

Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi yang Menggunakan Obat ACE Inhibitor di Puskesmas

Metta Sintia Rahmaddani^{1*}, Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Assegaf², Sari Rahmayanti³

¹ Program Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

² Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

³ Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

Email: mettasintia.ra@gmail.com

ABSTRAK

Salah satu efek samping yang ditimbulkan oleh pasien yang mengonsumsi obat antihipertensi ACE Inhibitor adalah batuk kering. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor yang berhubungan dengan kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan obat ACE Inhibitor di Puskesmas. Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan metode *cross-sectional* dan analisis data *chi-square*. Kriteria inklusi mencakup pasien hipertensi yang diberikan obat antihipertensi di Puskesmas, dengan total responden sebanyak 126 orang, di mana 63 orang di antaranya adalah pengguna ACE Inhibitor. Kejadian batuk kering di antara pengguna obat ACE Inhibitor tercatat pada 50 responden (39,7%), dengan nilai p sebesar 0,000. Faktor-faktor yang paling berhubungan dengan kejadian batuk kering adalah riwayat merokok dan lama penggunaan obat. Hasil penelitian menunjukkan beberapa faktor yang berkaitan dengan kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan ACE Inhibitor di Puskesmas.

Kata Kunci: Hipertensi, *ACE Inhibitor*, Batuk Kering, Efek Samping, Riwayat Merokok

ABSTRACT

One of the side effects experienced by patients taking ACE Inhibitor antihypertensive medications is a dry cough. This study aims to identify the factors associated with the occurrence of dry cough in hypertensive patients using ACE Inhibitors at the community health center (Puskesmas). This research employed an analytical observational design with a cross-sectional method and chi-square data analysis. Inclusion criteria included hypertensive patients receiving antihypertensive medication at the Puskesmas, with a total

of 126 respondents, of which 63 were ACE Inhibitor users. The occurrence of dry cough among ACE Inhibitor users was recorded in 50 respondents (39.7%), with a p-value of 0.000. The factors most associated with the occurrence of dry cough were a history of smoking and the duration of medication use. The study results indicate several factors related to the occurrence of dry cough in hypertensive patients using ACE Inhibitors at the Puskesmas.

Keywords: *Hypertension, ACE Inhibitor, Dry Cough, Side Effect, Smoking History*

I. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan tekanan darah tinggi yang menetap di arteri sistemik. Prevalensi nasional hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk umur ≥ 18 tahun adalah 34,11%. Beberapa provinsi memiliki prevalensi hipertensi yang melebihi prevalensi nasional antara lain, berikut secara berurutan peringkat 1 sampai 5 prevalensi hipertensi tertinggi di Indonesia yaitu provinsi Kalimantan Selatan (44,13%) diikuti oleh provinsi Jawa Barat (39,60%), Kalimantan Timur (39,30%), Jawa Tengah (37,57%) dan Kalimantan Barat (36,99%) (Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, 2019). Prevalensi hipertensi di Kalimantan Barat khususnya Kabupaten Sekadau berada pada peringkat ke empat menurut hasil pengukuran pada penduduk umur ≥ 18 tahun adalah 41,30% (Dinkes Kalimantan Barat, 2018). Data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Sekadau menunjukkan bahwa jumlah penderita hipertensi di Puskesmas Sekadau meningkat dari 624 orang pada tahun 2021 menjadi 1.170 orang pada tahun

2022. (Dinas Kesehatan Kabupaten Sekadau, 2021; Dinas Kesehatan Kabupaten Sekadau, 2023).

Hipertensi disebut sebagai "*silent killer*", karena setengah dari individu dengan hipertensi tidak menyadari bahwa mereka menderita penyakit ini, sehingga hipertensi tidak diobati secara memadai (David *et al.*, 2018). Farmakoterapi antihipertensi telah berkembang selama beberapa dekade didorong oleh pengembangan berbagai kelas obat antihipertensi dan uji hasil skala besar yang membuktikan manfaatnya pada morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Obat antihipertensi lini pertama salah satunya adalah *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE Inhibitor). ACE Inhibitor umumnya ditoleransi dengan baik, tetapi penurunan fungsi ginjal, hiperkalemia, batuk dan angioedema (pembengkakan yang disebabkan oleh akumulasi cairan) dapat terjadi pada penggunaannya (Oparil, *et al.*, 2018). Batuk kering merupakan efek samping obat yang paling umum terjadi pada pasien pengguna obat golongan ACE Inhibitor (Wicaksono *et al.*, 2021). Hasil penelitian oleh Untari

(2021), menyatakan sebesar 87,80% pasien yang mengonsumsi ACE Inhibitor mengalami efek samping batuk kering.

Mekanisme yang bertanggung jawab untuk efek samping perkembangan batuk kering pada pasien yang diobati dengan ACE Inhibitor masih kontroversial dan hipotesis yang paling diakui yaitu ACE Inhibitor menyebabkan peningkatan bradikinin dan substansi prostaglandin ditambah dengan varian genetik promotor reseptor sehingga terjadi penumpukan bradikinin. Kejadian ini menyebabkan peningkatan sensitivitas dan somatosensori di bronkus sehingga terjadi batuk (Borghi & Veronesi, 2019; Wicaksono *et al.*, 2021).

Dari yang telah dipaparkan di atas, maka perlu ada penelitian lebih lanjut mengenai kejadian batuk kering akibat penggunaan obat golongan ACE Inhibitor. Batuk kering dapat menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien, sehingga target tekanan darah sulit dicapai. Selain itu, perubahan terapi obat antihipertensi berpotensi meningkatkan biaya pengobatan. Hal ini menjadi latar belakang bagi peneliti untuk mengeksplorasi lebih dalam faktor apa saja yang berhubungan dengan kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan obat ACE Inhibitor di Puskesmas.

II. METODE

A. Preparasi Sampel

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan desain analitik observasional dan pendekatan potong lintang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura No. 4309/UN22.9/PG/2023. Penelitian dilaksanakan pada salah satu puskesmas di Kabupaten Sekadau secara langsung pada bulan Juli-Agustus 2023. Kuesioner yang digunakan mencakup pertanyaan mengenai jenis kelamin, usia, pekerjaan, status merokok (merokok/tidak merokok), tekanan darah saat diperiksa, riwayat penyakit paru atau saluran pernapasan, nama obat antihipertensi yang dikonsumsi, serta apakah terjadi batuk kering selama penggunaan obat antihipertensi. Kriteria inklusi mencakup pasien hipertensi yang diberikan obat antihipertensi di Puskesmas. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini mencakup responden yang memiliki riwayat penyakit asma, TBC (tuberkulosis), atau alergi.

Sampel penelitian ini diambil menggunakan teknik *simple random sampling*. Besar sampel dihitung menggunakan persen kepercayaan yang diinginkan sebesar 95% : $Z_{\alpha} = 1,96$; $d = 0,05$; berdasarkan rumus Isaac dan Michael jika diketahui nilai N (besar populasi),

maka peneliti bisa melakukan pengambilan sampel secara acak (Sugiyono, 2016). Hasil perhitungan minimal sampel yang didapat adalah 126 orang berdasarkan pembulatan.

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times p \times q \times N}{d^2 \times (N - 1) + Z\alpha^2 \times p \times q}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,878 \times 0,122 \times 522}{0,05^2 \times (522 - 1) + 1,96^2 \times 0,878 \times 0,122}$$

$$= 125,328$$

Keterangan:

- n : Jumlah sampel
 N : Jumlah populasi (didapatkan 522 populasi)
 Z α : deviat baku alfa, 1,96
 p : prevalensi kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang mengonsumsi ACE-I berdasarkan kepustakaan, yaitu 87.80%
 q : 1-p
 d : deviasi, 5%

B. Analisis Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer, yang diperoleh melalui kuesioner yang diisi oleh sampel penelitian, serta dikonfirmasi dengan rekam medis pasien mengenai jenis batuk dan jenis obat antihipertensi yang digunakan. Tekanan darah pasien diukur saat kedatangan di puskesmas dan dikategorikan berdasarkan pedoman *European Society of Hypertension* (ESH) oleh peneliti, serta dikonfirmasi oleh dokter umum yang bertugas di puskesmas. Data tersebut kemudian dianalisis secara univariat dengan menghitung distribusi frekuensi dan persentase untuk

karakteristik seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, derajat hipertensi, riwayat merokok, dan lama mengonsumsi obat. Kemudian data diolah secara bivariat untuk mengetahui faktor yang berhubungan dengan kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang mengonsumsi obat ACE inhibitor dengan uji *Chi-square* menggunakan aplikasi SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 25.0.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Data pada Tabel I menunjukkan distribusi karakteristik sampel berdasarkan karakteristik umum sampel dengan kejadian batuk kering berjumlah 126 orang. Data pada Tabel I menunjukkan kejadian batuk kering didominasi oleh perempuan 43 orang (70.5%), usia < 60 tahun 44 orang (53%), responden tidak bekerja 39 orang (63,9%), hipertensi derajat 1 33 orang (54,1%), responden yang tidak merokok 53 orang (86,9%) dan lama penggunaan obat <8 bulan 32 orang (52,2%).

Hasil penelitian yang ditampilkan pada Tabel I menampilkan bahwa kejadian batuk kering didominasi oleh perempuan (70,5%). Pada penelitian oleh Halim *et al.* (2015), perempuan mengalami kejadian serupa sebesar 57,14%. Secara teori, perempuan seringkali berisiko lebih tinggi mengalami efek samping obat yang merugikan dibandingkan laki-laki. Risiko ini berhubungan dengan perbedaan faktor

farmakokinetik, imunologi dan hormonal antara laki-laki dan perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Jamshed *et al.* (2019), menunjukkan hasil yang berbeda karena jumlah laki laki yang menderita batuk kering adalah 83 orang. Wanita mengalami batuk yang terkait dengan terapi ACE Inhibitor tiga kali lebih sering dibandingkan pria. Perempuan memiliki

perbedaan hormonal yang dapat memengaruhi respons tubuh terhadap obat, misalnya estrogen dapat memengaruhi cara tubuh memetabolisme obat. Perbedaan jenis kelamin yang berhubungan dengan terapi antihipertensi dapat terjadi pada baik perempuan maupun laki-laki (Ghazi *et al.*, 2022).

Table I. Distribusi karakteristik sampel berdasarkan karakteristik umum sampel dengan kejadian batuk kering

No.	Karakteristik	Batuk Kering (n)	Tidak Batuk Kering(n)	Total
1	Jenis Kelamin			
	Laki-laki	18	28	46
	Perempuan	43	37	80
	Total	61	65	126
2	Umur			
	< 60 tahun	44	39	83
	≥ 60 tahun	17	26	43
	Total	61	65	126
3	Pekerjaan			
	Tidak Bekerja	39	33	72
	PNS	10	8	18
	Swasta	8	20	28
	Petani	4	4	8
	Total	61	65	126
4	Derajat Hipertensi			
	Derajat 1	33	39	72
	Derajat 2	17	17	34
	Derajat 3	11	9	20
	Total	61	65	126
5	Riwayat Merokok			
	Merokok	8	20	28
	Tidak Merokok	53	45	98
	Total	61	65	126
6	Lama Mengonsumsi Obat			
	< 8 Bulan	32	16	48
	≥ 8 Bulan	29	49	78
	Total	61	65	126

Responden yang paling sering mengalami kejadian batuk kering adalah responden yang tidak bekerja, yang didominasi oleh ibu rumah tangga (IRT) yaitu 39 orang (63,9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sitepu, *et.al.* (2021), dimana jumlah kejadian batuk kering paling tinggi dialami oleh IRT dengan jumlah 10 orang. Hipertensi pada orang dewasa di Amerika Serikat lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria dan setelah usia 60 tahun, kejadian tersebut menjadi lebih tinggi dialami pada perempuan dan kesenjangan ini semakin melebar seiring dengan bertambahnya usia (Ghazi *et al.*, 2022). Riwayat pasien tidak merokok lebih tinggi mengalami kejadian batuk kering (86,9%) dan kejadian batuk kering pada lama mengonsumsi obat lebih tinggi pada yang mengonsumsi < 8 bulan (52,5%).

Hasil dari karakteristik umum di atas terhadap kejadian batuk kering disebabkan karena ACE Inhibitor bekerja dengan cara menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriksi. Mekanisme batuk kering yang diinduksi oleh ACE Inhibitor dapat terjadi karena ACE Inhibitor dimediasi oleh kinin vasoaktif (bradikinin) dan zat lain sehingga batuk dapat terjadi, namun laporan terbaru dari penelitian yang dilakukan di Swedis oleh Jamshed *et al.* (2019), menyimpulkan hal

sebaliknya. Mereka melakukan studi asosiasi genom pada batuk yang diinduksi oleh ACE Inhibitor, menemukan bahwa variasi genetik sebagai penyebab potensial timbulnya efek samping batuk kering daripada ACE Inhibitor yang dimediasi oleh bradikinin. Tingginya persentase kejadian batuk kering pada pasien yang tidak merokok (86,9%) menunjukkan bahwa faktor eksternal seperti merokok tidak berkontribusi pada efek samping ini. Ini mengindikasikan bahwa faktor internal, seperti genetik, mungkin lebih berperan.

Tabel II menunjukkan bahwa obat ACE Inhibitor lebih banyak dikonsumsi oleh perempuan 44 orang (69,8%), usia <60 tahun 44 orang (53%), responden yang tidak bekerja 40 orang (63,5%), hipertensi derajat 1 28 orang (44,4%), riwayat pasien tidak merokok 54 orang (85,7%) dan lama mengonsumsi obat < 8 bulan 36 orang (57,1%).

Data yang ditampilkan pada Tabel II menunjukkan bahwa obat ACE Inhibitor lebih banyak dikonsumsi oleh jenis kelamin perempuan sebanyak 44 orang (69,8%). Hasil serupa juga diperoleh pada penelitian yang dilaksanakan Sitepu *et al.* (2021) yang lebih didominasi perempuan (27 orang) dibandingkan dengan laki-laki (21 orang). Hipertensi jenis apapun selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes dan penyakit ginjal di masa depan. Wanita

dengan preeklamsia memiliki peningkatan risiko hingga 4 kali lipat untuk terkena hipertensi kronik dan risiko penyakit jantung iskemik 2 kali lipat pada 15 tahun ke depan (Ghazi *et al.*, 2022). Hasil berbeda

ditunjukkan dalam penelitian oleh Jamshed, dkk. (2019), responden yang mendominasi yaitu laki-laki (83 orang) dibandingkan perempuan (40 orang).

Tabel II. Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umum sampel dan penggunaan obat ACE inhibitor

No.	Karakteristik	ACE Inhibitor (n)	Non-ACE Inhibitor (n)	Total
1	Jenis Kelamin			
	Laki-laki	19	27	46
	Perempuan	44	39	80
Total		63	63	126
2	Umur			
	< 60 tahun	44	39	83
	≥ 60 tahun	19	24	43
Total		63	63	126
3	Pekerjaan			
	Tidak Bekerja	40	32	72
	PNS	9	9	18
	Swasta	10	18	28
	Petani	4	4	8
Total		63	63	126
4	Derajat Hipertensi			
	Derajat 1	28	44	72
	Derajat 2	22	12	34
	Derajat 3	13	7	20
Total		63	63	126
5	Riwayat Merokok			
	Merokok	9	19	28
	Tidak Merokok	54	44	98
Total		63	63	126
6	Lama Mengonsumsi Obat			
	< 8 Bulan	36	12	48
	≥ 8 Bulan	27	51	78
Total		63	63	126

Kelompok umur yang paling banyak mengonsumsi obat ACE Inhibitor yaitu pada usia < 60 tahun adalah 44 orang (53%). Penelitian yang dilakukan oleh Diatmika *et al.* (2018), penggunaan ACE Inhibitor lebih banyak pada usia < 60 tahun

sebesar 53 orang (53%). Hasil yang sama juga terlihat pada penelitian Halim *et al.* (2015), pada kelompok usia, bukan lansia (< 60 tahun) sebanyak 53,7% responden menggunakan obat ACE Inhibitor. Hasil berbeda terlihat pada penelitian Andhyka *et*

al. (2019), yang menyatakan hasil yang menggunakan obat ACE Inhibitor pada usia > 60 tahun sebanyak 19 orang (59,4%). Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular terkait dengan Tekanan Darah Systolik (TDS) dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) yang lebih tinggi pada spektrum usia luas dari usia 30 tahun hingga > 80 tahun. Risiko relatif kejadian penyakit kardiovaskular dengan TDS dan TDD yang lebih tinggi ternyata lebih kecil pada usia yang lebih tua, peningkatan risiko absolut yang terkait dengan tekanan darah yang tinggi juga lebih kecil pada usia yang lebih tua (Whelton *et al.*, 2018).

Obat ACE Inhibitor dikonsumsi paling banyak pada pasien dengan hipertensi derajat 1 yaitu 28 orang (44,4%). Sesuai dengan penelitian Sitepu *et al.* (2021), hipertensi derajat 1 lebih banyak menggunakan obat ACE Inhibitor sebesar 29 orang. Rata-rata tekanan darah sistol dan diastol pada usia < 60 tahun tepatnya usia 45-59 tahun adalah 127 mmHg dan 83 mmHg, sehingga pada penelitian ini lebih banyak penderita derajat hipertensi 1 karena pada tabel II menunjukkan usia < 60 tahun banyak menderita hipertensi yang mengonsumsi obat ACE Inhibitor (Alayyannur *et al.*, 2020).

Data tersebut juga menunjukkan bahwa di antara pasien yang tidak merokok, 54 orang (85,7%) lebih banyak mengonsumsi obat ACE Inhibitor.

Penelitian oleh Sitepu *et al.* (2021), juga menunjukkan hasil yang sama dimana orang yang menggunakan ACE Inhibitor dan tidak merokok lebih banyak 32 orang daripada yang merokok. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Jamshed *et al.* (2019), yang menyatakan pasien yang merokok lebih banyak mengonsumsi ACE inhibitor yaitu 80 orang. Perbedaan hasil penelitian Jamshed *et al.* (2019), ini terjadi karena frekuensi laki-laki lebih sedikit daripada wanita, prevalensi perokok pada wanita sangat rendah dibanding laki-laki sehingga hal ini berpengaruh pada hasil penelitian (Omboni, 2020).

Penggunaan obat ACE Inhibitor lebih banyak ditemukan pada responden yang mengonsumsinya selama kurang dari 8 bulan, yaitu sebanyak 36 orang (57,1%). Penelitian oleh Sitepu *et al.* (2021), juga menunjukkan hasil serupa, dimana orang yang menggunakan ACE Inhibitor dengan lama penggunaan kurang dari 8 bulan mencapai 31 orang. Beberapa literatur mengatakan bahwa ACE Inhibitor menghambat konversi Angiotensin-I menjadi Angiotensin-II, sehingga ACE Inhibitor meningkatkan kadar bradikinin yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas perifer pembuluh darah dan menyebabkan vasodilatasi. Sehingga bradikinin menumpuk, namun literatur lainnya mengatakan adanya kemungkinan

gen yang berperan dalam menginduksi batuk. (Hallberg *et al.*, 2017).

Selain itu, Tabel III juga menunjukkan bahwa kejadian tidak batuk pada pasien hipertensi yang mengonsumsi obat Non-ACE Inhibitor lebih tinggi, yaitu sebanyak 52 orang (41,30%). Analisis menggunakan SPSS 25.0 dengan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara kejadian batuk kering dan penggunaan obat ACE Inhibitor menghasilkan nilai *p-value* sebesar 0,000, yang lebih kecil dari 0,05. Nilai ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara variabel tersebut.

Hasil uji *chi-square* menunjukkan *p-value* = 0,000001, yang berarti *p-value* < 0,05, sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian batuk kering dan penggunaan obat ACE Inhibitor pada pasien hipertensi di Puskesmas. Tabel III menunjukkan prevalensi batuk kering yang tinggi pada pengguna obat ACE Inhibitor dalam penelitian ini, yaitu sebesar 50 orang (39,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Diatmika *et al.* (2018), yang mencatat angka sebesar 76%. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa batuk kering sering terjadi pada pengguna ACE Inhibitor, seperti dalam penelitian oleh Andhyka *et al.* (2019), bahwa 6 dari 10 responden yang menerima terapi ACE

Inhibitor mengalami efek samping sebesar 60%.

Secara umum, ACE Inhibitor dapat ditoleransi dengan baik, meskipun efek samping yang paling sering terjadi adalah batuk kering. Dibandingkan dengan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*), insiden efek samping pada ACE Inhibitor, terutama batuk kering yang bersifat mengiritasi dan tidak produktif, terjadi beberapa kali lebih tinggi (Messerli *et al.*, 2018). Efek samping ini biasanya mulai muncul dalam beberapa bulan pertama pengobatan dan akan sembuh dalam 1-4 minggu setelah penghentian pengobatan (Olvera *et al.*, 2022). Batuk merupakan reaksi idiosinkrasi atau reaksi abnormal terhadap ACE Inhibitor dan efek ini tidak tergantung dosis yang diberikan (Yılmaz, 2019). Batuk yang diinduksi ACE Inhibitor dari beberapa sumber diduga adanya kemungkinan mediator yang berperan dalam perkembangan batuk seperti peningkatan kadar bradikinin dan substansi prostaglandin. *Angiotensin converting enzyme* memetabolisme bradikinin dan molekul lokal lainnya, sehingga terjadilah penumpukan bradikinin pada penggunaan jangka panjang. Penumpukan bradikinin menyebabkan sensitisasi, somatosensori atau iritasi di bronkus sehingga menyebabkan batuk (Pinto *et al.*, 2020).

Tabel III. Karakteristik responden berdasarkan hubungan antara kejadian batuk kering dengan penggunaan obat ace inhibitor pada pasien hipertensi di Puskesmas

No.	Karakteristik	ACE Inhibitor		Non-ACE Inhibitor		p-value
		Batuk	Tidak Batuk	Batuk	Tidak Batuk	
1	Jenis Kelamin					
	Laki-Laki	16	3	2	25	0.114
Perempuan	34	10	9	27		
2	Usia					
	< 60 tahun	36	8	8	31	0,151
≥ 60 tahun	14	5	3	21		
3	Pekerjaan					
	Tidak bekerja	30	10	9	23	0.116
	PNS	9	0	1	8	
	Swasta	7	3	1	17	
Petani	4	0	0	4		
4	Derajat Hipertensi					
	Derajat 1	25	3	8	36	0.751
	Derajat 2	16	6	1	11	
Derajat 3	9	4	2	5		
5	Lama Mengonsumsi Obat					
	< 8 bulan	27	9	5	7	0.001*
≥ 8 bulan	23	4	6	45		
6	Riwayat Merokok					
	Merokok	7	2	1	18	0.017*
Tidak Merokok	43	11	10	34		

Tabel III di atas menunjukkan bahwa kejadian batuk kering pada penggunaan obat *ACE Inhibitor* didominasi oleh perempuan 34 orang (77,34%), usia <60 tahun 36 orang (60%), sampel yang tidak bekerja 30 orang (75,1%), hipertensi derajat 1 sebanyak 25 orang (89,3%), lama mengonsumsi obat <8 bulan 27 orang (75%) dan sampel dengan riwayat tidak merokok 43 orang (79,6%). Analisis statistik *chi square* menunjukkan hasil yang signifikan terkait hal-hal yang memengaruhi kejadian batuk kering pada sampel dengan riwayat hipertensi. Lama mengonsumsi obat ($p\text{-value}=0,001$) dan riwayat merokok

($p\text{-value}=0,017$) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (nilai $p < 0,05$).

Analisis statistik *chi-square* dapat memberikan gambaran hubungan bermakna terkait hal-hal yang memengaruhi terjadinya kejadian batuk kering pada responden dengan riwayat hipertensi. Hasil pada Tabel III menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam lama mengonsumsi obat ($p\text{-value}=0,001$) dan riwayat merokok ($p\text{-value} = 0,017$), yang keduanya menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok uji ($p\text{-value} < 0,05$). Riwayat merokok berdasarkan penelitian oleh

Jamshed *et al.* (2019), mendapatkan hasil nilai $p = 0.008$ ($p\text{-value} < 0,05$) sehingga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara riwayat merokok dengan kejadian batuk kering pada penggunaan obat ACE Inhibitor (Jamshed *et al.*, 2019). Penelitian ini lebih banyak responden wanita, sehingga riwayat merokok lebih banyak diantara mereka yang tidak merokok mengalami batuk kering terkait penggunaan obat ACE Inhibitor. Riwayat merokok pada penelitian Ortiz dan Larco (2021), dari 897 individu 499 perempuan dilaporkan bahwa 8,7% responden mengalami *second-hand smoking* atau tidak sengaja maupun sengaja menghirup asap rokok dalam ruangan tertutup (Bernabe-Ortiz dan Carrillo-Larco, 2021).

Tabel III juga menunjukkan adanya hubungan bermakna antara lamanya penggunaan obat dengan kejadian batuk kering dengan penggunaan obat ACE Inhibitor. Nilai *chi square* dari hasil penelitian ini $p\text{-value} = 0,001$ ($p\text{-value} < 0,05$) dimana nilai ini menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok uji. Pada Tabel III juga dapat dilihat bahwa penggunaan obat ACE Inhibitor < 8 bulan lebih banyak mengalami batuk kering daripada yang ≥ 8 bulan. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, lama penggunaan obat pada hasil penelitian Sitepu *et al.* (2021), didapatkan nilai $p\text{-value} = 0,499$ ($p\text{-value} > 0,05$) hal ini menunjukkan bahwa

tidak adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok uji. Penelitian ini juga menyajikan data dimana penggunaan obat ACE Inhibitor < 8 bulan mengalami kejadian batuk kering sebesar 21,4% dibandingkan dengan penggunaan > 9 bulan (6%). Hal ini juga terjadi dalam penelitian Jamshed *et al.* (2019), menyebutkan durasi penggunaan obat < 2 tahun dan ≥ 2 tahun dengan nilai $p\text{-value} = 0,81$ ($p\text{-value} > 0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh Halim (2015), lama penggunaan obat pada ≤ 1 bulan dan > 1 bulan juga tidak mengalami perbedaan yang signifikan. Nilai p dari penelitian tersebut adalah 0,084 ($p\text{-value} > 0,05$), namun pada penelitian ini penggunaan obat ACE Inhibitor ≤ 1 bulan ternyata lebih banyak menderita batuk kering dari pada yang > 1 bulan.

Batuk yang diinduksi oleh ACE Inhibitor dapat terjadi dalam beberapa jam setelah diberikan dosis pertama atau berminggu-minggu setelah dosis pertama atau bahkan berbulan-bulan kemudian (Yılmaz, 2019). Lamanya penggunaan obat dengan patogenesis batuk yang diinduksi ACE inhibitor diyakini berhubungan dengan peningkatan kadar bradikinin, zat P dan prostaglandin dalam plasma, namun adanya kemungkinan gen yang berperan dalam menginduksi batuk juga perlu diperhitungkan. Varian gen seperti CLASP1, TGFA dan MMP16 dihubungkan dengan meningkatnya risiko kejadian

batuk. Variasi gen CLASP1 dan TGFA mungkin menjadi penyebab penting pergerakan silia dan produksi musin untuk fungsi saluran nafas yang memadai dan mutasi pada gen-gen ini dapat memicu batuk (Hallberg *et al.*, 2017).

IV. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan kejadian batuk kering pada pasien hipertensi yang menggunakan obat ACE inhibitor di Puskesmas. Hasil analisis menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti lama penggunaan obat dan riwayat merokok memiliki hubungan yang signifikan terhadap frekuensi batuk kering.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alayyannur, P. A., Sari, F. A., Febriana, N., Romadhoniansyah, R., Ardhiansyah, F. M., Arianti, A. R., & Sabatano, J. C. (2020). The profiles of blood pressure and blood glucose level among the elderly in “y” village, Gresik, Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, *14*(3), 2155–2160. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i3.10751>
- Andhyka, I., Sidrotullah, M., & Elvvi, E. (2019). Profil Efektivitas Obat Hipertensi Captopril dan Amlodipin Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Wilayah Kerja Puskesmas Selaparang Periode Juni Tahun 2017. *Jurnal Ilmu Kesehatan Dan Farmasi*, *7*(1), 5–9. <https://doi.org/10.51673/jikf.v7i1.566>
- Bernabe-Ortiz, A., & Carrillo-Larco, R. M. (2021). Second-hand smoking, hypertension and cardiovascular risk: findings from Peru. *BMC Cardiovascular Disorders*, *21*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02410-x>
- Borghini, C., & Veronesi, M. (2019). Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *105*(3), 550–552. <https://doi.org/10.1002/cpt.1040>
- David G; Harrison MD; Thomas M; Coffman MD; Christopher S; Wilcox MD. (2018). Pathophysiology of Hypertension. *Physiology & Behavior*, *176*(5), 139–148. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.HA.121.318082>. Pathophysiology
- 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 Medika Udayana*, *7*(5), 221.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Sekadau. (2021). *Laporan Kegiatan Pemeriksaan Tekanan Darah Kabupaten Sekadau 2021*.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Sekadau. (2023). *Laporan Kegiatan Pemeriksaan Tekanan Darah Kabupaten Sekadau Tahun 2022*.
- Dinas Kesehatan Kalimantan Barat. (2018). *Laporan Riskesdas*.
- Ghazi, L., Annabathula, R. V., Bello, N. A., Zhou, L., Stacey, R. B., & Upadhyay, B. (2022). Hypertension Across a Woman’s Life Cycle. *Current Hypertension Reports*, *24*(12), 723–733. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01230-4>

- Halim, M. C., Andrajati, R., & Supardi, S. (2015). Risiko Penggunaan ACEi Terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan DKI Jakarta. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 113–122. <https://doi.org/10.22435/jki.v5i2.4406.113-122>
- Hallberg, P., Persson, M., Axelsson, T., Cavalli, M., Norling, P., Johansson, H. E., Yue, Q. Y., Magnusson, P. K., Wadelius, C., Eriksson, N., & Wadelius, M. (2017). Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: A genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*, 18(3), 201–213. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0184>
- Jamshed, F., Jaffry, H. A., Hanif, H., Kumar, V., Naz, U., Ahmed, M., & Fareed, S. (2019). Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough. *Cureus*, 11(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.5624>
- Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. (2019). *Laporan nasional RISKESDAS 2018*.
- Messerli, F. H., Bangalore, S., Bavishi, C., & Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13), 1474–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>
- Olvera Lopez, E., Parmar, M., Pendela, V. S., & Terrell, J. M. (2022). Lisinopril. In *StatPearls*.
- Omboni, S. (2020). Smoking and hypertension: What is behind the mask? *Journal of Hypertension*, 38(6), 1029–1030. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002423>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., *et al.*, (2018). Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Pinto, B., Jadhav, U., Singhai, P., Sadhanandham, S., & Shah, N. (2020). ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart Journal*, 72(5), 345–350. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007>
- Sitepu, R., Sefiana, E., & Susanto, F. H. (2021). Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Ace Inhibitor Lisinopril Terhadap Kejadian Batuk Kering Pada Pasien Hipertensi Di Komunitas Gereja Di Kabupaten Malang. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*, 8(2), 152-163.
- Sugiyono. (2016). *Statistika untuk penelitian*. Bandung: Alfabeta
- Untari, E. K., Kurniawan, H., & Maymuna, E. (2021). Risiko Kejadian Batuk Kering Pada Pasien Hipertensi Yang Menggunakan ACEi Dan Upaya Penanganannya. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 5(1).
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., *et all.* (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task. In *Hypertension* (Vol. 71, Issue 6). <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
- Wicaksono, A., Listyana, Y. I., Anggita, A., & Kesuma, M. (2021). Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Pendidikan*

Tambusai, 5(3), 11315–11322.
Yılmaz, İ. (2019). Angiotensin-converting
enzyme inhibitors induce cough.
Turkish Thoracic Journal, 20(1), 36–

42.
[https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.
2018.18014](https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18014)