

Studi Kronofarmakologi Penggunaan Ramipril Pada Pasien Hipertensi di RSUD Singaparna Medika Citrautama Kabupaten Tasikmalaya

Firli Choerun Nisa ^a, Ilham Alifiar ^{b,1*}, Nur Laili Dwi Hidayati ^c, Vidya Febrasca Tenderly ^d

^{abc} Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya 46196

^dSchool Of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Taiwan

¹ ilhamalifiar@universitas-bth.ac.id *

*Penulis Korespondensi

Kata kunci:

Hipertensi
Kronofarmakologi
Ramipril
Tekanan Darah

ABSTRAK

Hipertensi yaitu suatu kondisi dimana tekanan darah meningkat di atas normal. Menurut World Health Organization (WHO), kurang lebih 40% orang berusia 25 tahun ke atas sudah didiagnosis menderita hipertensi diseluruh dunia pada tahun 2018. Kronofarmakologi adalah terapi berbasis ritme sirkadian yang dapat dianggap relevan jika risiko dan gejala penyakit dapat berubah seiring waktu. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efektivitas obat ramipril pada pasien hipertensi berdasarkan perbedaan waktu penggunaan dengan menggunakan parameter perbedaan waktu zeitgeber. Waktu penggunaan obat terbagi menjadi dua yaitu zeitgeber terang (06.00-18.00) dan zeitgeber gelap (18.00-06.00). Metode penelitian yang digunakan yaitu observational analitik dengan menggunakan metode desain Cross Sectional, teknik pengumpulan data secara prospektif pada bulan Februari–Mei 2022 dengan melibatkan 23 pasien (kelompok zeitgeber terang 14 pasien dan zeitgeber gelap 9 pasien). Berdasarkan hasil penelitian, pasien mengalami penurunan sistol sebesar 9,9 mmHg dan diastol 5 mmHg pada kelompok ramipril yang diminum pada ZT terang dan penurunan sistol sebesar 16,66 mmHg dan diastol 10,56 mmHg pada kelompok ZT gelap. Hasil analisis uji T-dependen diperoleh nilai $p = 0,062$ ($p > 0,05$). Kesimpulan untuk penggunaan obat ramipril pada zeitgeber terang (pagi hari) atau zeitgeber gelap (malam hari) memberikan efektivitas yang sama.

Key word:

Hypertension
Chronopharmacology
Ramipril
Blood pressure

ABSTRACT

Hypertension is a condition in which blood pressure rises above normal. According to the World Health Organization (WHO), approximately 40% of people aged 25 years and over were diagnosed with hypertension worldwide in 2018. Chronopharmacology is a circadian rhythm-based therapy that can be considered relevant if the risk and symptoms of the disease can change over time. The purpose of this study was to compare the effectiveness of ramipril in hypertensive patients based on differences in time of use. The time of using the drug is divided into two, namely the light zeitgeber (06.00-18.00) and the dark zeitgeber (18.00-06.00). The research method used is analytic observational using the Cross Sectional design method, prospective data collection techniques in February-May 2022 involving 23 patients (the group using the bright ramipril zeitgeber 14 patients and the dark ramipril zeitgeber 9 patients). Based on the results of the study, patients experienced a decrease in systolic 9.9 mmHg and diastolic 5 mmHg in the ramipril group that was taken on bright zt. The decrease in systolic in the dark zt group was 16.66 mmHg and diastolic was 10.56 mmHg. Based on the results of the analysis using SPSS for the use of the drug ramipril on light zeitgeber and dark zeitgeber p value = 0.062 ($p > 0.05$). The conclusion is that the use of the drug ramipril on light zeitgeber (morning) or dark zeitgeber (night) gives the same effectiveness.

Pendahuluan

Hipertensi yaitu suatu kondisi dimana tekanan darah meningkat di atas normal. Penyakit ini diklaim juga sebagai silent killer sebab hipertensi ini termasuk penyakit yang muncul hampir tidak ada gejala awal tetapi penyakit ini dapat menyebabkan kematian secara diam-diam. Bahkan penyakit ini tidak dapat membunuh penderita secara langsung, namun hipertensi dapat menyebabkan berkembangnya penyakit lain yang tergolong keras dan fatal dan dapat meningkatkan, serangan jantung, gagal ginjal dan risiko stroke (Pudiastuti, 2013). Menurut kriteria JNC VIII, penyakit ini terjadi ketika tekanan darah arteri pada orang dewasa naik di atas 140/90 mmHg dalam setidaknya tiga kali pengukuran berturut-turut (Kayce Bell et al., 2015). Di Indonesia mencapai 34,1% dengan perkiraan jumlah kasus 63.309.620 orang (Riskesdas, 2018). Selain itu, sebanyak 427.218 orang meninggal karena hipertensi pada tahun 2018. Hipertensi terjadi pada kelompok orang usia 31-44 sebesar 31,6%, 45-54 sebesar 45,3% dan 55-64 sebesar 55,2%. Berdasarkan hasil pengukuran, hipertensi tercatat sebesar 34,1% pada orang umur 18 tahun ke atas dengan provinsi paling tinggi penderita hipertensi di Kalimantan Selatan sebesar 44.1% dan terendah di Papua sebesar sebesar 22,2% (Kemenkes RI, 2018).

Kronofarmakologi adalah terapi berbasis ritme sirkadian yang dapat dianggap relevan jika risiko dan gejala penyakit dapat berubah seiring waktu. Tekanan darah mengikuti ritme sirkadian, dengan kadar tekanan darah menurun saat tidur dan meningkat di awal pagi hari pada kebanyakan orang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penyesuaian waktu penggunaan obat untuk mengoptimalkan efek terapi obat (Zappe et al., 2015). Sehingga tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui perbandingan obat ramipril pada pasien hipertensi berdasarkan perbedaan waktu penggunaan.

Beberapa penelitian pernah dilakukan diantaranya penelitian yg dilakukan oleh Sunaga et al (1995) yang meneliti penggunaan obat enalapril berdasarkan kronofarmakologi. Dalam penelitian tersebut didapatkan hasil tekanan darah 24 jam setelah pemberian

enalapril berkurang pada pukul 22:00, tetapi tidak pada pukul 10:00. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Middeke et al (1991) yang meneliti penggunaan kombinasi obat kaptopril dan hidroklorotiazid berdasarkan kronofarmakologi. Dalam penelitian tersebut tekanan darah rata-rata selama 24 jam menunjukkan perbedaan yang sama seperti tekanan darah sistolik dan diastolik, sedangkan denyut jantung tidak berbeda secara signifikan antara tiga rejimen terapi.

Sepengetahuan kami di Indonesia belum ada penelitian terkait penggunaan ramipril berdasarkan pendekatan kronofarmakologi, sehingga kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai penggunaan ramipril berdasarkan pendekatan kronofarmakologi.

Metode

Desain penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan penelitian observational analitik dengan menggunakan metode desain Cross Sectional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas obat ramipril pada pasien hipertensi berdasarkan perbedaan waktu penggunaan. Teknik pengumpulan data secara prospektif dari data sekunder. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji Chi-square dan uji T-dependent.

Populasi penelitian ini yaitu semua pasien rawat inap penderita hipertensi pengguna obat ramipril pada bulan Februari-Mei 2022 di RSUD Singaparna Medika Citrautama Kabupaten Tasikmalaya. Adapun pengambilan sampel yang digunakan yaitu menggunakan metode consecutive sampling dengan jumlah sampel yang didapatkan sebanyak 23 pasien.

Kriteria Inklusi penelitian ini yaitu pasien yang didiagnosa hipertensi, diresepkan ramipril dosis sekali sehari serta bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien yang didiagnosa hipertensi dan diresepkan ramipril dosis sekali sehari tetapi pasien tidak bersedia ikut dalam penelitian.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah waktu pemberian ramipril kepada pasien (zeitgeber terang 06.00-18.00 WIB dan zeitgeber 18.00-06.00 WIB). Variabel dependent

dalam penelitian ini adalah respon tekanan darah pasien setelah menjalani terapi ramipril.

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari KEPK Universitas BTH dengan nomor *ethical clearance* 009/ec.01/kepk-bth/II/2022.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 23 pasien. Hasil data yang diperoleh yaitu distribusi data demografi pasien, profil penggunaan obat dan analisis statistik.

Tabel 1. Distribusi Data Demografi

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	7	30,4
Perempuan	16	69,6
Total	23	100
Usia		
45-54	3	13
55-65	9	39,1
66-74	8	34,8
75-90	3	13
≥ 90	0	0
Total	23	100
Alamat		
Kabupaten Tasikmalaya	20	87
Kota Tasikmalaya	3	13
Total	23	100
Pekerjaan		
IRT	9	39,1
Wiraswasta	6	26,1
Buruh	3	13
Pegawai	5	21,7
Total	23	100
Penyakit Penyerta		
Diabetes Melitus	9	39,1
Sindrom Nefro	8	34,8
Gagal jantung	3	13
Stroke	3	13
Total	23	100

Berdasarkan tabel 1 distribusi data demografi pada kategori jenis kelamin tujuh pasien berjenis kelamin laki-laki (30,4%) sedangkan untuk sampel yang berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 16 orang (69,6%). Hal ini sesuai dengan penelitian Sundari dan Bangsawan (2019) yang menyatakan bahwa perempuan lebih banyak menderita hipertensi daripada laki-laki terutama perempuan yang memasuki lansia. Sebelum menopause, perempuan mulai kehilangan hormon estrogen secara bertahap, pada saat itu hormon estrogen

harus mengalami perubahan seiring dengan berlanjutnya usia, yaitu sekitar usia 45-55 tahun (Sundari & Bangsawan, 2019).

Untuk pembagian usia lansia menurut World Health Organization (WHO) dibedakan menjadi 45-55 tahun, 55-65 tahun, 66-74 tahun, 75-90 tahun, dan ≥ 90 tahun. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil yaitu usia paling banyak menderita hipertensi terjadi pada usia 55-65 tahun sebanyak sembilan pasien (39,1%), Menurut pendapat Nuraini (2015) mengemukakan bahwa tekanan darah berkaitan erat dengan usia menopause. Perempuan menopause memiliki tekanan darah yang tinggi dibandingkan perempuan premenopause. Inilah sebabnya mengapa tekanan darah tinggi lebih sering terjadi pada perempuan (Nuraini, 2015).

Berdasarkan hasil demografi status alamat pasien pengguna obat ramipril paling banyak tinggal di wilayah kabupaten Tasikmalaya yaitu 120 pasien (87%). Hal ini sesuai dengan penelitian Azhari (2017) tingkat pendidikan atau kesadaran dan pengobatan di desa masih rendah dibandingkan dengan perkotaan.

Berdasarkan data demografi status pekerjaan pasien pengguna obat ramipril didapati bahwa paling banyak pekerjaan pasien adalah ibu rumah tangga yaitu sebanyak sembilan pasien (39,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian Bisnu et al (2017) bahwa perempuan yang tidak bekerja atau sebagai ibu rumah tangga dapat beresiko lebih tinggi terkena penyakit hipertensi daripada perempuan yang bekerja. Hal ini kemungkinan disebabkan kurangnya aktifitas fisik yang dilakukan ibu rumah tangga sehingga berisiko lebih tinggi mengalami obesitas dan mengalami tekanan darah tinggi (Bisnu et al., 2017).

Berdasarkan data demografi penyakit penyerta pasien pengguna obat ramipril didapati bahwa pasien dengan penyakit penyerta paling banyak yaitu diabetes melitus sebanyak sembilan pasien (39,1%), Hal ini sesuai dengan penelitian Alfian et al (2017) diketahui bahwa hubungan antara hipertensi dan diabetes mellitus sangat kuat, karena beberapa kriteria yang umum muncul pada pasien hipertensi adalah tekanan darah tinggi, obesitas, dislipidemia, dan peningkatan gula darah.

Tabel 2. Tekanan Darah Pasien pada ZT Terang dan Gelap

Waktu Pemberian	TD		Selisih Sistol	Selisih Diastol
	Awal (mmHg)	Akhir (mmHg)		
ZT Terang (06.00-18.00)	160/80	130/80	30	0
	160/85	130/90	30	-5
	175/80	130/80	45	0
	130/100	120/80	10	20
	120/100	140/75	-20	15
	129/80	120/90	9	-10
	140/90	140/80	0	10
	140/80	120/80	20	0
	120/80	130/80	-10	0
	130/100	130/80	0	20
	130/90	130/100	0	-10
	130/80	125/90	5	-10
	140/90	130/70	10	20
	130/90	130/80	0	10
Rata-rata penurunan tekanan darah			9,21	4,28
ZT Gelap (18.00-06.00)	130/100	120/80	10	20
	160/80	110/80	50	0
	130/90	120/80	10	10
	120/70	100/60	10	10
	130/100	120/75	10	25
	160/90	140/80	20	10
	120/90	110/90	10	0
	160/110	140/100	20	10
130/90	130/80	0	10	
Rata-rata penurunan tekanan darah			15,5	10,5

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa sebanyak 14 pasien mengkonsumsi obat ramipril pada zt terang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistol ramipril yang diminum pada zt terang sebesar 9,21 mmHg dan diastol sebesar 4,28. Sedangkan pada tabel 4.5 menunjukkan bahwa sebanyak 9 pasien mengkonsumsi obat ramipril pada zt gelap dengan penurunan tekanan darah sistol ramipril yang diminum pada zt gelap adalah sebesar 15,5 mmHg dan diastol sebesar 10,5 mmHg. Pemberian ramipril pada zt gelap lebih menurunkan tekanan darah sistol dan diastol dibandingkan saat zt terang.

Tabel 3. Uji T-Dependen Tekanan Darah

Tekanan Darah	ZT Terang		P	ZT Gelap		p
	Mean			Mean		
	Pre	Post		Pre	Post	
Sistol	138,1	128,2	0,063	137,77	121,11	0,008
Diastol	88,21	83,21	0,155	91,11	80,55	0,004

Total			
penuruna n sistol	9,9	16,66	0,062
Total			
penuruna n diastol	5	10,56	
% Total			
penuruna n	50,5%	63,4%	

Pada tabel 3 menunjukkan uji statistik yang dilakukan dengan uji t-dependen. Uji ini bertujuan untuk membandingkan rata-rata dua kelompok yang saling berpasangan. Pada uji t-dependen penarikan kesimpulan dilakukan dengan membandingkan nilai p dengan nilai dengan α analisis. Apabila nilai p bernilai lebih dari 0,05 kedua kelompok dinyatakan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pemeriksaan tekanan darah kelompok zt terang rata-rata sistol untuk pre didapatkan 138,1 mmHg untuk post 128,2 mmHg dan diastol untuk pre didapatkan 88,21 mmHg dan untuk post 83,21 dengan nilai signifikan yang didapatkan yaitu ($p > 0,05$) sistol 0,063 dan diastol 0,155 yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pre dan post pada tekanan darah sistol dan diastol pada pasien hipertensi yang diberikan ramipril kelompok zt terang.

Pada kelompok zt gelap rata-rata sistol untuk pre didapatkan 137,77 mmHg untuk post 121,11 mmHg dan diastol untuk pre didapatkan 91,11 mmHg dan untuk post 80,55 sehingga dapat dilihat bahwa pada pasien yang diberikan ramipril pada zt gelap dapat menurunkan tekanan darah. Pada kelompok zt gelap untuk nilai signifikansi sistol maupun diastol yaitu ($p < 0,05$) sistol 0,008 dan diastol 0,004 hal ini menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara pre dan post pada tekanan darah sistol dan diastol pada pasien hipertensi yang diberikan ramipril kelompok zt gelap.

Untuk total penurunan sistol pada zt terang yaitu sebesar 9,9 mmHg dan untuk diastol yaitu sebesar 5 mmHg dengan persentase penurunan sebesar 50,5%. Sedangkan pada zt gelap penurunan sistol yaitu sebesar 16,6 mmHg dan untuk diastol sebesar 10,56 mmHg dengan persentase penurunan sebesar 63,4%. Nilai signifikan yang didapatkan ($p > 0,05$) yaitu 0,062 hal ini

menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien hipertensi yang diberikan ramipril kelompok zt terang dan zt gelap.

Limitasi dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit dikarenakan dibatasi oleh waktu penelitian. Akan lebih baik jika waktu penelitian lebih Panjang sehingga diharapkan akan semakin terlihat perbedaan rata-rata tekanan darah antara ZT terang dibandingkan dengan ZT gelap.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan dari 23 pasien hipertensi pengguna ramipril yang di rawat inap di RSUD Singaparna Medika Citrautama Kab.Tasikmalaya, untuk penggunaan obat ramipril pada zt terang (pagi hari) atau zt gelap (malam hari) memberikan efektivitas yang sama.

Daftar Pustaka

- Azhari, M. H. (2017). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi di Puskesmas Makrayu Kecamatan Ilir Barat II Palembang. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2(1), 23–30. <https://doi.org/10.30604/jika.v2i1.29>
- Bisnu, M., Kepel, B., & Mulyadi, N. (2017). Hubungan Dukungan Keluarga dengan Derajat Hipertensi pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Ranomuut Kota Manado. *Jurnal Keperawatan UNSRAT*, 5(1), 108807. <https://doi.org/10.35790/jkp.v5i1.14947>
- Kemenkes. (2018). *Profil Kesehatan Indonesia*.
- Middeke, M., Klüglich, M., & Heinrich Holzgreve. (1991). Chronopharmacology of Captopril plus Hydrochlorothiazide in Hypertension: Morning Versus Evening Dosing. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*, 8(6), 506–510. <https://doi.org/10.3109/074205291090>

59186

- Nuraini, B. (2015). Risk Factors Of Hypertension. *J Majority*, 4(5), 10–19.
- Risikesdas. (2018). *Laporan Nasional Risikesdas*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 2019 Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sunaga, Fujimura, Shiga, & Ebihara. (1995). Chronopharmacology of enalapril in hypertensive patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 48, 441–445. <https://doi.org/10.1007/BF00194332>
- Sundari, L., & Bangsawan, merah. (2019). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal Akademika Baiturrahim Jambi*, 8(1), 78. <https://doi.org/10.36565/jab.v8i1.105>
- Zappe, D., Crikelair, N., & Kandra, A. (2015). Time Of Administration Important Morning Versus Evening Dosing Of Valsartan. *Jurnal of Hypertens*, 33(2), 385–392. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01>