACE-I dapat dihentikan dan digantikan dengan obat golongan ARB.

DAFTAR PUSTAKA

- Andhyka, I. and Sidrotullah, M. (2019) 'Profil Efektivitas Obat Hipertensi Captopril dan Amlodipin Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Wilayah Kerja Puskesmas Selaparang Periode Juni Tahun 2017', 7(1).
- Badan Litbang Kesehatan, K. K. R. (2018) 'Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf', *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, p. 198. Available at: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf.
- Bastian, P. S. *et al.* (2019) 'TENTANG EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI GOLONGAN ACE INHIBITOR (CAPTROPRIIL) Knowledge of Hypertensive Patients Regarding the Side Effects of Antihypertensive Medication in the ACE Inhibitor (Captopril)', pp. 49–58.
- Ding, H. *et al.* (2020) 'Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action', *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 9(5), pp. 3562–3570. doi: 10.21037/apm-20-819.
- Dwi, I. K. *et al.* (2018) 'Profil efek samping kaptopril pada pasien hipertensi di Puskesmas Denpasar Timur I periode Oktober 2017', pp. 221–225.
- Halim, M. C. (2015) 'Risiko Penggunaan ACEi Terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan DKI Jakarta', 5(2), pp. 113–122.
- Inge, S., Tjok Istri, W. D. and Saturti, A. (2016) 'REAKSI HIPERSENSITIVITAS TERHADAP OBAT Pengalaman Belajar Lapangan'.
- Jamshed, F. *et al.* (2019) 'Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin- converting Enzyme Inhibitors Induced Cough', 11(9). doi: 10.7759/cureus.5624.
- Karawajczyk, M. and Nordang, L. (2016) 'Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor – Induced Angioedema and Cough'. doi: 10.1177/1060028016682251.
- Kersh, J. S. (2018) 'Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers', *Preoperative Assessment and Management, Third Edition*, 91(3), pp. 661–662. doi: 10.1016/b978-012406061-6/50012-6.
- Kristanti, P. (2015) 'Efektifitas dan Efek Samping Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Kalirungkut Surabaya', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 4(2), pp. 1–13.
- Mahmoudpour, S. H. *et al.* (2013) 'Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: A systematic review and meta-analysis', *Pharmacogenomics*, 14(3), pp. 249–260. doi: 10.2217/pgs.12.206.

- Matveev, A. V. *et al.* (2019) 'Adverse reactions of ace inhibitors. Retrospective analysis of spontaneous reports in local database', *New Armenian Medical Journal*, 13(2), pp. 10–17.
- Olin, B. R. and Pharm, D. (2018) 'Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations'.
- Pinto, B. *et al.* (2020) 'ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction', *Indian Heart Journal*, 72(5), pp. 345– 350. doi: 10.1016/j.ihj.2020.08.007.
- Polopadang, Y. *et al.* (2021) 'Pola Persepsian Penggunaan Obat Antihipertensi Di UPTD Puskesmas Airmadidi', *Journal.Fmipaukit.Ac.Id*, 2021(1), pp. 97–101. Available at: <https://journal.fmipaukit.ac.id/index.php/jbt/article/view/315>.
- Santos-morano, J. *et al.* (no date) 'Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough', pp. 10–17. doi: 10.1097/FPC.0b013e328341041c.
- Shim, J., Song, W. and Morice, A. H. (2020) 'Drug-Induced Cough Centre for Cardiovascular and Metabolic Research , University of Hull , Hull York Medical School ', 69(Dicpinigaitis 2006), pp. 81–92.
- Straka, B. T. *et al.* (2017) 'Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), pp. 242-248.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051.
- Sukalo, A. *et al.* (2016) 'Treatment of Hypertension with Combination of Lisinopril/Hydrochlorothiazide', *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 70(4), pp. 299–302. doi: 10.5455/medarh.2016.70.299-302.
- Untari, E. K., Kurniawan, H. and Maymuna, E. (2018) 'Risiko Kejadian Batuk Kering Pada Pasien Hipertensi Yang Menggunakan ACEi Dan Upaya Penanganannya Research Of Dry Cough Phenomon In Hypertension Patiens Who Use ACEI And Handling Efforts', (3).
- Usman, Y., Nani, S. and Makassar, H. (2020) 'Analisis Efek Samping Penggunaan Obat Hipertensi Captopril Pada Pasien Rsud Kabupaten Enrekang', *Journal of Pharmaceutical Science and Herbal Technology*, 5(1), pp. 28–32. Available at: <http://180.178.93.169/index.php/jpsht/article/view/333>.
- Vukadinović, D. *et al.* (2018) 'Rate of cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors: a meta- analysis of randomized placebo controlled trials',
- Yang, T. *et al.* (2019) 'Sustained captopril-induced reduction in blood pressure is associated with alterations in Gut-Brain axis in the spontaneously hypertensive rat', *Journal of the American Heart Association*, 8(4). doi: 10.1161/JAHA.118.010721.
- Yilmaz, İ. (2019) 'Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough', *Turkish Thoracic Journal*, 20(1), pp. 36–42. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18014.
- Yilmaz, İ. *et al.* (2020) 'The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough', *Clinical Respiratory Journal*, 14(4), pp. 382–388. doi: 10.1111/crj.13143.