

PERBANDINGAN PENURUNAN TEKANAN DARAH SETELAH PEMBERIAN LISINOPRIL MALAM ATAU PAGI HARI

COMPARISON OF BLOOD PRESSURE REDUCTION AFTER LISINOPRIL THERAPY AT BEDTIME OR MORNING TIME

Annisa Nadya Utami¹⁾, Lukman Hakim¹⁾, I Dewa Putu Pramantara²⁾

1) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

2) RSUP DR. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Lisinopril merupakan salah satu pilihan terapi hipertensi dengan mekanisme menghambat kerja dari *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. Penelitian mengenai pengaruh ritme sirkadian terhadap sistem renin-angiotensin membuktikan bahwa target utama dari terapi anti-hipertensi dengan lisinopril justru mengalami puncak aktivasi pada malam hari, saat waktu tidur. Penelitian bertujuan membandingkan penurunan tekanan darah antara pasien hipertensi yang mengkonsumsi lisinopril pada pagi hari dengan pada malam hari. Penelitian merupakan penelitian prospektif analitik dengan rancangan penelitian *cohort*. Cara pengambilan data adalah dengan metode wawancara dan data sekunder berdasarkan rekam medik terhadap pasien rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Mei sampai Juli 2014. Dari 26 pasien yang diambil dalam penelitian ini yaitu pasien hipertensi rawat jalan (kelompok penggunaan lisinopril pagi 13 pasien dan lisinopril malam 13 pasien) dengan diagnosis utama hipertensi yang menggunakan lisinopril 10 mg per hari sebagai terapi hipertensi selama 1 bulan diperoleh hasil penelitian yang menunjukkan penurunan tekanan darah sistole sebesar $13,00 \pm 13,16$ mmHg dan diastole sebesar $6,23 \pm 11,34$ mmHg untuk lisinopril yang dikonsumsi pada pagi hari sedangkan untuk lisinopril yang dikonsumsi malam hari menghasilkan penurunan tekanan darah sistole sebesar $12,23 \pm 15,19$ mmHg dan diastole sebesar $6,62 \pm 11,93$ mmHg. Berdasarkan uji t independen dengan tingkat kepercayaan 95%, hasil di atas tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Lisinopril pemberian satu kali sehari yang diberikan pada malam hari tidak menunjukkan penurunan tekanan darah yang lebih besar dibandingkan pagi hari pada pasien di apotek rawat jalan RSUP Dr. Sardjito.

Kata kunci: hipertensi, ritme sirkadian, lisinopril, kronoterapi

ABSTRACT

Lisinopril is drug choice for hypertension therapy that works by inhibiting the action of angiotensin-converting enzyme (ACE). In 2011, research about the effect of circadian rhythms on the renin-angiotensin system proved that the main target of anti-hypertensive therapy with lisinopril experienced a peak activation at night, at bedtime. This study aimed to compare the reduction in blood pressure among outpatients with hypertension that consume lisinopril in the morning and at bedtime. This study was a prospective cohort analytic study design. The data was collected by interviews and secondary data based on the patient's medical record on period May until June 2014 in the Dr. Sardjito hospital. There were 26 patients who took this study, consist of outpatient hypertension (13 patients use of lisinopril in the morning and 13 patients use lisinopril at bedtime) with main diagnose was hypertension using lisinopril 10 mg in daily treatment of hypertension during the first month. The results showed systolic blood pressure decreased at $13,00 \pm 13,16$ mmHg and diastolic mmHg at $6,23 \pm 11,34$ in patients that took lisinopril in the morning, meanwhile there was a decrease in systolic blood pressure at $12,23 \pm 15,19$ mmHg and diastolic by $6,62 \pm 11,93$ mmHg and for the bedtime consumed lisinopril. Based on a independent sample t-test with 95% confidence level, the results showed no significant difference ($p > 0.05$). Lisinopril which was given once daily in the morning and at bedtime did not show any significant difference in blood pressure reduction in patients with hypertension in the outpatient pharmacy department of RSUP Dr. Sardjito.

Keywords: hypertension, circadian rhythm, lisinopril, chronotherapy

PENDAHULUAN

Selama bertahun-tahun lisinopril telah menjadi obat pilihan dalam terapi pasien dengan hipertensi. Lisinopril merupakan senyawa yang memiliki efek menurunkan tekanan darah dengan mekanisme menghambat kerja dari *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. ACE berperan penting dalam produksi angiotensin II yang berfungsi mengatur keseimbangan tekanan darah. ACE tersebar di banyak jaringan dan juga

terdapat di berbagai macam sel, dan terpusat di sel endotelial sehingga produksi tertinggi dari angiotensin II berada di pembuluh darah, bukan di ginjal (Wells *et al.*, 2008).

Aturan konsumsi obat selama ini hanya didasarkan pada perhitungan-perhitungan farmakokinetik yang dapat memperkirakan kisaran konsentrasi obat dalam darah dan menjaga agar kadar obat dalam darah tetap berada dalam rentang terapeutik tanpa mempertimbangkan faktor diurnal dan nokturnal dari sistem dalam tubuh pasien. Sejak dua-tiga dekade belakangan ini para ilmuwan di bidang kesehatan menyimpulkan bahwa faktor diurnal dan

Korespondensi:

Annisa Nadya Utami

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

nokturnal mempengaruhi ritme sirkadian tubuh semua makhluk hidup, termasuk manusia. Ritme sirkadian ini kemudian secara otomatis mengatur kinerja berbagai fungsi fisiologik, termasuk sekresi hormon-hormon yang mempengaruhi tekanan darah (Hermida *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian-penelitian mengenai pengaruh ritme sirkadian, telah dibuktikan bahwa efektivitas pemberian beberapa obat mengalami peningkatan yang cukup signifikan apabila waktu pemberiannya disesuaikan dengan waktu aktivasi dari target kerja suatu obat. Penelitian terbaru membuktikan bahwa enzim HMG-CoA reduktase yang menjadi target utama dari simvastatin, merupakan enzim yang aktif pada waktu pagi hingga siang hari, sehingga saat ini simvastatin lebih disarankan untuk diminum pada pagi hari (Ohdo, 2007). Pemberian kaptopril pada malam hari terbukti dapat memulihkan kontrol tekanan darah dan menurunkan rasio tekanan darah malam (Qiu *et al.*, 2005).

Lisinopril merupakan ACE inhibitor yang lebih sering diresepkan dibandingkan ACE inhibitor lainnya sehingga diharapkan dapat mempermudah dalam pengumpulan sampel di lapangan (Fadhliyani, 2012). Selama ini, aturan pengobatan yang berlaku untuk lisinopril adalah diminum pada perut kosong dan disarankan untuk diminum pada pagi hari. Berdasarkan penelitian selama 24 jam, sistem renin angiotensin- aldosteron yang merupakan target utama dari terapi antihipertensi dengan lisinopril justru mengalami puncak aktivasi pada malam hari, saat waktu tidur (Hermida *et al.*, 2011). Dengan demikian, apabila diminum menjelang tidur maka diasumsikan waktu tercapainya kadar puncak dari lisinopril dapat terjadi bersamaan dengan puncak aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron. Oleh karena itu, banyak apoteker yang mulai menyarankan penggunaan lisinopril pada malam hari, bukan pagi atau siang hari seperti yang dulu diterapkan (Macchiarulo *et al.*, 1999).

Di Asia, khususnya masyarakat Indonesia, masyarakatnya memiliki perbedaan ras dan sifat- sifat fisiologis jika dibandingkan dengan masyarakat Amerika dan Eropa, sehingga dapat menimbulkan berbagai variasi respon terhadap suatu data terapi. Penelitian ini diharapkan dapat

memperkaya data kesehatan mengenai pengaruh dari penyesuaian waktu pemberian lisinopril sesuai ritme sirkadian terhadap efektivitas terapi anti-hipertensi.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif analitik observatif dengan rancangan penelitian *cohort*. Dalam penelitian ini yang menjadi faktor risiko adalah adanya perbedaan waktu minum obat yang rutin dilakukan pasien sedangkan efek yang ditimbulkan adalah terjadinya perbedaan penurunan tekanan darah pada pasien. Pada penelitian ini membandingkan penurunan tekanan darah pada pasien yang meminum lisinopril pada pagi hari dengan penurunan tekanan darah pada pasien yang meminum lisinopril pada malam hari untuk melihat waktu minum yang dapat memberikan penurunan tekanan darah yang lebih signifikan.

Subjek Penelitian

Subyek penelitian adalah pasien rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito yang mendapat terapi anti hipertensi lisinopril secara peroral dengan dosis 10 mg sekali sehari serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *quota sampling* sesuai dengan besar jumlah sampel yang telah dihitung.

Kriteria inklusi berupa pasien mendapat terapi lisinopril dengan dosis 10 mg satu kali sehari pada pagi atau malam hari dan tidak mengalami penggantian obat anti hipertensi selama periode penelitian. Kriteria eksklusi berupa pasien memiliki gangguan ginjal dan hepar, pasien yang memiliki pekerjaan pada malam hari (ritme sirkadian tidak normal), pasien dengan perhatian khusus (ibu hamil dan menyusui), pasien menggunakan obat lain yang dapat berinteraksi dan mempengaruhi kinerja lisinopril, dan pasien yang tidak bersedia mengikuti jalannya penelitian

Variabel Penelitian

Variabel dari penelitian ini terdiri dari 4 macam, yaitu variabel bebas, variabel terkontrol, variabel tergantung, dan variabel antara. Variabel bebas dari penelitian ini adalah jenis kelamin pasien, penyakit, obat lain yang diterima, dan waktu minum obat pasien. Variabel terkontrol adalah jenis obat (generik) dan dosis yang

diberikan (10 mg satu kali sehari). Variabel tergantung berupa respon tekanan darah sistolik dan diastolik pasien setelah menjalani terapi dengan lisinopril selama 1 bulan. Variabel antara yaitu kepatuhan dan pola hidup pasien selama penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan pengambilan data melalui data primer dan data sekunder. Data diambil di RSUP Dr. Sarjito Yogyakarta pada kurun waktu Mei-Juli 2014. Pada awalnya dilakukan penjarangan pasien yang memperoleh lisinopril selama sebulan di apotek rawat jalan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Setelah dilakukan pengamatan selama 1,5 bulan terjaranglah 44 pasien yang memperoleh resep lisinopril untuk sebulan mendatang. Setelah melalui seleksi kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh 24 pasien yang memenuhi syarat untuk diikuti sertakan dalam penelitian ini, 13 orang pasien yang mengkonsumsi lisinopril pada pagi hari dan 13 pasien yang mengkonsumsi

lisinopril pada malam hari. Adapun karakteristik pasien yang diikuti sertakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel I.

Jumlah pasien yang sangat terbatas menyebabkan penelitian ini mengalami beberapa keterbatasan diantaranya pasien laki-laki maupun pasien perempuan (keduanya diambil sebagai data penelitian), tidak dilakukan pemisahan umur untuk pasien dewasa dan pasien geriatri, pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini tidak seluruhnya pasien yang murni menderita hipertensi stage 1 saja, tetapi ada juga diagnosa-diagnosa sekunder yang dimiliki pasien selain diagnosa hipertensinya, dan selain pasien mengonsumsi obat penurun tekanan darah tinggi, pasien juga mengonsumsi obat-obat lain sebagai terapi diagnosa sekunder masing-masing pasien.

Hasil Pengambilan Data Sekunder dan Uji Statistik

Pengukuran tekanan darah menggunakan spigmomanometer harus dilakukan oleh tenaga kesehatan yang berkompetensi, misalnya perawat. Hasil pengukuran kemudian dicatat dalam lembar

Tabel I. Karakteristik Subyek Uji

Karakteristik Pasien	Lisinopril 10 mg Pagi (Sebelum jam 09.00) n=13	Lisinopril 10 mg Malam (Setelah jam 18.00) n=13
Jenis Kelamin :		
Laki-laki	7	8
Perempuan	6	5
Usia (mean ± SD) (tahun)	55,38 ± 10,94	60,38 ± 8,67
Minimal	40	45
Maksimal	74	76
Diagnosis :		
Hipertensi	2	2
Penyakit Jantung	4	7
Diabetes Melitus	2	1
Dislipidemia	3	2
Dispepsia	2	1
Penggunaan Obat Lain :		
Obat Jantung	9	8
Obat Hemostatik	6	7
Obat Dislipidemia	3	6
Vitamin	2	1
Obat Hipoglikemik	2	2

resume dan dikumpulkan di dalam map rekam medik pasien. Hasil pengukuran tekanan darah inilah yang digunakan sebagai data sekunder untuk penelitian ini. Tekanan darah awal pasien diukur ketika pasien memeriksakan diri dan memperoleh resep lisinopril untuk penggunaan 1 bulan kedepan. Setelah pasien menjalani terapi selama 1 bulan, pasien kembali ke rumah sakit untuk kontrol dan tekanan darah diukur kembali untuk kemudian dibandingkan dengan tekanan darah awal, waktu pengukuran tekanan darah adalah selama jam-jam pemeriksaan di poliklinik yaitu pukul 09.00 sampai dengan pukul 15.00.

Tekanan darah awal pasien

Saat pasien melakukan pemeriksaan (kontrol) di poliklinik di rumah sakit, setiap pasien akan menjalani pemeriksaan tekanan darah oleh perawat yang bertugas di poliklinik tersebut, kemudian hasil pemeriksaan tekanan darah pasien dicatat di lembar resume pemeriksaan oleh perawat dan dikumpulkan di dalam catatan medik pasien. Pada Tabel II ditampilkan hasil analisis kesetaraan tekanan darah awal pasien yang menjadi subyek uji pada penelitian ini.

Dari data tekanan darah awal pasien dilakukan uji statistik deskriptif untuk memperoleh nilai rata-rata dan deviasi standar dari tekanan darah sistole dan diastole pada pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari maupun pada malam hari. Rata-rata tekanan darah sistole awal pada pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari adalah $141,00 \pm 7,76$ mmHg dengan rata-rata tekanan darah diastole awal $85,23 \pm 12,47$ mmHg. Pada data pasien yang menggunakan lisinopril pada malam hari diperoleh hasil rata-rata tekanan darah sistole awal $134,54 \pm 15,72$ mmHg dengan rata-rata diastole awal $83,54 \pm 8,82$ mmHg. Dari hasil uji t-independen diperoleh nilai p tekanan darah sistole awal pasien sebesar 0,201

(*equal variances not assumed*). Dari nilai p yang lebih besar dari 0,05 tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai sistole awal pasien di kedua kelompok tidak berbeda signifikan. Analisis data tekanan darah diastole awal yang merupakan data terdistribusi bebas dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Uji ini bertujuan untuk menguji kesamaan rata-rata antara 2 populasi independen dimana ragam populasi tidak diketahui. Dari hasil uji *Mann-Whitney* diperoleh nilai p sebesar 0,713 ($>0,05$) yang menunjukkan bahwa data diastole awal pasien di kedua kelompok juga tidak berbeda signifikan.

Tekanan Darah Pasien Setelah Menggunakan Lisinopril ada Pagi Hari selama 1 Bulan

Setelah menjalani terapinya selama satu bulan, pasien kembali melakukan kontrol ke poliklinik rumah sakit. Saat kontrol kembali, pasien menjalani pemeriksaan tekanan darah lagi. Hasil pemeriksaan tekanan darah inilah yang kemudian akan dibandingkan dengan hasil pengukuran tekanan darah awal sebulan yang lalu.

Pada Tabel III telah ditampilkan hasil statistik deskriptif yang menunjukkan bahwa rata-rata tekanan darah sistole awal pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari adalah $141,00 \pm 7,76$ mmHg setelah menjalani terapi 1 bulan dengan lisinopril 10 mg pada pagi hari terjadi penurunan tekanan darah sistolik menjadi $128,00 \pm 12,50$ mmHg. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari mengalami penurunan tekanan darah sistole sebesar $13,00 \pm 13,16$ mmHg atau sebesar 9,22% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastole, rata-rata tekanan darah awal pasien adalah $85,23 \pm 12,47$ mmHg dan setelah penggunaan lisinopril 10 mg pada pagi hari selama 1 bulan pasien

Tabel II. Tekanan Darah Awal Pasien yang Menggunakan Lisinopril Pagi dan Pasien yang Menggunakan Lisinopril Malam

Tekanan Darah	Lisinopril Pagi (Mean $\pm$ SD)	Lisinopril Malam (Mean $\pm$ SD)	p
Tekanan Darah Sistole (mmHg)	141.00 $\pm$ 7.76	134.54 $\pm$ 15.72	0.201 a
Tekanan Darah Diastole (mmHg)	85.23 $\pm$ 12.47	83.54 $\pm$ 8.82	0.713 b

^a Independent sample *t* test ($\alpha = 0,05$) ^b Mann-Whitney test ($\alpha = 0,05$)

mengalami penurunan tekanan darah diastole menjadi $79,00 \pm 12,47$ mmHg.

Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari mengalami penurunan tekanan darah diastole sebesar $6,23 \pm 11,34$ mmHg atau sebesar 7,31% dari tekanan darah diastole awal.

Tekanan Darah Pasien Setelah Menggunakan Lisinopril pada Malam Hari selama 1 Bulan

Pada Tabel IV telah ditampilkan hasil statistik deskriptif yang menunjukkan bahwa rata-rata tekanan darah sistole awal pasien yang menggunakan lisinopril pada malam hari adalah $134,54 \pm 15,72$ mmHg setelah menjalani terapi 1 bulan dengan lisinopril 10 mg pada pagi hari terjadi penurunan tekanan darah sistolik menjadi $122,31 \pm 15,76$ mmHg. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien yang menggunakan lisinopril pada pagi hari mengalami penurunan tekanan darah sistol sebesar atau sebesar $12,23 \pm 15,19$ mmHg atau 9,09% dari tekanan darah awal.

Sementara untuk tekanan darah diastole, rata-rata tekanan darah awal pasien adalah $83,54 \pm 8,82$ mmHg dan setelah penggunaan lisinopril 10 mg pada malam hari selama 1 bulan pasien mengalami penurunan tekanan darah diastole menjadi $76,92 \pm 9,90$ mmHg.

Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien yang menggunakan lisinopril pada

malam hari mengalami penurunan tekanan darah diastole sebesar $6,62 \pm 11,93$ mmHg atau sebesar 7,92% dari tekanan darah diastole awal.

Perbandingan Penurunan Tekanan Darah Pasien yang Menggunakan Lisinopril pada Pagi Hari dan Malam Hari

Setelah dilakukan pengumpulan data awal dan data akhir dari kedua kelompok subyek uji, dilakukan analisis dengan *software* statistik untuk mempermudah penarikan kesimpulan.

Tabel V menunjukkan analisis data yang dilakukan dengan uji t-independen. Uji ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan rata-rata antara dua kelompok sampel yang tidak berhubungan. Pada uji t-independen penarikan kesimpulan dilakukan dengan membandingkan nilai *p* dengan nilai α analisis. Analisis ini dilakukan dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) apabila nilai *p* bernilai lebih dari 0,05 kedua kelompok dinyatakan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Dari uji t-independen terhadap data penurunan tekanan darah pasien diperoleh nilai *p* 0,891 untuk Δ sistole dan 0,934 untuk Δ diastole. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian lisinopril pada malam hari tidak menyebabkan penurunan tekanan darah (sistole maupun diastole) yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan pemberian lisinopril

Tabel III. Tekanan Darah Pasien yang Menggunakan Lisinopril Pagi

No	Kode Pasien	TD Awal (mmHg)		TD Setelah 1 Bulan Terapi Lisinopril 10 mg (mmHg)		Δ Sistole	Δ Diastole
		Sistole 1	Diastole 1	Sistole 2	Diastole 2		
1	P1	140	77	130	75	10	2
2	P2	140	80	125	90	15	-10
3	P3	146	95	120	90	26	5
4	P4	140	100	115	75	25	25
5	P5	150	71	135	60	15	11
6	P6	150	100	132	103	18	-3
7	P7	150	100	150	90	0	10
8	P8	130	95	130	76	0	19
9	P9	147	69	112	58	35	11
10	P10	130	90	125	80	5	10
11	P11	145	86	130	70	15	16
12	P12	130	80	110	80	20	0

Tabel IV. Tekanan Darah Pasien yang Menggunakan Lisinopril Malam

No.	Kode Pasien	TD Awal (mmHg)		TD Setelah 1 Bulan Terapi Lisinopril 10 mg (mmHg)		Δ Sistole	Δ Diastole
		Sistole 1	Diastole 1	Sistole 2	Diastole 2		
1	M1	100	65	90	60	10	5
2	M2	155	90	115	65	40	25
3	M3	150	95	105	60	45	35
4	M4	120	80	110	75	10	5
5	M5	150	80	145	80	5	0
6	M6	125	80	120	80	5	0
7	M7	140	80	125	75	15	5
8	M8	130	80	115	80	15	0
9	M9	120	85	120	80	0	5
10	M10	150	80	135	80	15	0
11	M11	138	100	130	85	8	15
12	M12	141	91	140	90	1	1
13	M13	130	80	140	90	-10	-10
Mean $\pm$ SD		134,54 $\pm$ 15,72	83,54 $\pm$ 8,82	122,31 $\pm$ 15,76	76,92 $\pm$ 9,90	12,23 $\pm$ 15,19	6,62 $\pm$ 11,93

Tabel V. Signifikansi Penurunan Tekanan Darah pada Pasien yang Menggunakan Lisinopril Pagi dan Pasien yang Menggunakan Lisinopril Malam

Penurunan Tekanan Darah	Lisinopril Pagi (Mean $\pm$ SD)	Lisinopril Malam (Mean $\pm$ SD)	p^*
Δ Sistole (mmHg)	13,00 $\pm$ 13,16	12,23 $\pm$ 15,19	0,891
Δ Diastole (mmHg)	6,23 $\pm$ 11,34	6,62 $\pm$ 11,93	0,934

*Independent sample t-test ($\alpha = 0,05$)

pada pagi hari.

Penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian-penelitian kronoterapi lisinopril yang pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Macchiarulo *et al.* disimpulkan bahwa pemberian lisinopril pada malam hari dapat menurunkan tekanan darah pagi hari (*early morning blood pressure*) dibandingkan lisinopril yang diberikan pada pagi hari (Macchiarulo *et al.*, 1999). Selain itu pada tahun 2011 Hermida *et al.* dalam artikelnya *Circadian Rhythms in Blood Pressure Regulation and Optimization of Hypertension Treatment With ACE Inhibitor and ARB Medication* memaparkan bahwa lisinopril dengan dosis 20 mg/hari selama 8 minggu menunjukkan bahwa pemberian pada malam hari (pukul 22.00) dapat memberikan penurunan tekanan darah pagi hari yang lebih baik jika dibandingkan waktu pemberian lainnya (pukul 08.00 maupun pukul 16.00).

Adanya perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti adanya perbedaan metode penelitian yang digunakan. Penelitian ini menggunakan 2 kelompok subyek uji berbeda yang menjalani perlakuan berbeda sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan satu kelompok uji dengan subyek uji yang sama dengan memberikan *wash-out periode* di antara dua waktu perlakuan; pada penelitian ini tidak dilakukan pengecekan *Ambulatory Blood Pressure* Pemantauan (ABPM) sebagai *baseline* pembandingan terhadap pengukuran tekanan darah setelah pasien menjalani terapi; adanya perbedaan karakteristik subyek yang terlibat selama penelitian yaitu dari segi usia, ras (Rodriguez *et al.*, 1994; Crawford *et al.*, 2009), diagnosis sekunder, dan terapi lain yang digunakan bersamaan; dan pada penelitian sebelumnya (Macchiarulo *et al.*, 1999) subyek uji yang dipilih adalah pasien dengan diagnosa hipertensi yang sama sekali

belum pernah mendapatkan terapi antihipertensi sebelumnya, sementara pada penelitian ini tidak ditemukan adanya subyek uji yang baru pertama kali menggunakan lisinopril sehingga tiap pasien memiliki kemungkinan adanya normalisasi tekanan darah karena penggunaan lisinopril sebelumnya.

Selain karena perbedaan-perbedaan tersebut adanya perbedaan hasil juga dapat disebabkan oleh adanya kendala-kendala selama penelitian, seperti jumlah pasien yang terbatas selama periode pengambilan data; kepatuhan pasien hipertensi untuk rutin meminum obatnya pada jam-jam tertentu secara rutin dapat menjadi suatu kendala karena tidak semua pasien dapat melakukan hal tersebut dan peneliti tidak dapat memantau kepatuhan pasien secara langsung. Pada penelitian ini kendala ini berusaha diminimalisasi dengan mengeliminasi pasien yang menyatakan bahwa pasien meminum obat pada jam yang tidak tentu setiap harinya, sementara pasien yang terbiasa meminum rutin diingatkan untuk terus melanjutkan meminum obat secara rutin sesuai dengan jam minum biasanya; seperti kepatuhan, gaya hidup dan pola makan subyek uji juga dapat menjadi salah satu faktor pengganggu. Dalam menangani hal ini saat wawancara pasien memperoleh konseling lanjut mengenai terapi non-farmakologis yang dapat dilakukan dan pola makan seperti apa yang disarankan untuk pasien hipertensi.

Kendala lain yaitu pasien dipper dan non-dipper tidak dibedakan karena di Indonesia memang belum banyak pasien yang dikelompokkan berdasarkan jenis hipertensinya, sehingga pada penelitian ini tidak dapat dipisahkan antara pasien hipertensi dipper dan pasien hipertensi nondipper. Pemisahan ini dapat memberikan pengaruh yang berarti pada penelitian terapi antihipertensi karena penggunaan obat anti-hipertensi yang digunakan dengan aturan yang telah menyesuaikan ritme sirkadian pasien akan lebih terlihat signifikan perbedaannya pada pasien *dipper* (Mahabala *et al.*, 2013). Penelitian membuktikan bahwa pasien *non-dipper* yang menggunakan obat anti-hipertensi pada pagi hari dapat berubah menjadi pasien *dipper* dan menurunkan tekanan darah malam harinya dengan mengganti waktu minum

obatnya menjadi malam hari (Takeda *et al.*, 2009).

KESIMPULAN

Pada pasien rawat jalan yang memperoleh lisinopril dengan masa pengamatan 1 bulan dengan berbagai keterbatasan penelitian, disimpulkan bahwa penurunan tekanan darah sistole maupun diastole pada pasien yang meminum lisinopril pada malam hari tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p>0,05$) jika dibandingkan dengan penurunan tekanan darah pasien yang meminum lisinopril pada pagi hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Crawford, M.H., DiMarco, J.P., Paulus, W.J., 2009, *Cardiology*, Mosby/Elsevier, USA.
- Fadhliyani, 2012, Analisa Penggunaan Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Yogyakarta, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Hermida, R.C., Ayala, D.E. Portaluppi, F., 2007, Circadian Variation of Blood Pressure: the Basis for the Chronotherapy of Hypertension. *Advance Drug Delivery Review*, **59**(9): 904–922.
- Macchiarulo, C., Pieri, R., Mitolo, D.C. Pirrelli, A., 1999, Management of Antihypertensive Treatment with Lisinopril: a Chronotherapeutic Approach, *European Review for Medical and Pharmaceutical Science*, **3**(6): 269–275.
- Mahabala, C., Kamath, P., Bhaskaran, U., Pai, N.D., Pai, A.U., 2013, Antihypertensive Therapy: Nocturnal Dippers and Nondippers. Do we treat them differently?, *Journal of Vascular Health and Risk Management*, **2013**(9): 125–133.
- Ohdo, S., 2010, Chronopharmaceutics: Pharmaceutics Focused on Biological Rhythm. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **33**(2): 159–167.
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L., 2005, The Age-Dependent Relation of Blood Pressure to Cognitive Function and Dementia. *The Lancet Neurology*, **4**(8): 487–499.

- Rodriguez, B.L., Labarthe, D.R., Huang, B., Lopez-Gomez, J., 1994, Rise of Blood Pressure with Age, New Evidence of Population Differences, *Journal of Hypertension*, **24**(6): 779 - 785.
- Takeda, A., Toda, T., Fujii, T., Matsui, N., 2009, Bedtime Administration of Long-Acting Antihypertensive Drugs Restores Normal Nocturnal Blood Pressure Fall in Nondippers with Essential Hypertension, *Clinical and Experimental Nephrology*, **13**(5): 467–472.
- Wells, B., DiPiro, J., Schwinghammer, T., Matzke, G., Yee, G., Posey, L.M., Talbert, R.L., 2008, *Pharmacotherapy Handbook*, 7th Ed., McGraw Hill Professional, New York.