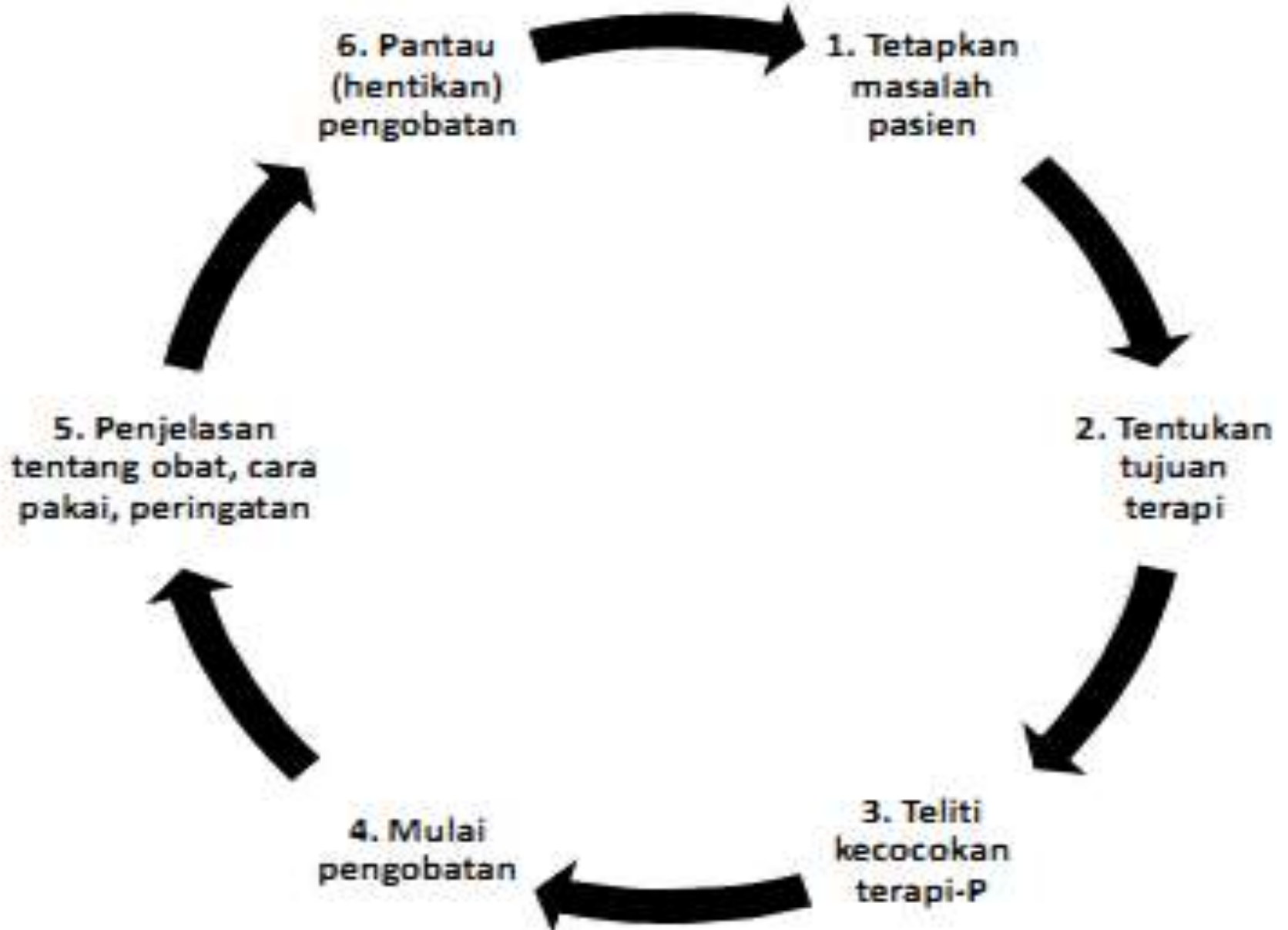


MONITORING DAN EVALUASI EFEK OBAT

Fathiyah Safithri

**LABORATORIUM FARMAKOLOGI FK-UMM
2020**

Siklus Terapi Rasional



Monitoring Hasil Pengobatan

- ▶ **Tujuan** : untuk mengetahui
 - ★ apakah terapi yg diberikan dpt mengatasi problem pasien
 - ★ apakah ada efek samping yg mengganggu
- ▶ **Cara monitoring** :
 - 💧 **Aktif** : pasien diminta dtg kembali / kontrol pd wkt yg telah ditentukan (tgt penyakitnya, lama pengobatan, & jml maksimum obat diresepkan)
 - 💧 **Pasif** : dokter hanya menjelaskan apa yg hrs dilakukan pasien jk obat tdk manjur, ada efek samping yg mengganggu, dll → pasien melakukan monitoring sendiri

Monitoring Hasil Pengobatan

Manjurkah pengobatan yg diberikan ?

- Ya, pasien sembuh → stop Tx
- Ya, tp belum selesai → ES serius ada ?
 - Tidak : Tx diteruskan
 - Ya : pertimbangkan kembali dosis atau ganti pilihan obat
- Tidak, pasien blm sembuh → teliti semua langkah :
 - Dx tepat ?
 - Tujuan pengobatan benar ?
 - *P-drug cocok utk pasien tsb ?*
 - *Peresepan benar (dosis, jml obat ~lama terapi)?*
 - Pasien sudah dpt penjelasan yg benar ?
 - Obat betul-betul sdh diminum ?
 - *Efek sdh dipantau benar ?*
 - Penyebab gagal terapi (?) → stop Tx

GUIDELINES FOR ALTERING DRUG THERAPY

Jika regimen obat tidak efektif, lakukan perubahan terapi jika:

- ▶ pasien sudah mendapat dosis yang cukup
- ▶ pasien patuh terhadap regimen yang direkomendasikan

Jika regimen menyebabkan efek samping yang mengancam jiwa →
hentikan penggunaan obat tersebut

Jika pasien bakal tidak patuh terhadap pengobatan karena efek samping yang tidak bisa diterima → hentikan obat

Jika pasien mengalami efek samping yang tidak mengancam jiwa dan ingin melanjutkan pengobatan, minimalkan efek samping dengan melakukan perubahan pada dosis atau waktu pemberian obat

MONITORING EFEK TERAPI

TAHAP PROSES PEMANTAUAN TERAPI


- ▶ **Tahap 1**
Tetapkan tujuan terapi (untuk semua terapi yang dilakukan)
- ▶ **Tahap 2**
Tentukan parameter monitoring yang spesifik terhadap pasien atau spesifik terhadap obat
- ▶ **Tahap 3**
Integrasikan semua rencana monitoring
- ▶ **Tahap 4**
Ambil data
- ▶ **Tahap 5**
Lakukan penilaian ttg respon pasien thd obat

Apa saja yang harus dipantau ?

KETEPATAN PEMBERIAN OBAT

- ▶ mendeteksi apakah ada obat-obat yang dapat menimbulkan reaksi alergi pada penderita
- ▶ memastikan apakah obat-obat yang diberikan sudah sesuai berdasarkan pertimbangan: keadaan penderita (status penyakit, kehamilan, neonatus, pediatrik, geriatrik), dosis, signa, durasi, waktu pemberian, rute pemberian, bentuk sediaan
- ▶ mengecek apakah ada duplikasi pemberian obat,
- ▶ memastikan apakah semua obat telah diberikan sesuai dengan waktu pemberian dan tidak ada yang terlewat

lanjutan

- ▶ **EFEKTIFITAS TERAPI**
 - dapat dilihat dari parameter klinik yang sesuai dengan tujuan terapi
 - ▶ **ADR (adverse drug reaction)**
 - ▶ **INTERAKSI OBAT**
 - ▶ **TOKSISITAS**
 - ▶ **KEPATUHAN**
- 

CARA MONITORING EFEK TERAPI

- ▶ **Langsung pd pasien** (efek pd organ yg bisa diketahui lewat anamnesis, pemr fisik ataupun penunj)
- ▶ **Secara Tidak Langsung** → **Periksa kdr obat dlm plasma**

MONITORING EFEK TERAPI SECARA LANGSUNG

Sebelum terapi dimulai :

- pahami farmakodinami obat
- pahami farmakokinetik obat (tms onset, durasi, dan efek maksimumnya)
- catat derajat gejala sbllm diberi obat

Setelah terapi diberikan :

- catat derajat gejala setelah diberi obat

Bagaimana caranya ?

- ▶ Pengamatan kondisi klinik pasien (fatigue, jaundice, pucat)
- ▶ Pengamatan vital sign (BP, nadi, RR, T)
- ▶ Pengamatan parameter laboratorium
- ▶ Pengamatan waktu & cara pemberian obat
- ▶ Komunikasi dengan pasien

APA PARAMETER UNTUK MONITORING

- ▶ Berbeda setiap penyakit
- ▶ Berbeda setiap obat
- ▶ Dipengaruhi ada-tidaknya penyakit penyerta (gagal ginjal, gangguan fungsi hati)
- ▶ Dipengaruhi tujuan penggunaan obat, cth: monitoring Captopril untuk DM nephropathy berbeda dg Captopril sbg antihipertensi

Penentuan Derajat Gejala

- ▶ Skala (nyeri, kekuatan otot, dll)
- ▶ Alat ukur berat (udem anasarka, obesitas)
- ▶ Alat ukur meteran (bengkak sendi, ascites, dll)
- ▶ Termometer (febris)
- ▶ Tensimeter (hipertensi, dehidrasi)
- ▶ Reflek hammer (reflek fisiologis & patologis)
- ▶ Hasil pemeriksaan penunjang (Lab darah, urine, radiologis, EKG, dll)

Contoh : Parameter monitoring pada penggunaan ANTIBIOTIKA


1. Efektivitas Terapi:

- ▶ Vital sign: temp, nadi, RR + BP (sepsis)
- ▶ Kondisi klinik: lemah, tanda peradangan
- ▶ Parameter lab: leukosit

2. ADR:

- ▶ A. **Penicillin, cefalosporin:** rash, anaphylaxis, urticaria, LFT (Dicloxacillin)
- ▶ B. **Chloramphenicol:** Hb, leukosit, trombosit.
- ▶ C. **Quinolon:** rash, gangguan GIT
- ▶ D. **Erythromycin:** gangguan GIT, fungsi dengar
- ▶ E. **Aminoglikosida:** fungsi ginjal, fungsi dengar
- ▶ F. **Anti TBC:** LFT, mual

lanjutan

3. **Interaksi:** Quinolon+ antasida, antibiotika+makanan
 4. **Pemberian obat:** cek interval waktu pemberian, cara pemberian,
 5. **Gagal ginjal:** cek apakah perlu penyesuaian dosis?
 6. **Gangguan fungsi hati:** cek apakah perlu penyesuaian dosis?
- 

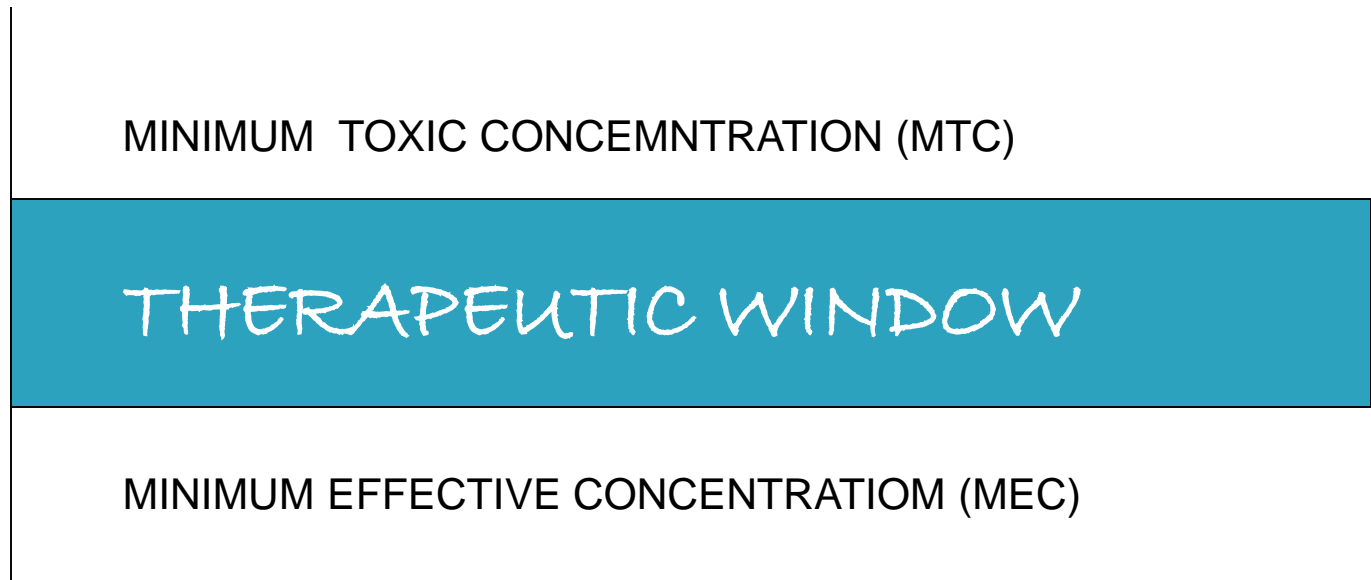
MONITORING EFEK TERAPI TIDAK LANGSUNG (Pengukuran Kadar Obat dlm darah)

- ▶ T.u utk obat dg Tx window sempit
- ▶ Tidak perlu dilakukan pd ;
 - ★ sebagian besar obat → Tx window luas → tidak dilakukan
 - ★ Obat yg sedikit / jarang ES

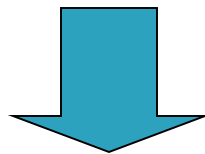
Perlu dilakukan, krn :

- ★ Konsentrasi obat dlm sirkulasi menggambarkan konsentrasi obat di target reseptor
- ★ Ada korelasi antara kdr obat dlm sirkulasi dg respon obat
- Utk mencapai hasil Tx optimal, perlu mengetahui apakah kdr obat dlm srkulasi sdh mencapai rentang terapi
- Tujuan akhir : mendptkan konsentrasi optimal dg ESO minimal untuk pasien

RANGE THERAPY / THERAPEUTIC WINDOW



**KONSENTRASI OBAT DALAM PLASMA MENGGAMBARAKAN
KONSENTRASI OBAT DI TARGET RESEPTOR**



MENENTUKAN INTENSITAS EFEK OBAT

Indikasi Pengukuran Kadar Obat dlm darah

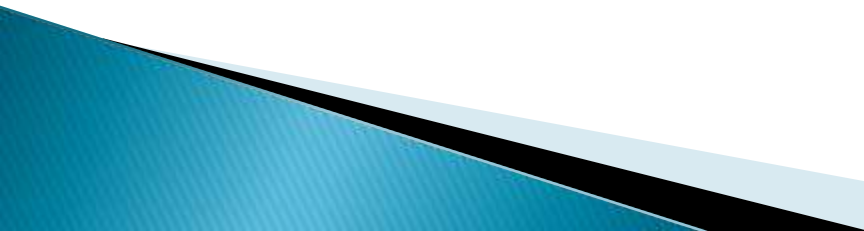
- ☺ Tx window sempit
- ☺ Terjadi konsekuensi serius jk over / underdosing
- ☺ Tidak tdp hubungan antara dosis dg konsentr Ox dlm sirkulasi, tapi ada hubungan yg erat antara konsentr Ox dlm sirk dg efek Tx/toksik
- ☺ Respon farmakologis sulit dinilai
- ☺ Ada perubahan kead fisiologis → pengaruhi konsent Ox dlm sirkulasi
- ☺ Ada dugaan interaksi obat
- ☺ Ada dugaan *non compliance*
- ☺ Ada keluhan toksisitas

Contoh obat yg perlu diukur kdrnya

- ▶ Cardiac stimulan (digoksin)
- ▶ Antikejang (dilantin, tegretol, depakane, fenobarbital)
- ▶ Antibiotik (amikasin, gentamisin, vankomisin)
- ▶ Antikanker (methotrexate)
- ▶ Immunosupresan (siklosporin, tacrolimus)
- ▶ Antidepresan (trisiklik antidepresan)
- ▶ Litium
- ▶ Bronkodilator (teofilin)

MONITORING EFEK SAMPING OBAT (ESO)

EFEK SAMPING OBAT (ESO)

- ▶ Efek obat yang tidak dikehendaki, yang merugikan / membahayakan (pada dosis yang lazim digunakan)
 - ▶ Tidak dapat dihindari, tp dapat ditekan seminimal mungkin dengan menghindari faktor resiko
 - ▶ Merupakan konsekuensi pengobatan
- 

ANGKA KEJADIAN ESO di negara barat

- ✓ Px.MRS 10 hr, mendapat 5–10 obat → 25 % menderita ESO & 1% fatal
- ✓ Px dikirim ke RS dari praktek swasta 25% ok ESO
- ✓ Kematian di RS 0.24–2.9 % ok ESO
- ✓ ESO terbanyak pada orang tua

KLASIFIKASI ESO

- ✚ Efek farmakologik berlebihan (mis. Hipotensi ok Anti HT)
- ✚ Gejala putus obat
- ✚ ES yang tdk berupa efek farmakologik utama (mulut kering ok efek antikolinergik TCA)
- ✚ ES akibat penggunaan jangka panjang (toleransi, ES lain)

DAPAT DIPREDIKSI

- ✚ Reaksi alergi
- ✚ Reaksi ok faktor genetik
- ✚ Reaksi idiosinkrasi

TIDAK DAPAT DIPREDIKSI

KLASIFIKASI ESO

- ▶ Predictable
- ▶ Dose-dependent
- ▶ High incidence
- ▶ (90% ADRs)
- ▶ May respond to dose adjustment

Type A (Augmented)

- ▶ Unpredictable
- ▶ Dose-independent
- ▶ Low incidence
- ▶ May be severe and result from various mechanisms
- ▶ Generally need to stop drug

Type B (Bizarre)

CONTOH ESO Type A (Augmented)

- ▶ renal dysfunction - aminoglycoside nephro/ototoxicity
- ▶ hepatic failure - prolonged sedation with benzodiazepines
- ▶ slow acetylator - isoniazid peripheral neuropathy
- ▶ slow hydroxylator - perhexiline peripheral neuropathy
- ▶ saturable kinetics - phenytoin ataxia
- ▶ drug interactions - erythromycin/terfenadine torsades de pointes.
- ▶ sedation in hepatic encephalopathy

Toleransi

- ▶ Toleransi = penurunan respon thd obat setelah pemberian jangka panjang.
 - Phenobarbital sbg induktor enzim sitokrom P450 (farmakokinetik)
 - Morfin , penurunan efek antinyeri karena desensitisasi reseptor (farmakodinamik)

Toleransi

Three principal forms of tolerance:

- ▶ **Drug disposition (metabolic) tolerance:** repeated use of a drug reduces the amount of that drug available at the target tissue. The most common form of drug disposition tolerance occurs when drugs increase their own rate of metabolism.
- ▶ **Pharmacodynamic tolerance:** repeated use of a drug changes nerve cell function (e.g., receptor density, intracellular cascade).
 - chronic reduced receptor activation (antagonism) --> receptor up-regulation
 - chronic increased receptor activation (agonism) --> receptor down-regulation
- ▶ **Behavioral (context-specific) tolerance:** repeated use of a drug reduces its effect in the environment where drug is administered, but not in other environments (habituation, classical conditioning, and operant conditioning).

TABLE 1.8 Significant Characteristics of Tolerance

- Reversible when drug use stops
- Dependent on dose and frequency of drug use and drug-taking environment
- May occur rapidly, or after long periods of chronic use, or never
- Not all effects of a drug show the same amount of tolerance
- Several different mechanisms explain multiple forms of tolerance

TABLE 1.9 Types of Tolerance Exhibited by Selected Drugs

Drug or drug class	Drug disposition tolerance	Pharmacodynamic tolerance	Behavioral tolerance
Barbiturates	+	+	+
Alcohol	+	+	+
Morphine	+	+	+
Amphetamine	-	+	+
Cocaine	-	+	+
Caffeine	-	+	?
Nicotine	-	+	?
LSD	-	+	-

Tachyphylaxis

- = Tachyphylaxis = toleransi yg terjadi sangat cepat akibat pemberian secara cepat dan berulang. Toleransi thd obat hilang atau berkurang ketika pemberian obat dihentikan.
- Tyramin (indirect-acting sympathomimetic agents) memberikan efek simpatomimetik melalui peningkatan release NE. Jk NE tdk ada habis, tiramin tdk akan memberikan efek sampai ujung saraf terisi lagi oleh NE.

PREVENTION ESO Type A

- ▶ Take a careful history for predisposing factors.
- ▶ Use as small a dose as possible commensurate with desired effect.
- ▶ Adjust dosage to therapeutic end-points, e.g. BP or INR.
- ▶ Adjust dosage to optimum plasma concentrations, e.g. digoxin.
- ▶ Adjust dosage in relation to renal function, hepatic function, other disease states, or other drugs

MANAGEMENT ESO Type A

- ▶ Decrease dose
- ▶ Substitute drug with different pharmacokinetics (e.g. metoprolol (hepatic metabolized) by atenolol (renally cleared))
- ▶ Consider alternative route of administration (e.g. transdermal vs oral)
- ▶ Substitute a more specific agent (e.g. moclobemide for tranlycypromine)
- ▶ Add drugs (carefully) to antagonize unwanted effects (e.g. addition of decarboxylase inhibitor to levodopa therapy (e.g. Madopar))
- ▶ Add another drug to allow reduced dose (e.g. diuretics + β -blockers)

CONTOH ESO Type B (Bizzare)

- ▶ immunologic - penicillin allergy
- ▶ pseudoallergy - asthma with NSAIDs
- ▶ genetic - haemolysis in G6PD deficiency
- ▶ Disease - amoxicillin rash in glandular fever
- ▶ Idiosyncratic - malignant hyperpyrexia in anaesthesia.

Reaksi alergi

- ▶ **Allergi obat** = efek obat pada pasien yg sebelumnya sdh pernah terpapar, tersensitisasi dan membentuk antibodi thd obat tsb.
- ▶ Mekanisme imunologik yg melatarbelakangi bervariasi dan kompleks.

Immunologically mediated reaction

Tipe	Reaksi	Jenis reaksi	Obat
I	IgE-dependent reactions	Urtikaria, angioedema, anafilaksis, hay fever	NSAID, penisilin,
II	Cytotoxic reactions, Ig G	Hemolisis, purpura	Penisilin, sefalosporin, sulfonamid, rifampisin
III	Immune complex reactions	Vasculitis, serum sickness	Quinidin, salisilat, chlorpromazine, sulfonamid
IV	Delayed-type reaction/ Cell mediated hypersensitivity	Dermatitis contact, reaksi exanthematous, reaksi photoallergic	Mekanisme tersering Banyak obat (topikal & sistemik)

Reaksi Idiosinkrasi

- ▶ **Efek Idiosyncrasy** = efek abnormal, tdk diharapkan, dan aneh yg hanya terjadi pada pasien tertentu.
 - succinylcholine memperpanjang apnea pd pasien defisiensi pseudocholinesterase,
 - sulfonamid menyebabkan anemia hemolitik pd pasien deficiency glucose-6-phosphate dehydrogenase

- ▶ Take a careful drug history, especially of allergies
- ▶ Family history – allergies and genetic disease
- ▶ Avoid drugs susceptible to ADRs in particular disease states, e.g. clozapine in bone marrow depression.
- ▶ Stop drug and treat symptomatically
- ▶ Avoid drugs with chemically similar groups, e.g. sulphonylureas and thiazide diuretic

PREVENTION ESO Type B

MANAGEMENT ESO Type B

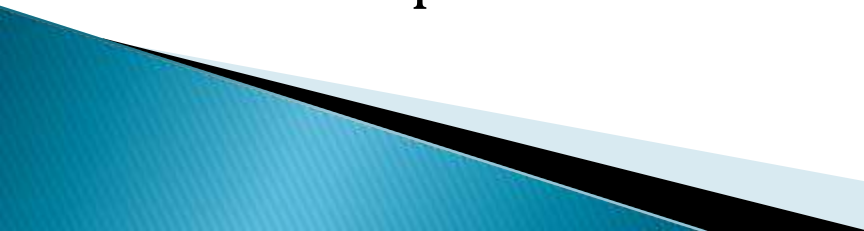
PENYEBAB TERJADINYA ESO

- ▶ incorrect drug selection
- ▶ incorrect dose or frequency
- ▶ incorrect route of administration
- ▶ inappropriate duration of therapy
- ▶ incorrect prescription
- ▶ incomplete prescription
- ▶ illegible prescription
- ▶ unforeseen drug interaction.
- ▶ transcription error
- ▶ dispensing error
- ▶ infusion error
- ▶ failure to uplift prescription
- ▶ non-compliance
- ▶ inadequate monitoring.

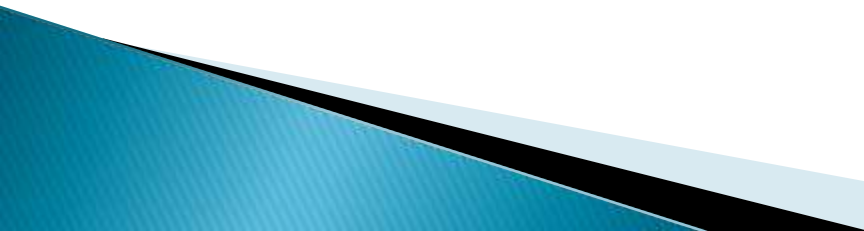
Prescribing error

Medication error

FAKTOR PENDORONG TERJADINYA ESO

- ▶ Lack of knowledge about drugs e.g. Failure to recognize that a drug is renally cleared.
 - ▶ Lack of information about patient e.g. failure to recognize that a patient has renal failure.
 - ▶ Violation of rules: e.g. incomplete prescription such as route not stated.
 - ▶ Slips and memory lapses e.g. doctor forgets to prescribe post-op analgesia.
 - ▶ Transcription errors e.g. wrong dose.
 - ▶ Faulty drug identification e.g. moclobemide for metoclopramide.
- 


DAMPAK ESO

- Kegagalan pengobatan
 - Timbul keluhan/ penyakit baru (iatrogenic disease)
 - Biaya meningkat ok gagal terapi, penyakit memberat atau adanya penyakit baru
 - Efek psikologik → mempengaruhi kepatuhan berobat
- 

Efek iatrogenik

- ▶ Efek iatrogenik = efek merugikan dari suatu obat yang disebabkan kesalahan dokter dalam memilih terapi.
- ▶ Mis : pemilihan diphenhydramine (H1 antagonists) yg memberikan efek samping sedasi berat tanpa mempertimbangkan aktivitas pasien

Preventing errors

- ▶ Drug knowledge: Information about all aspects of the drug profile must be readily
 - ▶ Patient information: Clinical information, results of laboratory tests, drug history and allergies, current medications
 - ▶ Following the rules: Poor prescribing should not be tolerated and 'covered for' by pharmacists.
 - ▶ Drug identity : Avoid illegibility
 - ▶ Excessive work loads should be avoided
 - ▶ Cooperative approach between: doctor/pharmacist/nurse.
 - ▶ Computerized prescribing system.
- 

SIKAP DOKTER MENEKAN ESO

- ❖ Pertimbangkan efficacy, safety, suitability dalam memilih obat
- ❖ Perhatikan faktor resiko yg mendorong ESO (umur, keadaan patologik, alergi, genetik, formulasi obat, dosis & frekuensi pemberian)
- ❖ **Senantiasa mencari informasi ESO dan melaporkan ESO khususnya yg spesifik (mel. Seminar, Tim MESO)**

ESO MANA YANG PERLU DILAPORKAN ?

- ▶ Setiap kejadian yang dicurigai sbg **Efek Samping Produk Terapetik (ESPT)**, khususnya ES yg blm pernah dihubungkan
- ▶ ES yg dicurigai sbg akibat interaksi obat
- ▶ Setiap ES yang serius a/l :
 - Reaksi anafilaktik - Efek toksik pd hati
 - Diskrasia darah - Efek karsinogenik
 - Perforasi usus - Kegagalan ginjal
 - Aritmia jantung - Edema larynx
 - Slrh jenis efek fatal - ES berbahaya spt Steven Johnson syndr
 - Kel. Kongenital
 - Perdarahan lambung - Serangan epilepsi dan neuropati

Reporting an ADR (adverse drug reaction)

The following information is needed:

- ▶ Case identification and patient data
- ▶ Description of ADR and its outcome
- ▶ Patient's diagnosis
- ▶ Concomitant drugs
- ▶ Predisposing/contributing factors
- ▶ Estimation of probability of drug causing the ADR
- ▶ The reporting doctor/pharmacist.

PERTIMBANGKAN :

efficacy, safety, suitability !

- ❖ Gunakan obat jika indikasi jelas
- ❖ Hindari kombinasi berbagai jenis obat (mkn byk kombinasi, mkn byk interaksi, mkn byk ESO)
- ❖ Perhatian khusus pada usia lanjut, anak & bayi, Px gangg ginjal, hepar, jantung
- ❖ Telusuri riwayat rinci penggunaan obat oleh Px sebelumnya
- ❖ Bila ditemukan keluhan atau penyakit baru telaah apakah ok perjalanan peny. atau ESO

LAPORAN ESO di INDONESIA (JAN-OKT 2003)

No.	Efek Samping Berdasarkan <i>System Organ Class</i>	%
1.	Skin and appendages disorders	67,3
2.	Metabolic and nutritional disorders	7,7
3.	Central & peripheral nervous system disorders	5,8
4.	Autonomic nervous system disorders	5,8
5.	Body as a whole-general disorders	5,8
6.	Gastrointestinal system disorders	3,8
7.	Platelet, bleeding and clotting disorders	1,9
8.	Respiratory system disorders	1,9

PRODUK TERAPETIK YG DIDUGA MEMBERI EFEK SAMPING

No.	Produk Terapetik yang Diduga Memberikan Efek Samping	Jumlah Laporan
1.	Antibiotik	20
2.	Vitamin & Mineral	11
3.	Antihipertensi & Kardivaskuler	5
4.	Obat batuk pilek	4
5.	Antiepilepsi	3
6.	Antihemoragik	3
7.	Tuberkolostatik	3
8.	Kortikosteroid sistemik	2
9.	Analgesik	1
10.	Anestesi	1
11.	Antasid	1

KASUS :

- ▶ Wanita umur 40 th, ke dokter dg keluhan batuk pilek, tdk enak badan, demam dll. Pemeriksaan T=120/80mmHg, nadi 70/mnt Dx.dokter “common cold”, Px disuntik dan diberi resep. Lima menit stl suntik Px mengeluh mual, sesak, lemas dan kesadaran menurun. Pd pemeriksaan Px. dlm keadaan syok, T sistole 40, diastole tak teraba, nadi lemah
- ▶ Mnrt sdr. Px menderita ESO apa ?
- ▶ Bagaimana tindakannya ?

KASUS :

- ▶ Pasien wanita umur 25 th menderita asma bronkhiale dan mendapat terapi teofilin 2x1 kapsul (300mg sediaan slow release). Teofilin sudah diberikan 5 hari, kemudian Px mengeluh gemetar, palpitasi, pusing dan disorientasi.
- ▶ Mnrt sdr. Px keluhan pasien tsb akibat timbulnya ESO atau akibat perjalanan penyakit asmanya atau timbul penyakit lain yg muncul bersamaan ?
- ▶ Bagaimana penanganan Px ini ?

Monitoring Obat ANTI HIPERTENSI

No	Golongan Obat	Monitoring		Monitoring	
		Efek	Cara/ alat memonitor	Efek samping	Cara/ alat memonitor
A	B-Bloker	1. ↓ Curah jantung 2. Hambatan sekresi renin	mengukur tekanan darah	Bradikardia, blokade AV kekuatan miokard	Pemeriksaan EKG, denyut Nadi, Tekanan darah

No	Golongan Obat	Monitoring		Monitoring	
		Efek	Cara/ alat memonitor	Efek samping	Cara/ alat memonitor

B	Diuretik Thiazid	Me↑ ekskresi ion Na dan Cl di tubulus distal → diuresis → Me-↓kan tekanan darah	*Pengukuran tekanan darah (sphygmomano meter)	Jangka pendek: <ul style="list-style-type: none"> •Diuresis •Reaksi alergi Jangka panjang : <ul style="list-style-type: none"> •Alkalosis metabolik •Hipokalemia •Hipomagnesia •Hiponatremia •Hiperurisemia •Mencetuskan gout akut •Hiperglikemia •Gangguan toleransi karbohidrat •5-15% kolesterol dan HDL ↑ •Gang. Fungsi seksual 	<ul style="list-style-type: none"> •Anamnesa •Pem Fisik •Pemeriksaan Lab. (HDL, LDL, TG, koles terol, asam urat, Elektrolit serum)
----------	-------------------------	---	---	---	---

No.	Golongan Obat	Monitoring		Monitoring	
		Efek	Cara/ alat memonitor	Efek samping	Cara/ alat memonitor
C.	ACE Inhibitor	Hambat ACE → hambat pembentukan All dan kadar bradikinin ↑ → vasodilatasi → menurunkan tekanan darah	* tekanan darah (sphygmomanometer)	<ul style="list-style-type: none"> •Edem angio neurotik •Ruam / rash •Batuk kering •Hiperkalemia •Hipotensi berat •Gangguan pengecapan •Pusing •Proteinuria •Takikardi 	<ul style="list-style-type: none"> •Anamnesa •Pemeriksaan fisik : TD, HR, N •Pemeriksaan lab (serum K, Urine rutin) •Pemeriksaan EKG

**TERIMA KASIH
PERHATIANNYA ...**