



LITERATURE REVIEW: PROFIL DAN DAMPAK EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI BERDASARKAN GOLONGAN TERHADAP KEPATUHAN TERAPI

Wildan Halim Prasetyo, Novita Carolina*, Suryani Agustina Daulay, Iswandi Darwis
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Rajabasa,
Bandar Lampung, 35141, Indonesia
*novita.carolia@gmail.com

ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia yang berkontribusi besar terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Terapi antihipertensi digunakan secara luas untuk mengontrol tekanan darah, namun berbagai golongan obat antihipertensi diketahui dapat menimbulkan efek samping yang beragam. Efek samping tersebut berpotensi memengaruhi kenyamanan pasien dan pada akhirnya berdampak terhadap tingkat kepatuhan dalam menjalani pengobatan jangka panjang. Oleh karena itu, literature review ini bertujuan untuk mengkaji profil serta dampak efek samping obat antihipertensi berdasarkan golongannya terhadap kepatuhan terapi pada pasien hipertensi. Metode yang digunakan adalah kajian literatur melalui penelusuran artikel ilmiah pada basis data PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci (Hypertension OR Angiotensin-converting enzyme inhibitors” OR “Angiotensin Receptor Blocker” OR “Calcium Channel Blocker” OR CCB OR ARB OR ACEI OR “Beta-Blocker” OR Diuretics OR Diuretic OR “antihypertensive drugs”). Artikel yang digunakan dibatasi pada publikasi 2015-2025, berbahasa Indonesia atau Inggris, dan melibatkan pasien dengan diagnosis hipertensi. Sejumlah jurnal nasional dan internasional mendapatkan 20.908 artikel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 6 artikel kemudian dianalisis secara komprehensif. Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa setiap golongan obat antihipertensi memiliki profil efek samping yang khas. ACE-Inhibitor sering dikaitkan dengan batuk kering dan angioedema, CCB dengan edema perifer dan palpitasi, diuretik dengan gangguan elektrolit dan poliuria, serta beta-blocker dengan bradikardia, hipotensi, dan kelelahan. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien yang mengalami efek samping tertentu, seperti kelelahan, nyeri otot, atau gangguan tidur, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk tidak patuh terhadap pengobatan. Efek samping tertentu terbukti berhubungan signifikan dengan penurunan tingkat kepatuhan, khususnya pada pasien yang menjalani terapi jangka panjang. Dapat disimpulkan bahwa efek samping obat antihipertensi berdasarkan golongan memiliki pengaruh terhadap kepatuhan terapi pasien hipertensi. Oleh karena itu, pemantauan efek samping serta edukasi yang tepat kepada pasien sangat penting untuk meningkatkan kepatuhan dan keberhasilan terapi hipertensi.

Kata kunci: efek samping; kepatuhan; obat antihipertensi

LITERATUR REVIEW: PROFILE AND IMPACT OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG SIDE EFFECTS BY DRUG CLASS ON TREATMENT ADHERENCE

ABSTRACT

Hypertension is one of the major global health problems and contributes significantly to the morbidity and mortality associated with cardiovascular diseases. Antihypertensive therapy is widely used to control blood pressure; however, various classes of antihypertensive drugs are known to cause a range of side effects. These side effects may affect patient comfort and ultimately have an impact on the level of adherence to long-term treatment. Therefore, this literature review aims to examine the profile and impact of side effects of antihypertensive drugs, based on their classes, on treatment adherence in patients with hypertension. The method used was a literature review through searching scientific articles in the PubMed and Google Scholar databases with the keywords (Hypertension OR Angiotensin-converting enzyme inhibitors” OR “Angiotensin Receptor Blocker” OR “Calcium Channel Blocker” OR CCB OR ARB OR ACEI OR “Beta-Blocker” OR Diuretics OR Diuretic OR “antihypertensive drugs”). The articles used were limited to publications from 2015-2025, in

Indonesian or English, and involving patients diagnosed with hypertension. A number of national and international journals received 20,908 articles that met the inclusion criteria, as many as 6 articles were then analyzed comprehensively. The results of the literature review showed that each class of antihypertensive drugs has a distinct side-effect profile. ACE inhibitors are often associated with dry cough and angioedema, calcium channel blockers (CCBs) with peripheral edema and palpitations, diuretics with electrolyte disturbances and polyuria, and beta-blockers with bradycardia, hypotension, and fatigue. Several studies indicated that patients who experienced certain side effects, such as fatigue, muscle pain, or sleep disturbances, had a higher risk of non-adherence to treatment. Certain side effects were found to be significantly associated with decreased levels of adherence, particularly in patients undergoing long-term therapy. In conclusion, the side effects of antihypertensive drugs, according to their pharmacological class, have an influence on treatment adherence among patients with hypertension. Therefore, monitoring side effects and providing appropriate patient education are essential to improve adherence and the overall success of hypertension therapy.

Keywords: adherence; antihypertensive drug; side effects

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi ketika tekanan darah meningkat, ditandai dengan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Seseorang dapat dinyatakan menderita hipertensi apabila hasil pengukuran tekanan darah tersebut telah terverifikasi melalui pemeriksaan di rumah sakit atau klinik (McCarthy et al., 2024). Hipertensi menjadi salah satu penyebab utama terjadinya penyakit kardiovaskular seluruh dunia. Angka kejadiannya terus mengalami peningkatan, khususnya di negara dengan pendapatan rendah dan menengah, yang disebabkan oleh faktor seperti bertambahnya usia populasi serta meningkatnya paparan faktor risiko gaya hidup, termasuk pola makan yang tidak sehat seperti tingginya konsumsi natrium dan kurangnya aktivitas fisik (Mills et al., 2020).

Hipertensi terjadi akibat interaksi kompleks antara ginjal, pembuluh darah, dan sistem saraf pusat. Ginjal berperan melalui aktivasi renin-angiotensin system (RAS) yang meningkatkan tekanan darah saat terjadi penurunan perfusi ginjal atau kadar natrium rendah. Aktivasi RAS kronis dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah secara menetap. Dari sisi vaskular, hipertensi melibatkan peningkatan vasokonstriktor dan penurunan vasodilator, perubahan struktur pembuluh darah seperti penebalan dinding arteri dan kekakuan aorta, serta proses inflamasi dan trombosis yang memperburuk kerusakan organ. Sementara itu, sistem saraf pusat berkontribusi melalui aktivasi simpatis oleh angiotensin II, yang meningkatkan vasokonstriksi, sekresi renin, dan retensi natrium. Selain itu, sinyal dari ginjal, jaringan lemak, dan jantung juga dapat memperkuat peningkatan tekanan darah, terutama pada hipertensi sensitif garam (Harrison et al., 2021).

Terapi farmakologi merupakan salah satu pilihan dalam penatalaksanaan hipertensi. Terapi atau obat antihipertensi yang sering digunakan, antara lain beta-blocker, loop diuretics, tiazid, ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor), ARB (Angiotensin Receptor Blocker), dan CCB (Calcium Channel Blocker). Obat-obat tersebut memiliki mekanisme aksi yang berbeda. ACE-inhibitor (ACEI) bekerja dengan menghambat proses perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang berperan meningkatkan tekanan darah; oleh karena itu, penghambatannya menyebabkan pelebaran pembuluh darah serta penurunan sekresi aldosteron, sehingga tekanan darah dapat berkurang (Singh et al., 2025). Angiotensin II receptor blocker (ARB) adalah golongan obat yang banyak digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi, gagal jantung kongestif, serta penyakit ginjal kronik, termasuk nefropati diabetik. Obat ini bekerja dengan memblokir ikatan angiotensin II pada reseptor tipe 1, yang selanjutnya menimbulkan efek vasodilatasi, menurunkan produksi aldosteron, dan berkontribusi pada penurunan tekanan darah (Patel & Launico, 2025). Beta-blocker bekerja melalui pengikatan pada reseptor β_1 dan β_2 , sehingga menghambat interaksi katekolamin epinefrin dan norepinefrin dengan reseptor tersebut. Hambatan pada reseptor β_1 menekan pelepasan renin yang

berperan dalam peningkatan tekanan darah, sedangkan penghambatan reseptor β_2 memengaruhi relaksasi otot polos dan proses metabolik seperti glikogenolisis. Secara keseluruhan, mekanisme ini menghasilkan efek kronotropik dan inotropik negatif pada jantung, yang menyebabkan penurunan denyut jantung dan tekanan darah (Farzam & Jan, 2025).

Calcium channel blocker (CCB) merupakan obat antihipertensi yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui saluran kalsium tipe-L yang bergantung pada tegangan. Walaupun seluruh CCB memiliki mekanisme dasar yang sama dan menyebabkan vasodilatasi, golongan ini dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu dihidropiridin (DHP) dan non-dihidropiridin (non-DHP). Klasifikasi tersebut didasarkan pada lokasi kerja dominan serta efek fisiologisnya, apakah lebih berpengaruh pada otot polos pembuluh darah atau jaringan jantung. Golongan DHP, seperti nifedipin dan amlodipin, terutama bekerja pada pembuluh darah perifer dengan menghambat saluran kalsium tipe-L pada otot polos tunika media. Hambatan ini mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel, mencegah kontraksi otot polos, dan menyebabkan vasodilatasi. Akibatnya, resistensi perifer dan afterload menurun sehingga tekanan darah ikut berkurang. Mekanisme ini menjadikan DHP efektif digunakan pada terapi hipertensi, migrain, serta vasospasme akibat perdarahan intrakranial. Sebaliknya, CCB non-DHP seperti verapamil dan diltiazem memiliki efek dominan pada sistem konduksi jantung, terutama nodus sinoatrial dan atrioventrikular, serta miosit jantung. Penghambatan pada nodus sinoatrial menurunkan frekuensi denyut jantung, sedangkan penurunan kontraktilitas miosit menghasilkan efek kronotropik dan inotropik negatif yang mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Selain itu, perlambatan konduksi pada nodus atrioventrikular bermanfaat dalam pengendalian aritmia supraventrikular. Oleh karena itu, non-DHP berperan dalam terapi hipertensi, mengurangi beban kerja jantung, serta mengontrol laju jantung pada kondisi takiaritmia (Jones et al., 2024).

Diuretik merupakan kelompok antihipertensi yang menurunkan tekanan darah dengan mengurangi cadangan natrium tubuh. Obat ini bekerja dengan memengaruhi berbagai segmen nefron untuk mengubah keseimbangan natrium, cairan, dan elektrolit, sehingga meningkatkan produksi urin. Loop diuretics, seperti furosemid, bumetanid, asam etakrinat, indakrinon, dan torasemid, bekerja pada bagian asenden lengkung Henle dengan menghambat kotransporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. Hambatan ini mencegah reabsorpsi natrium dan meningkatkan ekskresi cairan melalui urin. Golongan ini merupakan diuretik dengan potensi paling kuat dan tetap efektif pada kondisi laju filtrasi glomerulus (GFR) yang rendah. Namun, penggunaan awal dapat menimbulkan toleransi akut yang dikenal sebagai braking phenomenon, yaitu kondisi retensi natrium akibat mekanisme kompensasi tubuh. Keadaan ini umumnya dapat diatasi melalui penyesuaian dosis, peningkatan frekuensi pemberian, pembatasan asupan natrium, atau kombinasi dengan diuretik tiazid untuk menciptakan blokade nefron berurutan. Selain itu, kombinasi loop diuretics dengan asetazolamid juga terbukti mampu menurunkan resistensi diuretik dengan menekan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Diuretik tiazid dan tiazid-like, seperti hidroklorotiazid, klopamid, klortalidon, indapamid, dan xipamid, bekerja terutama di tubulus kontortus distal dengan menghambat reabsorpsi natrium, sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan cairan melalui urin. Meskipun memiliki perbedaan struktur kimia, obat-obatan dalam kelompok ini memiliki mekanisme kerja yang serupa. Golongan tiazid banyak digunakan dalam terapi hipertensi dan edema karena memberikan efek diuretik sedang dengan risiko gangguan metabolik dan elektrolit yang lebih ringan dibandingkan dengan diuretik loop (Blebea et al., 2025).

Namun, penggunaan antihipertensi tersebut menimbulkan efek samping yang berbeda-beda tergantung golongan dan mekanisme aksinya (Bhagat et al., 2024). Beta-blocker dapat menyebabkan bradikardia, konstipasi, depresi, kelelahan, serta gangguan fungsi seksual. Loop diuretics berisiko menimbulkan ketidakseimbangan elektrolit seperti hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, dan hipokloremia, disertai kemungkinan dehidrasi, peningkatan kadar asam urat dan lipid, serta potensi ototoksitas yang

dapat mengganggu pendengaran. Thiazide dan thiazide-like diuretic memiliki efek samping yang bergantung pada dosis, meliputi gangguan elektrolit, peningkatan glukosa darah, serta efek non-dosis seperti gangguan tidur dan disfungsi seksual. ACEI sering dikaitkan dengan batuk, hipotensi, kelelahan, serta gangguan ginjal yang umumnya bersifat reversibel, dengan risiko hiperkalemia ringan terutama pada pasien dengan gagal ginjal, diabetes, atau gagal jantung, sementara angioedema jarang namun lebih sering ditemukan pada pengguna ramipril. ARB memiliki profil efek samping yang lebih ringan dibanding ACEI, dengan kejadian batuk dan angioedema yang lebih jarang serta aman digunakan pada penderita asma. CCB dapat menyebabkan edema perifer, terutama pada jenis dihidropiridin seperti nifedipin dan amlodipin, serta menimbulkan pusing, flushing, sakit kepala, dan pembesaran gusi; sedangkan golongan non-dihidropiridin seperti verapamil dan diltiazem lebih sering menimbulkan bradikardia, konstipasi, dan meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna (Alruwaili et al., 2023).

Penggunaan antihipertensi seringkali dikaitkan dengan kepatuhan minum obat. Berdasarkan penelitian dari Kuntari dan Soleman pada tahun 2025, lebih dari separuh dari 58.148 pasien yang menjadi responden, tidak minum obat secara teratur. Ketidaktepatuhan tersebut memiliki aspek multifaktorial, meliputi usia, pekerja, tinggal di daerah perkotaan, perokok, anggota keluarga dan riwayat penyakit (Kuntari & Soleman, 2025). Efek samping juga berpengaruh terhadap ketidaktepatuhan terapi, penelitian oleh Tedla dan Bautista pada tahun 2016 ditemukan bahwa adanya peningkatan jumlah efek samping obat antihipertensi secara independen menunjukkan adanya hubungan kepatuhan yang lebih rendah dalam 3 bulan berikutnya (Tedla & Bautista, 2016). Dari pernyataan tersebut, dapat ditarik sebuah kesimpulan mengenai tujuan dari literature review ini. Literature review ini bermaksud untuk menjabarkan serta mempelajari lebih dalam mengenai profil efek samping yang terjadi pada pasien hipertensi akibat penggunaan terapi antihipertensi.

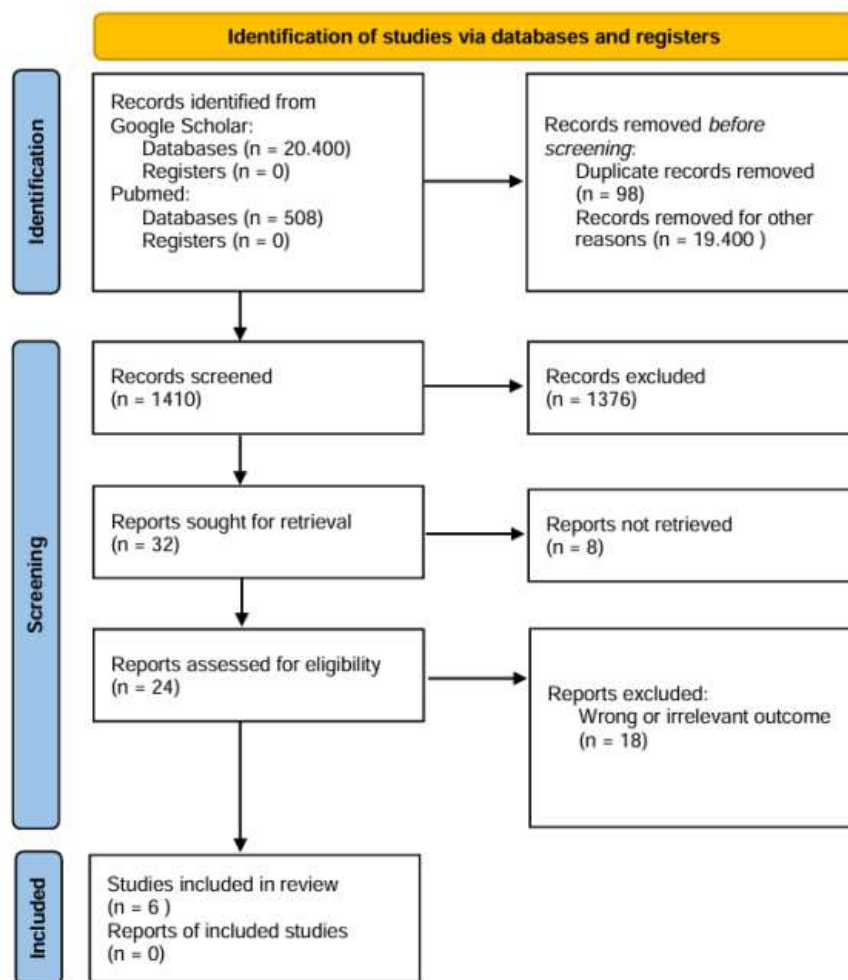
METODE

Penelitian ini menggunakan metode kajian literatur untuk mengetahui profil pengobatan dan jenis efek samping dan obat antihipertensi pada pasien hipertensi. *Literature review* ini dilakukan melalui penelusuran berbagai jurnal relevan yang telah dipublikasikan sebelumnya. Proses pencarian dilakukan menggunakan basis data dari Pubmed dan Google Scholar, dengan pemilihan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi serta penggunaan kata kunci tertentu yang berkaitan dengan topik penelitian, seperti (*Hypertension OR Hypertensive OR "high blood pressure" OR "Blood pressure" OR "hypertensive patients"*) AND (*"Angiotensin-converting enzyme inhibitors" OR "Angiotensin Receptor Blocker" OR "Calcium Channel Blocker" OR CCB OR ARB OR ACEI OR "Beta-Blocker" OR Diuretics OR Diuretic OR "antihypertensive drugs"*) AND (*"Side effect" OR "Adverse event" OR "Adverse effect" "Adverse effects" OR "Adverse drug reaction" OR "Adverse drug event" OR Incidence OR Safety OR "Quality of life"*) AND (*Reaction OR Adherence OR Compliance OR Pharmacovigilance OR "treatment adherence" OR "Medication adherence"*) AND (*Research OR "Real-world research" OR "Retrospective cohort" OR "Cross-sectional study"*) pada Pubmed dan (*"antihypertensive" OR "Angiotensin-converting enzyme inhibitors" OR "Angiotensin Receptor Blocker" OR "Calcium Channel Blocker" OR "beta blocker" OR Diuretic*) AND (*"adverse effect" OR "side effect" OR "adverse drug reaction" OR "safety"*) AND (*"adherence" OR "compliance" OR "non-adherence"*) pada Google Scholar. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi jurnal penelitian yang diterbitkan dalam kurun waktu maksimal sepuluh tahun terakhir (2015–2025), dapat diakses melalui Google Scholar dan PubMed, menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, serta memiliki subjek penelitian berupa pasien dengan diagnosis hipertensi. Adapun kriteria eksklusi mencakup pasien hipertensi yang memiliki komorbiditas atau penyakit penyerta lainnya, seperti gagal jantung maupun penyakit ginjal kronik. *Literature review* ini disusun berdasarkan (jumlah jurnal) jurnal nasional maupun internasional yang telah dipublikasikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bagian ini peneliti memaparkan alur pemilihan studi-studi dengan menggunakan diagram PRISMA seperti yang tercantum pada gambar 1 dan temuan-temuan utama dari berbagai studi yang meneliti hubungan antara efek samping obat antihipertensi berbasis golongan dengan tingkat kepatuhan serta keberhasilan terapi pada pasien hipertensi. Literatur yang dianalisis mencakup penelitian internasional yang melibatkan berbagai kelas obat, seperti ACEI, ARB, *beta-blocker*, CCB, dan diuretik. Secara umum, sebagian besar studi menunjukkan bahwa munculnya efek samping tertentu baik yang bersifat ringan hingga sedang memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan jangka panjang.

Informasi terkait penulis, judul studi, jumlah subjek, serta temuan utama dari setiap artikel yang menjadi dasar kajian literatur ini telah dirangkum dalam Tabel 1 yang memuat jenis efek samping per golongan obat, dan Tabel 2 yang menampilkan dampak efek samping antihipertensi terhadap kepatuhan pasien. Masing-masing literatur dianalisis dan dievaluasi secara menyeluruh, sehingga diperoleh gambaran bahwa hasil penelitian yang dikaji umumnya menunjukkan kesimpulan yang sejalan, yaitu bahwa efek samping obat antihipertensi berdasarkan golongannya berpengaruh terhadap tingkat kepatuhan dan keberhasilan terapi.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Tabel 1.
Profil Efek Samping Terapi Antihipertensi

Penulis	Studi	Subjek	Golongan Obat	Hasil Studi
Messerli <i>et al.</i> , 2018	<i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. To Use or Not to Use?</i>	125 Studi; 198.130 Pasien	<i>ACE Inhibitor</i>	Didapatkan persentase kejadian batuk kering sebesar 11,48% (95% CI 9,54%-13,41%) dengan tingkat penghentian pengobatan akibat batuk sebesar 2,57% (95% CI: 2,40%-2,74%).
		26 Uji Klinis; 74.857 Pasien		Didapatkan persentase kejadian angioedema sebesar 0,30% (95% CI 0,28%-0,32%).
Agrawal <i>et al.</i> , 2024	<i>Pharmacovigilance monitoring and adherence in patients on antihypertensive drugs at a tertiary care centre</i>	124 Pasien	<i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i>	Pada penelitian tersebut, 121 pasien menerima ARB dan didapatkan 35 pasien atau (28,9%) mengalami efek samping obat seperti pusing (31,43%), angioedema (51,14%), mual (20%), dan lemas (20%).
			<i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i>	Didapatkan 10 pasien mengalami efek samping obat akibat CCB seperti edema kaki (20%) dan tremor (30%).
			Diuretik	Didapatkan 4 dari 7 pasien yang menggunakan diuretik mengalami efek samping akibat pemakaian diuretik seperti kram otot (28,57%) dan sakit kepala (28,57%)
Yan <i>et al.</i> , 2024	<i>Real-world research on beta-blocker usage trends in China and safety exploration based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)</i>	5.928.173 resep pada pasien	<i>Beta Blocker</i>	Didapatkan 3778 kejadian bradikardia, 3264 kejadian hipotensi, 2802 kejadian pusing, 1977 kejadian <i>dyspnea</i> , 1421 kejadian sinkop atau pingsan, 929 kejadian <i>completed suicide</i> , 902 kejadian <i>atrial fibrillation</i> , 819 kejadian palpitasi, 770 kejadian astenia, dan 553 kejadian kelelahan akibat penggunaan <i>beta blockers</i> .

Tabel 2.
Dampak Efek Samping Penggunaan Antihipertensi Terhadap Kepatuhan Terapi

Penulis	Studi	Subjek	Golongan Obat	Hasil Studi
Loo <i>et al.</i> , 2022	<i>Incidence of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough in a Malaysian public primary care clinic: A retrospective cohort study</i>	394 pasien	ACEI	Insiden batuk akibat ACEI sebesar 24,1% (n=95), 92 pasien menghentikan pengobatan dan 3 pasien melanjutkan terapi meskipun batuk. 15 pasien juga menghentikan terapi karena alasan lain, seperti kehamilan, pusing, reaksi alergi, dan disfungsi ereksi.
Insani <i>et al.</i> , 2025	<i>Exploring the association of adverse drug reactions with medication adherence and quality of life among hypertensive</i>	507 pasien	Monoterapi CCB (n=350, 69,03%) Kombinasi CCB+ACE I/ARB	20,32% pasien (n=103) mengalami efek samping antihipertensi dengan kejadian berjumlah 121, kejadian yang paling sering adalah poliuria dan urgensi (n=68, 56,20%), mual, muntah dan nyeri perut (n=13, 10,74%), pusing dan hipotensi (n=9, 7,44%), pembengkakan kaki (n=6, 4,96%), palpitasi (n=5, 4,13%), batuk kering (n=4, 3,31%), kelelahan dan kantuk (n=4, 3,31%), insomnia (n=3, 2,48%), gatal pada kulit (n=1, 0,82%), keringat

Penulis	Studi	Subjek	Golongan Obat	Hasil Studi
	<i>patients: a cross-sectional study</i>		(n=69, 13,61%) Kombinasi antihipertensi lain (n=38, 7,5%)	dingin (n=1, 0,82%), vertigo (n=1, 0,82%), diare (n=1, 0,82%), dan lidah pahit (n=1, 0,82%). Pasien dengan efek samping tujuh kali lebih tinggi untuk menjadi tidak patuh dibandingkan pasien tanpa efek samping (adjusted OR 7.15; 95% CI 4.07–12.55). Efek samping terutama berhubungan dengan <i>intentional non-adherence</i> , (adjusted OR 2.80; 95% CI 1.51–5.17).
Gebreyohanes et al., 2019	<i>Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital</i>	249 pasien	Diuretik CCB ACEI Tiazid Beta blocker	Pasien yang menggunakan furosemide 5,5 kali lebih berisiko mengalami mual (COR 5,509; p= 0,031), 4,7 kali berisiko mengalami konstipasi (COR 4,750; p= 0,048), 5,3 kali berisiko mengalami palpitasi (COR 5,357; p= 0,048), 6,2 kali berisiko mengalami keluhan dingin pada tangan atau kaki (COR 6,231; p= 0,021), serta 7,6 kali berisiko mengalami ruam kulit (COR 7,667; p= 0,022) Amlodipine berisiko meningkatkan palpitasi 2,1 kali (COR 2,136; p=0,010) dan meningkatkan risiko edema ekstremitas bawah 2,2 kali (COR 2,263; p=0,009). Nifedipine meningkatkan risiko 2,2 kali sensasi dingin tangan dan kaki (COR 2,224; p=0,018) dan 3,4 kali untuk kram otot (COR 3,421; p=0,009). Amlodipin meningkatkan risiko kram otot 3,3 kali (COR 3,329; p=0,005). Risiko batuk kering (COR 0,448; p=0,043) dan sering buang air kecil (COR 0,428; p=0,022) lebih rendah. Enalapril (ACEI) meningkatkan risiko 2,5 kali kram otot (COR 2,533; p=0,008), 6,3 kali batuk kering yang persisten (COR 6,348; p= <0,001), dan lebih rendah untuk penurunan hasrat seksual sebesar 0,4 kali (COR 0,458; p= 0,036). Hidroklorotiazid meningkatkan risiko sering buang air kecil 6,8 kali (COR 6,866; p=<0,001) dan 4,3 kali penurunan hasrat seksual (COR 4,325; p=0,001). Atenolol meningkatkan risiko sebesar 12,8 kali edema ekstremitas bawah (COR 12,828; p=0,024) dan 12,5 kali sensasi dingin tangan dan kaki (COR 12,577; p=0,007). Pasien dengan efek samping kelelahan/ <i>tiredness</i> meningkatkan risiko ketidakpatuhan minum obat 3,12 kali pada analisis kasar (COR 3,122; p=0,000), dan tetap signifikan setelah penyesuaian dengan risiko meningkat menjadi 3,80 kali (AOR 3,802; p=0,001). Keringat berlebih berisiko meningkatkan ketidakpatuhan sebesar 2,05 kali pada analisis kasar (COR 2,055; p=0,043), tetapi tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 0,790; p=0,670). Mual menunjukkan risiko 1,77 kali lebih tinggi pada analisis kasar (COR 1,779; p=0,131), tetapi tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 0,654; p=0,503). Palpitasi meningkatkan risiko ketidakpatuhan 1,99 kali pada analisis kasar (COR 1,995; p=0,013), tetapi tidak lagi signifikan setelah penyesuaian (AOR 2,014; p=0,143). Sensasi dingin tangan dan kaki menunjukkan peningkatan risiko 3,09 kali (COR 3,098; p=0,006), tetapi tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 1,676; p=0,431). Nyeri otot meningkatkan risiko ketidakpatuhan 2,97 kali (COR 2,971; p=0,011) dan tetap signifikan setelah penyesuaian dengan peningkatan risiko 5,19 kali

Penulis	Studi	Subjek	Golongan Obat	Hasil Studi
				(AOR 5,199; p=0,013). Kram meningkatkan risiko ketidakpatuhan 1,91 kali (COR 1,918; p=0,155), tetapi tidak signifikan. Setelah penyesuaian, hubungan tetap tidak signifikan (AOR 3,073; p=0,164). Sakit kepala meningkatkan risiko ketidakpatuhan 1,44 kali (COR 1,444; p=0,164), tetapi tidak signifikan, dan tetap tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 1,062; p=0,889). Kecemasan menunjukkan peningkatan risiko 1,90 kali (COR 1,909; p=0,104), tetapi tidak signifikan; dan tetap tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 0,906; p=0,882). Tidur kurang nyenyak meningkatkan risiko ketidakpatuhan 2,06 kali (COR 2,061; p=0,035), dan tetap signifikan setelah penyesuaian dengan risiko 4,89 kali (AOR 4,891; p=0,006). Ruam kulit meningkatkan risiko ketidakpatuhan 3,17 kali (COR 3,171; p=0,044), namun menjadi tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 2,132; p=0,395). Penurunan hasrat seksual justru menunjukkan risiko yang lebih rendah pada analisis kasar (COR 0,494; p=0,072), tetapi tidak signifikan; dan tetap tidak signifikan setelah penyesuaian (AOR 0,643; p=0,454).

Literatur pertama oleh Messerli *et al.*, 2018 menggabungkan hasil dari 125 studi dengan total 198.130 pasien pengguna ACE-Inhibitor untuk menilai frekuensi munculnya efek samping batuk kering. Analisis tersebut menunjukkan bahwa kejadian batuk kering mencapai 11,48% dengan interval kepercayaan 95% pada rentang 9,54% hingga 13,41%. Dari keseluruhan kasus batuk, sekitar 2,57% pasien memilih menghentikan terapi karena keluhan tersebut. Selain itu, Messerli juga mengevaluasi 26 uji klinis yang melibatkan 74.857 pasien untuk menilai risiko angioedema akibat penggunaan ACE-Inhibitor. Hasilnya menunjukkan bahwa angioedema terjadi pada 0,30% pasien, dengan interval kepercayaan 95% pada kisaran 0,28% hingga 0,32%. Temuan ini menegaskan bahwa meskipun ACE-Inhibitor merupakan terapi utama hipertensi, efek samping seperti batuk kering dan angioedema tetap menjadi faktor klinis yang perlu diperhatikan dalam pemilihan terapi (Messerli *et al.*, 2018).

Literatur kedua oleh Agrawal *et al.*, 2024 melibatkan 124 pasien. Pada penelitian tersebut digunakan 3 golongan antihipertensi, yakni ARB, CCB, dan diuretik. Pada penggunaan ARB didapatkan 35 dari 121 pasien (28,92%) mengalami efek samping dengan total 45 kejadian seperti pusing (11 kejadian), angioedema (20 kejadian), mual (7 kejadian), dan kelemahan (7 kejadian). Penggunaan CCB didapatkan 3 dari 10 pasien (30%) yang menggunakan terapi tersebut mengalami efek samping dengan total 5 kejadian seperti *pedal edema* atau edema kaki (2 kejadian) dan tremor (3 kejadian). Pada penggunaan terapi diuretik didapatkan 4 dari 7 pasien (57,14%) mengalami efek samping dengan total 4 kejadian berupa kram otot (2 kejadian) dan sakit kepala (2 kejadian). Berdasarkan penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa hanya ada 4 pasien yang memiliki kepatuhan pengobatan yang tinggi dan 120 pasien yang tidak (56 pasien memiliki kepatuhan yang cukup dan 64 pasien dengan kepatuhan rendah) (Agrawal *et al.*, 2024).

Literatur ketiga oleh Yan *et al.*, 2024 dilakukan dengan melihat 5.928.173 resep pasien yang menggunakan *beta blockers*. Dalam penelitian tersebut didapatkan total 17.215 kejadian efek samping yang terjadi pada pasien dengan rincian 3778 kejadian bradikardia, 3264 kejadian hipotensi, 2802 kejadian pusing, 1977 kejadian *dyspnea*, 1421 kejadian sinkop atau pingsan, 929 kejadian *completed suicide*, 902 kejadian *atrial fibrillation*, 819 kejadian palpitasi, 770 kejadian astenia, dan 553 kejadian kelelahan (Yan *et al.*, 2024). Literatur keempat oleh Loo *et al.*, 2022 melibatkan 394 pasien pengguna

ACEI dan bertujuan menilai frekuensi munculnya batuk akibat terapi tersebut di layanan primer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa batuk merupakan efek samping yang cukup sering terjadi, dengan insiden sebesar 24,1% pada kelompok studi. Dari pasien yang mengalami batuk, sebagian besar (92 orang) memilih menghentikan terapi, sedangkan 3 pasien tetap melanjutkan pengobatan meskipun mengalami keluhan tersebut. Penelitian ini juga mengidentifikasi bahwa 15 pasien lain menghentikan penggunaan ACEI karena faktor selain batuk, termasuk reaksi alergi, pusing, disfungsi ereksi, hingga alasan terkait kondisi khusus seperti kehamilan. Temuan tersebut menggambarkan bahwa munculnya efek samping, terutama batuk, dapat memengaruhi keberlanjutan terapi antihipertensi pada pasien (Loo *et al.*, 2022).

Literatur kelima oleh Insani *et al.*, 2025 melibatkan 507 pasien dengan 350 pasien menggunakan monoterapi CCB, 69 pasien dengan terapi kombinasi CCB dan ACEI atau AR, dan 69 pasien dengan kombinasi antihipertensi lain. Pada penelitian tercatat bahwa sebanyak 20,32% pasien atau 103 orang mengalami setidaknya satu jenis efek samping akibat penggunaan obat antihipertensi dengan total 121 kejadian yang teridentifikasi. Poliuria dan urgensi menempati posisi pertama dalam hal efek samping yang seringkali terjadi, yakni sebanyak 68 kejadian. Efek samping pada gastrointestinal seperti mual, muntah, dan nyeri perut juga cukup sering ditemukan, dengan jumlah 13 kejadian. Gejala lain yang turut dilaporkan adalah pusing dan hipotensi sebanyak 9 kejadian. Beberapa pasien juga mengalami pembengkakan pada kaki sebanyak 6 kejadian. Palpitasi atau sensasi jantung berdebar dilaporkan pada 5 kejadian, sedangkan batuk kering yang sering dikaitkan dengan penggunaan ACEI ditemukan pada 4 kejadian. Gangguan seperti kelelahan atau kantuk berlebih juga muncul dengan frekuensi yang sama dengan batuk kering, yaitu 4 kejadian. Selain itu, terdapat efek samping lain dengan angka kejadian yang lebih rendah, seperti insomnia dengan total 3 kejadian serta gatal pada kulit, keringat dingin, vertigo, diare, dan lidah pahit, masing-masing sebanyak 1 kejadian (Insani *et al.*, 2025).

Literatur keenam yang berisi penelitian oleh Gebreyohannes *et al.*, 2019 terhadap 249 pasien, ditemukan bahwa penggunaan obat antihipertensi dari berbagai golongan menunjukkan hubungan yang signifikan dengan munculnya beragam efek samping. Temuan ini tidak hanya menggambarkan jenis keluhan yang dialami pasien, tetapi juga besarnya risiko kejadian efek samping berdasarkan masing-masing golongan obat. Pada golongan diuretik, terutama furosemide, pasien tercatat memiliki risiko yang jauh lebih tinggi mengalami beberapa efek samping. Pasien yang menggunakan terapi furosemide memiliki risiko 5,5 kali lebih besar untuk mengalami mual dan 4,7 kali lebih besar mengalami konstipasi. Penggunaan furosemid juga dapat meningkatkan risiko terjadinya palpitasi sebesar 5,3 kali. Pasien juga berisiko mengalami keluhan pada tangan dan kaki sebesar 6,2 kali serta gatal pada kulit sebesar 7,6 kali (Gebreyohannes *et al.*, 2019).

Pada golongan CCB juga terdapat beberapa efek samping. Amlodipin dapat meningkatkan risiko palpitasi atau rasa berdebar sebesar 2,1 kali. Selain itu, penggunaan obat ini juga dapat meningkatkan risiko terjadinya edema atau pembengkakan pada ekstremitas bawah sebesar 2,1 kali serta sensasi dingin pada tangan dan kaki sebesar 2,2 kali. Amlodipin juga berhubungan dengan efek samping seperti kram otot dengan peningkatan risiko sebesar 3,4 kali. Risiko terjadinya rasa panas pada kaki serta batuk kering juga mengalami peningkatan risiko, yakni masing-masing sebesar 3,3 dan 4,4 kali. Pada ACEI, efek samping yang seringkali dilaporkan adalah batuk kering dengan peningkatan risiko sebesar 8,5 kali. Risiko terjadinya kram otot juga ada pada penggunaan ACEI dengan peningkatan risiko sebesar 6,3 kali. Gangguan fungsi seksual juga dapat ditemukan akibat penggunaan ACEI, yakni penurunan hasrat seksual, dengan peningkatan risiko sebesar 3,4 kali. Pada penggunaan tiazid, seringkali ditemukan risiko berupa peningkatan frekuensi buang air kecil, dengan peningkatan risiko sebesar 6,8 kali. Sama seperti ACEI, tiazid juga memiliki risiko terjadinya penurunan hasrat seksual, dengan peningkatan risiko sebesar 4,3 kali. Golongan obat terakhir pada penelitian ini adalah *beta blocker*. Obat golongan ini

meningkatkan risiko palpitasi yang cukup besar, yakni sebesar 12,8 kali. Selain itu, juga terdapat peningkatan risiko terjadinya edema ekstremitas bawah sebesar 4,2 kali. Risiko terjadinya sensasi dingin pada tangan dan kaki juga memiliki peningkatan risiko yang cukup besar dengan angka 12,5 kali (Gebreyohannes *et al.*, 2019).

Penelitian oleh Gebreyohannes *et al.*, 2019 juga menunjukkan bahwa berbagai jenis efek samping yang dialami pasien selama terapi memiliki hubungan yang bervariasi terhadap tingkat kepatuhan minum obat. Efek samping berupa kelelahan atau *tiredness* muncul sebagai salah satu efek yang memiliki pengaruh terhadap kepatuhan minum obat pada pasien. Pada analisis kasar, pasien dengan keluhan ini memiliki risiko sebesar 3,12 kali lebih tinggi tidak patuh minum obat dengan nilai $p=0,001$, setelah penyesuaian hubungan ini tetap signifikan dengan risiko sebesar 3,80 kali dengan nilai $p=0,001$. Hal ini dapat menunjukkan bahwa rasa lelah akibat terapi antihipertensi dapat menurunkan motivasi pasien dalam melanjutkan terapi (Gebreyohannes *et al.*, 2019).

Efek samping lain yang juga memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kepatuhan terapi adalah keringat berlebih dan palpitasi. Pada analisis kasar, menunjukkan peningkatan risiko ketidakpatuhan akibat keringat berlebih sebesar 2,05 kali dan palpitasi sebesar 1,99 kali dengan nilai p masing masing 0,043 dan 0,131. Namun, setelah dilakukan penyesuaian, kedua efek samping tersebut kehilangan signifikansinya atau tidak signifikan dengan nilai $p=0,670$ pada keringat berlebih dan $p=0,143$ pada palpitasi. Pada efek samping sensasi dingin pada tangan dan kaki menunjukkan peningkatan risiko sebesar 3,09 kali ketidakpatuhan dengan $p=0,006$. Namun sama seperti keringat berlebih dan palpitasi, efek samping ini juga kehilangan signifikansinya setelah dilakukan penyesuaian, dengan $p=0,431$ (Gebreyohannes *et al.*, 2019).

Mual dan kram meningkatkan risiko ketidakpatuhan masing-masing sebesar 1,77 kali dan 1,91 kali. Namun, kedua efek samping tersebut menunjukkan hasil yang tidak signifikan, dengan $p=0,131$ untuk mual dan $p=0,155$ untuk kram. Setelah dilakukan penyesuaian, hasilnya tetap tidak signifikan dengan $p=0,503$ untuk mual dan $p=0,164$ untuk kram. Sakit kepala dan kecemasan juga menunjukkan pola serupa, dengan peningkatan risiko ketidak patuhan masing masing sebesar 1,44 kali dengan $p=0,164$ dan 1,90 kali dengan $p=0,104$ pada analisis kasar. Setelah dilakukan penyesuaian, kedua keluhan tersebut masih tidak menunjukkan hasil yang signifikan dengan $p=0,889$ untuk sakit kepala dan $p=0,882$ untuk kecemasan (Gebreyohannes *et al.*, 2019).

SIMPULAN

Antihipertensi merupakan terapi hipertensi dengan berbagai macam golongan dan efektif dalam menurunkan tekanan darah, tetapi tidak dapat dipungkiri bahwa terapi tersebut dapat memiliki efek samping atau efek tidak diinginkan yang dapat terjadi pada pasien hipertensi. Penanganan yang dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan cara memantau kondisi pasien hipertensi dalam mengonsumsi obat dalam beberapa waktu tertentu. Hal tersebut dilakukan agar meminimalisir adanya ketidakpatuhan akibat penggunaan terapi antihipertensi

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, P., Patrick, S., Thomas, M., Gupta, D., Matreja, P. S., Singh, P., & Zafar, S. (2024). Pharmacovigilance Monitoring and Treatment Adherence in Patients on Antihypertensive Drugs at a Tertiary Care Centre Study Design and Setting. *Drugs in Context*, 13, 1–10.
- Alruwaili, K. S. S., Alruwaili, B. A. Z., Alruwaili, R. J. S., Aldhafeeri, M. S. H., Alanazi, A. F. S., & Alanazi, M. A. A. (2023). Antihypertensive Drugs: An Overview of Uses, Doses, Side-effects, Nursing Intervention Protocols, and Contraindications-An Updated Review. *Review of Contemporary Philosophy*, 22(1), 5841–5853.

- Bhagat, A., Sonwani, H. P., Bandey, R., & Mishra, M. (2024). Studies On Various Classification Of Antihypertensive Drugs. 2(3), 137–146.
- Blebea, N. M., Puscasu, C., Stefanescu, E., & Stanigut, A. M. (2025). Diuretic Therapy : Mechanisms, Clinical Applications, and Management. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 12(1), 1–16.
- Farzam, K., & Jan, A. (2025). Beta Blockers. In StatPearls [Internet] (pp. 1–5). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Abebe, T. B., Tefera, Y. G., & Abegaz, T. M. (2019). Adverse Effects and Non-Adherence to Antihypertensive Medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clinical Hypertension*, 25(1), 1–9.
- Harrison, D. G., Coffman, T. M., & Wilcox, C. S. (2021). Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circulation Research*, 128(7), 847–863.
- Insani, W. N., Wei, L., Abdulah, R., Alfian, S. D., Ramadhani, N. A., Andhika, R., Zakiyah, N., Adeyusan, M., Pamela, Y., Mustafa, R., & Whittlesea, C. (2025). Exploring the Association of Adverse Drug Reactions with Medication Adherence and Quality of Life Among Hypertensive Patients : A Cross - Sectional Study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 47(2), 354–364.
- Jones, K. E., Hayden, S. L., Meyer, H. R., Sandoz, J. L., Arata, W. H., & Dufrene, K. (2024). The Evolving Role of Calcium Channel Blockers in Hypertension Management: Pharmacological and Clinical Considerations. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(7), 6315–6327.
- Kuntari, T., & Soleman, S. R. (2025). Determinants of Medication Non-Adherence among Productive-Aged Hypertensive Patients in Indonesia : A Secondary Data Analysis of Basic Health Research Database 2018. *Iranian Journal of Public Health*, 54(4), 775–784.
- Loo, H. C., Osman, F., Ho, S. L., An, S. Y., Yong, Y. M. A., & Khoo, E. M. (2022). Incidence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough in a Malaysian Public Primary Care Clinic : A Retrospective Cohort Study. *Malaysian Family Physician*, 17(1), 66–70.
- McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., & Christodorescu, R. M. (2024). 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912–4018.
- 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.
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The Global Epidemiology of Hypertension. *Physiology & Behavior*, 16(4), 223–237.
- Patel, P., & Launico, M. V. (2025). Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). In StatPearls [Internet] (pp. 1–12). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Singh, B., Cusick, A. S., Goyal, A., & Patel, P. (2025). ACE Inhibitors. In StatPearls [Internet] (pp. 1–15). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Tedla, Y. G., & Bautista, L. E. (2016). Drug Side Effect Symptoms and Adherence to Antihypertensive Medication. *American Journal of Hypertension*, 29(6), 772–779.
- Yan, Y., An, W., Mei, S., Zhu, Q., Li, C., Yang, L., Zhao, Z., & Huo, J. (2024). Real-world research on

beta-blocker usage trends in China and safety exploration based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacology and Toxicology*, 25(86), 1–11.