

Literatur Review: Efek Samping Penggunaan Obat Hipertensi

Sekar Anastry Putri, Dwi Aulia Ramdini, Afriyani, M. Fitra Wardhana
Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Hipertensi merupakan faktor risiko utama dari kejadian penyakit kardiovaskular. Penyakit hipertensi juga memiliki istilah lain yaitu "*silent killer*" yang dapat diartikan bahwa tidak jarang penderita hipertensi sulit untuk menyadari atau bahkan tidak merasakan gejala peringatan dari penyakit yang diderita. Pengobatan untuk pasien hipertensi merupakan terapi pengobatan yang perlu dilakukan dalam jangka panjang atau seumur hidup. Adapun masalah sering terjadi pada pengobatan penyakit kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang seperti hipertensi disebabkan karena masih banyak pasien yang tidak mematuhi terapi pengobatan yang seharusnya dijalani. Salah satu penyebab ketidakpatuhan tersebut adanya pasien yang mengalami efek samping dari pengobatan. Efek samping obat merupakan suatu kejadian yang tidak diinginkan dan merugikan pasien akibat dari penggunaan obat. Efek samping yang sering terjadi pada terapi pengobatan amlodipin yaitu: palpitasi, kemerahan, edema pergelangan kaki, hipotensi, sakit kepala dan mual. Captopril dapat menyebabkan hiperkalemia dan batuk kering. Efek samping *beta blocker* yang dapat terjadi yaitu insomnia, halusinasi dan depresi. Klonidin dapat menyebabkan efek samping obat berupa mulut kering dengan gejala bibir terasa kering dan pecah-pecah. Pengobatan dengan hidroklorotiazid umumnya menimbulkan keluhan terkait efek samping obat diantaranya yaitu sering buang air kecil, tubuh terasa lemas dan ingin pingsan, serta adanya denyut jantung yang abnormal. Penggunaan diuretik dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia sehingga terjadi pengendapan asam urat, radang sendi akut, nefrolitiasis.

Kata Kunci: *Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, *calcium-channel blocker (CCB)*, efek samping obat, hipertensi

Literature Review: Side Effects of Using Hypertension Drugs

Abstrack

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease. Hypertension also has another term, namely "silent killer" which can be interpreted that it is not uncommon for people with hypertension to find it difficult to realize or even not to feel the warning symptoms of their disease. Treatment for hypertensive patients is a treatment therapy that needs to be done in the long term or for life. The problem often occurs in the treatment of chronic diseases that require long-term treatment such as hypertension because there are still many patients who do not comply with the treatment therapy they should be undergoing. One of the causes of non-compliance is the presence of patients who experience side effects from treatment. A drug side effect is an unwanted event and is detrimental to the patient as a result of drug use. Side effects that often occur in amlodipine therapy are: palpitations, flushing, ankle edema, hypotension, headache and nausea. Captopril can cause hyperkalemia and dry cough. Side effects of beta blockers that can occur are insomnia, hallucinations and depression. Clonidine can cause side effects such as dry mouth with symptoms of dry and cracked lips. Treatment with hydrochlorothiazide generally causes complaints related to side effects of the drug including frequent urination, feeling weak and wanting to faint, and abnormal heart rate. The use of diuretics can cause increased levels of uric acid or hyperuricemia resulting in deposition of uric acid, acute arthritis, nephrolithiasis.

Keywords: *Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, *calcium-channel blocker (CCB)*, drug side effects, hypertension

Korespondensi: Sekar Anastry Putri, alamat Jalan Budaya Poncowati, Terbanggi Besar, Lampung Tengah, HP 085269426412, Email: sekaranastryputri@gmail.com

Pendahuluan

Hipertensi merupakan faktor risiko utama dari kejadian penyakit kardiovaskular. Seseorang dapat dikatakan menderita hipertensi jika memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, pada pemeriksaan yang berulang. Penyakit hipertensi juga memiliki istilah lain yaitu "silent killer" yang dapat diartikan bahwa tidak jarang penderita hipertensi sulit untuk menyadari atau bahkan tidak merasakan gejala peringatan dari penyakit yang diderita. Hasil data World Health Organization (WHO) tahun 2015 terhitung sebanyak 1,13 miliar orang di dunia menderita hipertensi serta diperkirakan akan terus meningkat setiap tahun. Berdasarkan Riskesdas 2018 angka prevalensi untuk penderita hipertensi pada penduduk dengan usia ≥ 18 tahun sebesar 34,11%. Terkait kepatuhan minum obat hipertensi, sebanyak 13,33% yang tidak minum obat sama sekali serta 32,27% tidak rutin. Adapun salah satu alasan tidak minum obat ialah terdapat efek samping obat. Pengobatan untuk pasien hipertensi merupakan terapi pengobatan yang perlu dilakukan dalam jangka panjang atau seumur hidup. Sehingga untuk mencegah risiko penyebab morbiditas dan mortalitas serta mempertahankan efektivitas terapi diperlukan kepatuhan pasien dalam pengobatan².

Adapun masalah sering terjadi pada pengobatan penyakit kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang seperti hipertensi disebabkan karena masih banyak pasien yang tidak mematuhi terapi pengobatan yang seharusnya dijalani. Hal tersebut dikarenakan adanya kesalahpahaman tentang kondisi atau pengobatan, penolakan penyakit karena tidak merasakan gejala atau persepsi yang buruk terhadap obat, kurangnya keterlibatan pasien dalam rencana perawatan atau terdapat pasien yang mengalami efek samping dari pengobatan yang mereka terima sehingga mengganggu aktivitas keseharian dari pasien^{3,4,5}.

Efek samping obat atau biasa disingkat ESO, suatu kejadian yang tidak diinginkan dan merugikan pasien akibat dari penggunaan obat. ESO sering dijumpai berdampak terhadap

terapi pengobatan. Adapun kejadian ESO ini masih sedikit jumlah pelaporannya dan hal ini dapat dikaitkan terhadap ketidakpahaman dan ketidakpastian seseorang terhadap penyebab efek samping yang dirasakan. Dikarekan masih sedikitnya laporan terkait kejadian efek samping obat antihipertensi, penting untuk kita mengetahui apa saja efek samping yang dapat terjadi dari penggunaan obat hipertensi⁶.

Isi

Terapi pengobatan pada penderita hipertensi sebagian besar harus menjalani modifikasi gaya hidup dan terapi obat secara bersamaan setelah mendapat diagnosis yang pasti. Golongan utama dari pengobatan hipertensi secara farmakologi, yaitu terdapat lima kelas golongan terkait obat antihipertensi yaitu *beta blocker*, diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)*, *angiotensin II receptor blocker (ARB)*, dan *Calcium-channel blocker (CCB)*⁷.

Calcium-channel blockers memiliki mekanisme aksi mencegah kalsium memasuki sel-sel jantung dan dinding pembuluh darah, mengakibatkan penurunan tekanan darah. CCBs juga sering digunakan untuk mengubah detak jantung, untuk mencegah vasospasme serebral, untuk mengelola migrain, pada penyakit Raynaud dan untuk mengurangi nyeri dada yang disebabkan oleh angina pectoris. Berbagai obat golongan CCB termasuk diantaranya diltiazem, felodipin, amlodipin, isradipin, nifedipin, nikardipin, verapamil. Efek samping yang paling umum dari golongan ini adalah sakit kepala, sembelit, ruam, mual, muka memerah, edema (akumulasi cairan dalam jaringan), mengantuk, tekanan darah rendah dan pusing⁸.

Edema vasodilatasi merupakan efek samping yang sering terjadi antara pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi. Amlodipine dan nifedipine adalah obat yang terkait dengan edema vasodilatasi. Ketika digunakan sebagai monoterapi, *calcium-channel blockers (CCBs)* dikaitkan dengan risiko substansial edema perifer, termasuk edema pedal. obat golongan ini memiliki efek samping yang berkaitan pada dosis obatnya, sehingga

terapi kombinasi dosis rendah akan menjadi pilihan yang lebih disarankan daripada monoterapi dengan dosis tinggi⁹.

Sebagian besar pasien menunjukkan bahwa terjadi peningkatan durasi penggunaan *calcium-channel blocker* (CCB) terjadi pada bulan ke-6 peningkatan insiden edema pada penggunaan amlodipine^{9,10}. Adapun efek samping yang sering terjadi pada terapi pengobatan amlodipin yaitu: palpitasi, kemerahan, edema pergelangan kaki, hipotensi, sakit kepala dan mual¹¹.

ACEIs adalah vasodilator kuat, yang menargetkan *zinc metalloproteinase pluprotein* dengan mengkatalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang disebut *angiotensin converting enzyme* (ACE). ACE inhibitor memblokir degradasi bradykinin dan merangsang sintesa zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradykinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACE inhibitor, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI¹².

Obat golongan ACEI yang pertama tersedia untuk pengobatan hipertensi biasanya adalah captopril kemudian untuk obat lain enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril dan zofenopril. ARB yang tersedia untuk pengobatan pertama hipertensi adalah losartan, kemudian candesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, dan olmesartan. Berbeda dengan ACEI, batuk dan angioedema jauh lebih jarang dengan ARB karena mereka tidak memiliki efek pada kininase II atau enzim lain yang terlibat dalam metabolisme peptide¹².

Sebuah penelitian di Surabaya menunjukkan presentase kejadian efek samping akibat penggunaan obat pada hidroklorotiazid (HCT) sebesar 0%, pada captopril sebesar 36% dan pada Amlodipin sebesar 45%. Captopril memiliki efek samping batuk kering. Sedangkan pada pasien yang menggunakan amlodipin, didapati efek samping berupa pusing, mual dan lemas, gangguan pada

lambung, serta pembengkakan pada pergelangan kaki¹³.

Golongan ACEI seperti Captopril dapat menyebabkan hiperkalemia karena Captopril bekerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga menyebabkan penurunan produksi aldosteron dan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kalium, sehingga suplementasi kalium dan penggunaan diuretik hemat kalium harus dihindari jika pasien mendapat terapi ACE inhibitor. Klonidin dapat menyebabkan efek samping obat berupa mulut kering dengan gejala bibir terasa kering dan pecah-pecah. Ini dapat disebabkan karena penurunan produksi saliva atau air liur karena kelenjar saliva tidak bekerja sebagaimana mestinya¹⁴.

Kemungkinan terjadinya batuk dan angioedema harus dipertimbangkan. Adapun ciri batuk yang diinduksi ACEI adalah batuk kering, mengiritasi, dan tidak produktif. Obat golongan ACEI dikontraindikasikan pada kehamilan, pada pasien dengan edema angioneurotik atau hiperkalemia, dan pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral. ACEI dan ARB memiliki kesamaan yaitu dapat melindungi organ target pada pasien hipertensi. Pemberian ACEI juga dikaitkan dengan konsentrasi bradykinin yang lebih tinggi sehingga dapat menyebabkan risiko dari angioedema¹².

Pengobatan hipertensi dengan captopril dapat menimbulkan efek samping dalam jangka panjang, seperti mengeluhkan batuk, mengalami demam, dehidrasi atau dehidrasi, mengalami peningkatan keasaman lambung, mengalami anemia atau dehidrasi. mengalami ruam, mengalami kelelahan, mengeluh sakit perut, mual muntah dan sakit kepala¹⁴.

Efek samping yang muncul setelah menggunakan antihipertensi captopril disebabkan oleh beberapa faktor seperti batuk captopril bekerja dengan memblokir pembentukan Angiotensin II dari Angiotensin I, dimana Angiotensin II dapat menghancurkan bradykinin (salah satu substansi yang diproduksi tubuh secara alami). Bradykinin adalah yang menstimulasi batuk kering. Jadi kalau Angiotensin II dihambat pembentukannya maka

kadar bradikinin dalam tubuh meningkat dan terakumulasi di saluran pernafasan sehingga menyebabkan batuk kering⁶.

Naiknya asam lambung setelah mengonsumsi obat hipertensi captopril secara berlebihan serta dengan jangka waktu panjang akan menyebabkan iritasi dinding lambung dan mengalami pembengkakan dan ini juga yang memicu perut terasa mual-mual dan melilit¹⁴.

Adapun kondisi pasien yang mengonsumsi captopril secara berlebihan dapat menyebabkan tubuh menjadi lemas dan lebih cepat lelah padahal tidak melakukan kegiatan yang berat. Hal ini dimungkinkan terjadi akibat captopril cenderung menyerap air dan mengikatnya sehingga menyebabkan kurangnya cairan pada tubuh hingga dehidrasi, tubuh merasa lemas dan mulut kering dan pahit⁶.

Mengonsumsi captopril secara berlebihan juga dapat menyebabkan seseorang menderita darah rendah, jika kondisi ini terus berlanjut maka seseorang akan terserang anemia. Kandungan captopril yang terlalu banyak di dalam tubuh dapat mengganggu dan merusak sel darah merah dalam tubuh. Mengonsumsi Captopril secara sembarangan dapat menyebabkan gatal-gatal pada permukaan kulit. Alergi rentan terjadi pada orang-orang yang tubuhnya menolak zat dari obat golongan ACE Inhibitor. Dan efek nyeri pada kepala timbul saat mengonsumsi captopril karena kerja langsung pada sistem saraf pusat¹⁴.

angiotensin II receptor blocker (ARB) mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. ARB tidak menghambat pemecahan bradikinin sehingga tidak menyebabkan batuk kering persisten yang mengganggu terapi sehingga obat antihipertensi golongan ARB merupakan alternatif yang berguna untuk pasien yang harus menghentikan ACE inhibitor akibat batuk yang persisten⁶.

Penurunan tekanan darah oleh *beta blocker* selektif (atenolol, bisoprolol) bertindak langsung pada reseptor beta adrenergic. *Beta blocker* tidak boleh diberikan pada pasien dengan asma sedang sampai berat karena

bronkodilatasi adrenergik membutuhkan reseptor beta-2 yang utuh. Efek samping Beta Blocker yang dapat terjadi yaitu insomnia, halusinasi dan depresi¹².

Penggunaan diuretik dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia sehingga terjadi pengendapan asam urat, radang sendi akut, nefrolitiasis. Peningkatan asam urat ini dapat terjadi pada pasien yang telah menderita asam urat sebelumnya ataupun pasien yang tidak menderita asam urat sebelumnya. Peningkatan asam urat ini hanya bersifat sementara saja dan nilai asam urat akan kembali normal jika penggunaan furosemid ini dihentikan atau dapat juga digunakan allopurinol untuk mengatasi peningkatan asam urat yang signifikan¹⁵.

Salah satu antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu hidroklorotiazid (HCT), serta diuretik thiazid lainnya memiliki sifat fotosensitisasi yang diyakini terkait dengan peningkatan risiko kanker kulit, termasuk karsinoma sel skuamosa dan melanoma. Meskipun risiko ini tidak terlihat pada kelas diuretik pada umumnya, diuretik seperti sulfonamida dan tiazid, terutama hidroklorotiazid dan indapamid, menunjukkan hubungan yang paling kuat dengan melanoma¹⁶.

Sebuah studi menunjukkan bahwa diuretik menempati urutan kedua dalam kerusakan ginjal akibat obat. Diuretik dapat mengalami resistensi yang umumnya mengacu pada manifestasi klinis bahwa efek diuretik melemah atau menghilang sebelum tujuan terapeutik untuk mengurangi edema tercapai. Tubulus ginjal dan saluran pengumpul adalah organ target diuretik, dan resistensi diuretik akan diperparah setelah diuretik atau faktor lain merusak ginjal. Resistensi diuretik diantaranya disebabkan karena salahnya diagnosis, ketidakpatuhan terhadap pembatasan natrium dan/atau cairan yang direkomendasikan, obat tidak mencapai ginjal, dosis terlalu rendah, penyerapan yang buruk (edema usus), (perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik diuretik), dan hipoalbuminemia¹⁵.

Diuretik yang diminum secara oral harus terlebih dahulu diserap di usus sebelum dapat

memasuki sirkulasi sistemik. Meskipun demikian, sindrom nefrotik, glomerulonefritis, dan penyakit lainnya dapat menyebabkan edema mukosa usus dan berkurangnya penyerapan obat; hipoalbuminemia menyebabkan lebih sedikit albumin serum untuk mengantarkan diuretik ke ginjal. Selain itu, diuretik bebas pengikat albumin dan pengasaman glikolaldehida di tubulus ginjal juga dapat merusak efek diuretik. Dalam praktik klinis, penggunaan diuretik jangka panjang atau jangka pendek tidak dapat dihindari untuk pasien dengan edema ginjal, tetapi resistensi diuretik lazim pada pasien dengan penyakit ginjal. Akibatnya, untuk mendapatkan tindakan intervensi yang lebih baik untuk mengobati edema ginjal, kita perlu terus mengeksplorasi mekanisme resistensi diuretik dan tindakan terapi untuk pasien dengan penyakit ginjal¹⁵.

Penggunaan hidroklorotiazid umumnya menimbulkan keluhan terkait efek samping obat diantaranya yaitu sering buang air kecil, tubuh terasa lemas dan ingin pingsan, serta adanya denyut jantung yang abnormal¹³.

Diuretik seperti *loop diuretic* dan *thiazide diuretic* sering menghasilkan gangguan elektrolitik misalnya hipokalemia dan hipomagnesemia yang mana hal ini dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT. Selain itu, obat golongan 5-HT₂ reseptor seperti ketanserin sering disebutkan berdampak terhadap perpanjangan interval QT. Ketanserin yang mempunyai aktivitas α -*blocking* ini dapat menjadi penentu utama dalam perpanjangan interval QT. Namun, perlu dipastikan kembali mekanisme ketanserin yang berpotensi terhadap perpanjangan interval QT. Pada pasien hipertensi yang menggunakan ketanserin akan terjadi perpanjangan QT yang dapat memulai dan memperburuk aritmia ventrikel. Penggunaan ketanserin ini menghasilkan perpanjangan substansial dari interval QT yang menjadi perhatian utama dalam pemilihan ketanserin sebagai pengobatan seumur hidup. Ketanserin tidak akan digunakan sebagai obat antihipertensi lini pertama atau kedua karena efek merugikan yang ditimbulkannya¹.

Berdasarkan *NICE guideline*, salah satu efek samping obat ini yang seringkali kurang mendapatkan perhatian adalah peningkatan serum kreatinin pada penggunaan jangka panjang. Pada saat pasien mengalami peningkatan serum kreatinin, obat tersebut dapat langsung dihentikan atau diturunkan dosisnya sehingga kondisi ginjal pasien akan berangsur membaik secara perlahan. Setelah kondisi ginjal pasien stabil, maka obat ini dapat digunakan kembali. Oleh karena itu, pasien yang menggunakan obat golongan ACEI maupun ARB harus melakukan pemeriksaan ginjal secara rutin sehingga peningkatan serum kreatinin dapat dicegah sejak awal. Obat yang memiliki potensi menimbulkan reaksi obat yang merugikan (ROM) adalah valsartan dan lisinopril. Menurut beberapa penelitian penggunaan valsartan, captopril, lisinopril dapat meningkatkan sCr 20–30%. Hasil analisis *Naranjo Scale* menunjukkan bahwa penggunaan valsartan kemungkinan (*possible*) menyebabkan ROM sedangkan lisinopril kemungkinan besar (*probable*) menyebabkan ROM. Berdasarkan *assessment WHO scale* kedua obat tersebut *possible* ROM. Tekanan darah pasien dan kadar sCr perlu dimonitor untuk mengetahui efikasi obat antihipertensi yang hanya menggunakan satu agen serta untuk memonitoring penurunan sCr setelah dihentikannya lisinopril¹⁷.

Efek samping lain dari penggunaan obat antihipertensi yakni perpanjangan interval QT yang memiliki mekanisme penghambatan komponen cepat dari arus potassium rectifier tertunda (IKr) akibat induksi obat. IKr yang terblokir ini mengarah pada perpanjangan durasi potensial aksi ventrikel yang menyebabkan masuknya natrium yang berlebihan atau kalium yang mengalami penurunan. Kelebihan ion bermuatan positif ini menyebabkan fase repolarisasi yang diperpanjang sehingga menghasilkan interval QT yang berkepanjangan. Perpanjangan interval QT ini dapat berdampak buruk yakni memicu terjadinya *Long QT syndrome* yang dapat menyebabkan kematian mendadak. Hasil penelitian Sarkar et al., pada pasien hipertensi yang menggunakan amlodipin untuk pengobatan cenderung menghasilkan efek

terhadap perpanjangan interval QT yang signifikan terhadap pasien hipertensi diabetik dan pasien hipertensi non diabetik¹.

Golongan obat *blocker-receptor-adrenergic* memiliki efek terapi pada pasien gagal jantung kongestif dan penyakit jantung koroner. Namun, obat golongan ini tidak mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien hipertensi lansia. Hal tersebut menandakan bahwa implikasi prognostik dari repolarisasi yang berkepanjangan oleh obat golongan *blocker-receptor-adrenergic* pada pasien hipertensi ini masih perlu penyelidikan lebih lanjut. salah satu obat golongan *blocker-receptor-adrenergic* (atenolol) memperlihatkan adanya efek peningkatan QT maksimum¹.

Simpulan

Angka kejadian efek samping pada penggunaan obat hipertensi masih cukup banyak terjadi dan dapat disebabkan oleh efek pemakaian jangka panjang serta peningkatan dosis pada obat yang digunakan. Adapun kejadian efek samping terapi pengobatan hipertensi ini dapat diminimalisir dengan menggunakan strategi pengobatan lain, seperti kombinasi dengan golongan berbeda contohnya golongan ACEI + CCB (captopril + amlodipin). Kombinasi golongan ACEI dapat menurunkan edema perifer yang di *induce* oleh CCB, karena ACEI menyebabkan dilatasi pada pembuluh arteri maupun vena sehingga tekanan transkapiler menjadi normal.

Daftar Pustaka

1. Fadhilla Sandy F, Pramita Destiani D. *Review: Efek Merugikan Obat Antihipertensi Terhadap Perpanjangan Interval Qt.*; 2019.
2. Asgedom SW, Atey TM, Desse TA. Antihypertensive medication adherence and associated factors among adult hypertensive patients at Jimma University Specialized Hospital , southwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. Published online 2018:1-8.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension

Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357.

4. Wahyuni AS, Mukhtar Z, Pakpahan DJR, et al. Adherence to consuming medication for hypertension patients at primary health care in medan city. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(20):3483-3487.
5. Brilleman SL, Metcalfe C, Peters TJ, Hollingworth W. The Reporting of Treatment Nonadherence and Its Associated Impact on Economic Evaluations Conducted Alongside Randomized Trials : A Systematic Review. *Value in Health*. 2016;19(1):99-108.
6. Dwi PS, Chrisandayani D. Gambaran Efek Samping Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Instalasi Rawat Inap Rs Pku Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009. *Majalah Farmaseutik*. 2010;6(2):19-25.
7. Dipiro JT, Talbert GC, Yee GR, Matzke BG, Wells LMP. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10th ed. McGraw-Hill Education Companies; 2016.
8. Sangam K, Devireddy P, Konuru V. Calcium Channel Blockers Induced Peripheral Edema. *International Journal of Pharma Sciences and Research* . 2016;7(6):290-293. <https://www.researchgate.net/publication/311985821>
9. Khadka S, Joshi R, Shrestha DB, et al. Amlodipine-Induced Pedal Edema and Its Relation to Other Variables in Patients at a Tertiary Level Hospital of Kathmandu, Nepal. *Journal of Pharmacy Technology*. 2019;35(2):51-55.
10. Nugraheni TP, Hidayat L. Resiko Efek Samping Edema terhadap Penggunaan Amlodipin (CCBs) sebagai Antihipertensi: Kajian Literatur. *Jurnal Pendidikan Tambusai* . 2021;5(3).
11. Sanghavi K, Someshwari M, Rajanandh MG, Seenivasan P. Amlodipine Induced Severe Pedal Edema: A Case Report from a

- Tertiary Care Hospital. *J Pharmacovigil.* 2017;5(5).
12. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* Published online 2017.
 13. Kristanti P. Efektifitas Dan Efek Samping Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Kalirungkut Surabaya. *Calyptra : Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya.* 2015;4(2).
 14. Rizki YR, Farm S, Si M. Gambaran Efek Samping Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Inap di Rumah Sakit X Tahun 2018. *Jurnal Ilmiah Farmasi.* 2018;2(1).
 15. Guo L, Fu B, Liu Y, Hao N, Ji Y, Yang H. Diuretic resistance in patient with kidney disease : Challenges and opportunities. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;157.
 16. Zinkovsky D. Side effects, ADRs & ADEs of diuretics. In: ; 2021:259-265.
 17. Irawan A. Serum Creatinine Escalates as the Outcome of ACEi or ARB Usage. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy.* 2014;3(3):82-87.