

## POTENSI EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI DI PUSKESMAS KOTA MANADO

Meilani Jayanti<sup>1)\*</sup>, Deby Afriani Mpila<sup>2)</sup>, Yuanita Amalia Hariyanto<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi

\*meilanijayanti@unsrat.ac.id

### ABSTRACT

*The management of hypertension requires the use of antihypertensive drugs which also have the risk of drug side effects. This study aims to assess the potential side effects of antihypertensive drugs based on the frequency of use of antihypertensive drugs in community health centers in Manado City. This study was a descriptive observational study with a cross-sectional research design. Data collection was obtained from 178 hypertension patients' medicines record. The results showed that the highest use of antihypertensive drugs was amlodipine prescribed to 135 patients (47%) and candesartan prescribed to 63 patients (22%). Furthermore, a literature search related to the potential side effects of drugs found that amlodipine has potential side effects in the form of leg edema, headache, dizziness, palpitations, bradycardia, chest discomfort, gastrointestinal symptoms, and allergic skin reactions. Meanwhile, candesartan has potential side effects such as hypotension, impaired renal function, hyperkalemia, lung disorders, lower respiratory tract infections, dizziness, and weakness. Thus, the potential side effects of antihypertensive drugs that need to be watched out for are the side effects associated with the two classes of drugs.*

**Keywords:** antihypertensive, drug side effects, community health centers

### ABSTRAK

Pengelolaan hipertensi membutuhkan penggunaan obat antihipertensi yang juga memiliki resiko efek samping obat. Penelitian ini bertujuan mengkaji potensi efek samping obat antihipertensi berdasarkan frekuensi penggunaan obat antihipertensi di Puskesmas Kota Manado. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Pengumpulan data diperoleh dari 178 buku penggunaan obat pasien hipertensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat antihipertensi terbanyak yaitu amlodipin yang diresepkan pada 135 pasien (47%) dan candesartan yang diresepkan pada 63 pasien (22%). Selanjutnya, penelusuran literatur terkait potensi efek samping obat diperoleh bahwa amlodipin, memiliki potensi efek samping berupa edema kaki, sakit kepala, pusing, palpitasi, bradikardia, ketidaknyamanan dada, gejala gastrointestinal, dan reaksi alergi pada kulit. Sedangkan, candesartan berpotensi menimbulkan efek samping seperti, hipotensi, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, gangguan paru-paru, infeksi saluran pernafasan bagian bawah, pusing, dan kelemahan. Dengan demikian, potensi efek samping obat antihipertensi yang perlu diwaspadai, yaitu efek samping yang berkaitan dengan kedua golongan obat tersebut.

**Kata kunci:** antihipertensi, efek samping obat, pukesmas

## Pendahuluan

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan salah satu penyakit yang umum diderita oleh masyarakat. Diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa berusia 30-79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi. Menurut *World Health Organization* (WHO, 2023), hipertensi adalah penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak di seluruh dunia. Hipertensi juga menjadi masalah kesehatan yang cukup besar di Indonesia. Laporan dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia adalah sekitar 34,1%. Sedangkan prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah di Provinsi Sulawesi Utara sekitar 33,1%.

Hipertensi dapat dikontrol dengan menerapkan pola hidup sehat dan menggunakan obat antihipertensi. Penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil pengukuran tekanan darah yang dilakukan sebelum dan setelah pemberian terapi antihipertensi, dimana sebanyak 89% pasien memiliki tekanan darah yang terkontrol di akhir hari perawatan (Indriani dkk, 2022).

Penggunaan terapi obat antihipertensi selalu mempertimbangkan manfaat dan risiko untuk terus menjamin keamanannya. Selain memiliki manfaat dalam mengontrol tekanan darah, terapi obat antihipertensi juga berpotensi menimbulkan efek samping yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Efek samping ini dapat berbeda-beda pada setiap individu, tergantung pada faktor-faktor seperti jenis obat, dosis, dan karakteristik pasien (Jackson & Bellamy, 2015; Khalil & Zeltser, 2023)

Dalam mengelola hipertensi, Puskesmas menjadi salah satu fasilitas kesehatan yang memainkan peran penting dalam memberikan pelayanan kesehatan masyarakat. Hal ini dikarenakan Puskesmas lebih mudah dijangkau oleh masyarakat, sehingga memudahkan pasien untuk menjalani pengobatan. Selain itu, obat-obatan yang diberikan umumnya berupa obat generik, sehingga biaya pengobatan menjadi lebih murah dibandingkan ke rumah sakit. Akan tetapi, penggunaan obat antihipertensi di Puskesmas masih belum dilengkapi dengan informasi potensi efek samping obat yang memadai.

Oleh karena itu, peneliti bermaksud untuk mengkaji potensi efek samping obat antihipertensi berdasarkan frekuensi penggunaan obat antihipertensi di Puskesmas Kota Manado. Pengkajian potensi efek samping obat antihipertensi menggunakan literatur ilmiah dari artikel-artikel terkait untuk mengidentifikasi efek samping yang sering terjadi pada pasien selama menggunakan obat antihipertensi. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi tenaga kesehatan dan pasien dalam mengelola hipertensi secara lebih optimal dan efektif, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*, dimana variabel penelitian akan diamati dan diukur pada saat yang sama. Data yang dikumpulkan berupa resep obat antihipertensi yang diterima pasien selama periode penelitian. Data diolah secara univariat untuk melihat karakteristik pasien dan distribusi penggunaan obat. Selanjutnya potensi efek samping obat ditelusuri dengan metode *review* menggunakan literatur berupa *electronic textbook* dan artikel ilmiah yang terkait.

## Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini mengumpulkan data penggunaan obat antihipertensi dari 178 rekam medik pasien hipertensi. Hasil penelitian berupa karakteristik pasien dan penggunaan obat antihipertensi. Data karakteristik pasien terdiri dari variabel jenis kelamin, usia dan hipertensi dengan penyakit penyerta. Sedangkan data penggunaan obat antihipertensi dilihat berdasarkan persentase penggunaan obat pada subjek pasien hipertensi, dimana sebagian besar pasien mendapatkan resep lebih dari 1 obat. Dengan demikian, persentase penggunaan obat diperoleh dari jumlah penggunaan suatu obat dibagi jumlah total keseluruhan obat antihipertensi. Persentase penggunaan obat menunjukkan seberapa sering suatu obat

diresepkan atau digunakan dalam kelompok pasien hipertensi yang berkunjung ke Puskesmas di Kota Manado.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Hipertensi**

Variabel	Karakteristik	Jumlah (N=178)	(%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	53	29,8
	Perempuan	125	70,2
Usia	< 55 tahun	41	23
	≥ 55 tahun	137	77
Hipertensi dengan Penyakit Penyerta	Ada	110	61,8
	Tidak	68	38,2

Karakteristik pasien hipertensi berdasarkan variabel jenis kelamin diperoleh bahwa mayoritas pasien hipertensi berjenis kelamin perempuan dengan persentase sebesar 70,2%. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa, pasien hipertensi berjenis kelamin perempuan memiliki tingkat kepatuhan berobat 6,5 kali lebih tinggi daripada jenis kelamin laki-laki (Tambuwun dkk, 2021). Terdapat beberapa faktor yang berkontribusi terhadap tingginya prevalensi hipertensi pada perempuan, diantaranya hormon estrogen. Hormon tersebut berperan dalam menjaga kestabilan tekanan darah pada perempuan dengan usia lebih muda (premenopause), namun kadar estrogen akan menurun pada perempuan usia lanjut (pascamenopause) yang menyebabkan berkurangnya efek dalam menjaga tekanan darah, sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah (Cífková & Strilchuk, 2022). Hal tersebut juga mendukung hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa pasien hipertensi yang berusia di atas 55 tahun memiliki persentase yang lebih tinggi, yaitu sebesar 77% dibandingkan usia dibawahnya.

Jumlah pasien hipertensi dengan penyakit penyerta menunjukkan persentase yang lebih besar (61,8%) dibandingkan tanpa penyakit penyerta (38,2%). Tingginya prevalensi hipertensi di suatu daerah memiliki hubungan yang positif dengan persentase penderita obesitas, kurangnya aktivitas fisik, merokok dan kebiasaan konsumsi makanan asin (Ridwanah et.al, 2021). Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko munculnya penyakit degeneratif lainnya, terutama yang berkaitan dengan penyakit jantung dan pembuluh darah. Pasien yang mengalami hipertensi memiliki tingkat risiko penyakit kardiovaskular 1,72 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami hipertensi (Prihartono et.al, 2018).

**Tabel 2. Penggunaan Obat Antihipertensi**

No	Jenis Obat Antihipertensi	Jumlah	(%)
1	Amlodipin	135	47
2	Candesartan	63	22
3	Bisoprolol	28	9,8
4	Nifedipin	17	6
5	Telmisartan	17	6
6	Valsartan	8	2,8
7	Furosemid	8	2,8
8	Captopril	4	1,4
9	Spirolakton	3	1
10	Ramipril	1	0,3
11	Irbesartan	1	0,3
12	Hidroklorotiazid (HCT)	1	0,3
13	Clonidin	1	0,3
<b>Total</b>		<b>287</b>	<b>100</b>

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat 13 jenis obat antihipertensi yang umum digunakan di Puskesmas Kota Manado, dimana penggunaan obat terbanyak adalah amlodipin dengan persentase sebesar 47%, selanjutnya terdapat candesartan sebesar 22%, dan bisoprolol sebesar 9,8%. Sedangkan, penggunaan obat antihipertensi lainnya kurang dari 6%. Obat antihipertensi selanjutnya dikelompokkan berdasarkan golongan farmakologinya (Tabel 3), dimana terdapat 6 golongan farmakologi, di antaranya *Calcium Channel Blocker (CCB)*, *Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)*,  *$\beta$ -bloker*, diuretik, *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi)* dan agonis alfa. Peresepan tersebut sudah sejalan dengan konsensus penatalaksanaan hipertensi di Indonesia (PERHI, 2019).

**Tabel 3. Potensi Efek Samping Obat Antihipertensi berdasarkan Literatur**

No	Golongan Farmakologi Obat Antihipertensi	Jenis Obat Antihipertensi	Potensi ESO berdasarkan Literatur
1	<i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i>	Amlodipin Nifedipin	Edema kaki, sakit kepala, pusing, palpitasi, bradikardia, ketidaknyamanan dada, gejala gastrointestinal, reaksi alergi pada kulit <sup>1,2,12,15</sup>
2	<i>Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)</i>	Candesartan Telmisartan Valsartan Irbesartan	Hipotensi, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, gangguan paru-paru, infeksi saluran pernafasan bagian bawah, pusing, kelemahan. <sup>3,4,5,6</sup>
3	<i><math>\beta</math>-bloker</i>	Bisoprolol	Lemas, pusing, bronkospasme, hiperkalemia, disfungsi seksual <sup>2,3,16</sup>
4	Diuretik	Furosemid Spironolakton HCT	Sering berkemih, ketidakseimbangan elektrolit, hiperkalemia, hiperurisemia, disfungsi seksual, sakit kepala, aritmia, hiperlipidemia, hiperglikemia, dan hipokalemia <sup>2,3,13,14,17,18,19,20</sup>
5	<i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi)</i>	Captopril Ramipril	Batuk kering, hiperkalemia, gangguan ginjal akut, ruam, demam, mual <sup>2,3,7,9</sup>
6	<i><math>\alpha</math>-agonist</i>	Clonidine	Sedasi, mulut kering, disfungsi seksual, hipotensi, bradikardia, mual-muntah <sup>2,8,9,10,11</sup>

<sup>1</sup>Vukadinović et.al, 2019; <sup>2</sup>PERHI, 2019; <sup>3</sup>DiPiro, et.al., 2020; <sup>4</sup>Bulsara & Makaryus, 2023; <sup>5</sup>Xu et.al, 2021; <sup>6</sup>Ihab et.al, 2022; <sup>7</sup>Wicaksono dkk, 2021; <sup>8</sup>Rahul & Ankita, 2023; <sup>9</sup>Noronha, et.al., 2017; <sup>10</sup>Gershon, et.al., 2012; <sup>11</sup>Jessica, et.al. 2006; <sup>12</sup>Tuchinda, et.al., 2014; <sup>13</sup>Santer, et.al., 2023; <sup>14</sup>Morath, et.al., 2017; <sup>15</sup>Singh, et.al., 2023; <sup>16</sup>Gomez, et.al., 2023; <sup>17</sup>Goutham, et.al., 2022; <sup>18</sup>Shobana & Hanifah, 2016; <sup>19</sup>Del Aguila, 2014; <sup>20</sup>Matteo, et.al., 2018

Potensi efek samping obat antihipertensi diperoleh dengan menelusuri berbagai literatur, baik berupa *electronic textbook*, artikel penelitian, maupun laporan kasus ESO. Buku teks yang digunakan yaitu *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (DiPiro, et.al., 2020) dan Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi (PERHI, 2019). Sedangkan, artikel penelitian dan laporan kasus diperoleh dari PubMed dengan menelusuri pencarian menggunakan kata kunci, *antihypertensive side effect*, *antihypertensive adverse drug reaction*, *Calcium Channel Blocker*, *Angiotensin II Receptor Blockers*,  *$\beta$ -bloker*, *diurectic*, *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*,  *$\alpha$ -agonist*. Penelusuran literatur diperoleh sebanyak 18 artikel terkait potensi efek samping obat antihipertensi.

Amlodipin dan nifedipin termasuk dalam golongan farmakologi CCB yang bekerja menurunkan tekanan darah melalui penghambatan saluran kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah, khususnya pembuluh darah arteri. Melalui mekanisme tersebut, amlodipin mengurangi kontraksi otot polos pembuluh darah arteri, sehingga menyebabkan relaksasi dan pelebaran pembuluh darah. Akibatnya, resistensi pembuluh darah arteri menurun, dan aliran darah ke jaringan tubuh meningkat. Hal ini mengakibatkan penurunan tekanan darah, terutama tekanan darah di arteri (tekanan sistolik

dan diastolik). Mekanisme ini membantu mengurangi beban kerja jantung dan meningkatkan aliran darah ke jaringan tubuh, sehingga membantu mengendalikan tekanan darah tinggi (DiPiro, et.al., 2020).

Walaupun CCB direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam penatalaksanaan hipertensi, namun CCB juga memiliki potensi efek samping yang cukup mengganggu aktivitas pasien. Potensi efek samping CCB yang paling sering dilaporkan yaitu edema perifer. Dalam suatu studi *meta-analysis* menunjukkan bahwa, penggunaan amlodipin dapat meningkatkan risiko terjadinya edema perifer secara signifikan dibandingkan dengan plasebo. Penelitian tersebut menunjukkan hasil analisis yang menyatakan bahwa sekitar 16,6% pasien yang menggunakan amlodipin mengalami edema perifer, sedangkan hanya sekitar 6,2% pasien yang menggunakan plasebo yang mengalami edema perifer. Risiko relatif untuk edema perifer pada pasien yang menggunakan amlodipin dibandingkan dengan plasebo adalah 2,9. Namun, hanya 63% dari kasus edema yang dapat dikaitkan dengan amlodipin, sedangkan 37% lainnya mungkin disebabkan oleh faktor lain, seperti usia, jenis kelamin, atau kondisi medis lainnya (Vukadinović et.al, 2019). Penelitian lain menemukan beberapa efek samping lain dari amlodipin termasuk sakit kepala (20%) sebagai yang paling umum, diikuti oleh pusing (8,3%), palpitasi (8,3%), bradikardia (4,2%), ketidaknyamanan dada (4,2%), gejala gastrointestinal (4,2%) (Singh, et.al., 2023).

Candesartan, telmisartan, valsartan dan irbesartan merupakan golongan ARB yang menurunkan tekanan darah dengan cara melawan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Obat ini bersaing dengan angiotensin II untuk berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe-1 (AT1), sehingga memberikan efek penghambatan terhadap vasokonstriksi dan sekresi aldosteron dari angiotensin II di berbagai jaringan, termasuk otot polos pembuluh darah dan kelenjar adrenal (Bulsara & Makaryus, 2023).

Penelitian sebelumnya menyebutkan kejadian efek samping dari penggunaan ARB diantaranya, hipotensi sebanyak 18,8%, gangguan fungsi ginjal (peningkatan kadar kreatinin) 12,5% dan hiperkalemia 6,3% (Bulsara & Makaryus, 2023). Kejadian efek samping ARB juga dilaporkan oleh studi metodologi berbasis data, dimana terdapat laporan kejadian efek samping yang signifikan terkait dengan candesartan yaitu, gangguan paru-paru dengan RR= 34 (Xu et.al, 2021). Studi CEDAR, melaporkan bahwa 23 peserta dalam kelompok candesartan mengalami minimal 1 efek samping dengan frekuensi kejadian efek samping yang paling sering dilaporkan berupa, pusing (16%) dan kelemahan (11%) yang merupakan gejala dari hipotensi. Akan tetapi, hasil tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan plasebo. Studi tersebut juga tidak menemukan kejadian efek samping serius atau kematian selama penelitian berlangsung (Ihab et.al, 2022).

Bisoprolol termasuk dalam golongan penghambat reseptor adrenergik beta-1 (*β-bloker*) selektif yang digunakan dalam pengobatan hipertensi, angina, sindrom koroner akut, dan gagal jantung kongestif. Obat ini bekerja dengan cara mengurangi denyut jantung dan kekuatan kontraksi otot jantung, sehingga menurunkan tekanan darah dan meningkatkan aliran darah (DiPiro, et.al., 2020). Dalam sebuah penelitian yang membandingkan bisoprolol dengan pengobatan konvensional pada pasien dengan infark miokard dan insufisiensi jantung, bisoprolol ditemukan memiliki efek samping dan reaksi yang merugikan pada beberapa pasien termasuk kelelahan, pusing, dan mengi pada penderita asma (Gomez, et.al., 2023).

Furosemid, spironolakton dan hidroklorotiazid adalah diuretik yang biasa digunakan dalam pengobatan hipertensi dan kondisi lainnya. Furosemid, diuretik loop, sering digunakan pada kasus edema berat dan gagal jantung. Spironolakton diklasifikasikan sebagai diuretik hemat kalium, bersama dengan triamterene dan amilorida. Hidroklorotiazid, diuretik tiazid, adalah diuretik yang paling sering diresepkan untuk hipertensi, meskipun chlorthalidone telah terbukti memiliki efek penurunan tekanan darah yang lebih baik (DiPiro, et.al., 2020).

Diuretik dapat memiliki berbagai efek samping dan reaksi yang merugikan. Diuretik loop, seperti furosemid dan bumetanide, telah dikaitkan dengan komplikasi seperti aritmia, hiponatremia, dan disfungsi ginjal (Goutham, et.al., 2022). Alkalosis metabolik adalah efek samping yang berbahaya

dari penggunaan diuretik dan dapat menyebabkan aritmia jantung, hipoventilasi, kejang, tetani, dan ensefalopati hepatik (Shobana & Hanifah, 2016). Diuretik tiazid, seperti hidroklorotiazid, telah dikaitkan dengan efek metabolik yang merugikan seperti hiperlipidemia, hiperglikemia, dan hipokalemia, yang meningkatkan risiko diabetes tipe II (Del Aguila, 2014). Hidroklorotiazid (HCT), diuretik yang umum digunakan untuk hipertensi, dapat menyebabkan reaksi yang tidak berbahaya dan mengancam jiwa. Reaksi yang jarang terjadi tetapi berbahaya terhadap HCT termasuk edema paru akut (Matteo, et.al., 2018)

Captopril dan ramipril merupakan obat golongan ACEi, dimana batuk yang persisten dapat terjadi pada sekitar 20% pasien yang menggunakan obat golongan ACEi. Efek samping tersebut disebabkan mekanisme farmakologi dari ACEi yang dapat menghambat pemecahan bradikinin di paru-paru, dimana bradikinin merupakan mediator inflamasi yang dapat mengiritasi bronkus dan menimbulkan batuk kering (Wicaksono dkk, 2021). penelitian yang lain juga menyebutkan captopril menimbulkan efek samping yang sama, berupa batuk dan reaksi yang lainnya seperti, ruam, demam dan mual (Noronha, et.al., 2017).

Clonidine telah dikaitkan dengan berbagai efek samping. Suatu penelitian menemukan bahwa clonidine, ketika digunakan sebagai bahan pembantu dalam anestesi spinal, dapat menyebabkan hipotensi, bradikardia, mual, muntah, dan menggigil (Rahul & Ankita, 2023). Dalam penelitian yang membandingkan efektivitas dan keamanan clonidine dan kaptopril dalam mengobati hipertensi pascapersalinan yang parah menyebutkan bahwa, beberapa efek samping clonidine yang ditemukan termasuk hipotensi neonatal dan kantuk pada bayi yang terpapar melalui plasenta atau ASI. Selain itu, efek samping lain yang dilaporkan dalam penelitian ini meliputi reaksi alergi, seperti keringat dingin, ruam, demam, dan mual (Noronha, et.al., 2017). Dalam sebuah studi kasus, clonidine ditemukan menyebabkan disfungsi ereksi ketika diberikan secara intratekal untuk nyeri neuropatik kronis (Gershom, et.al., 2012). Clonidine juga telah dikaitkan dengan efek samping psikologis, termasuk mengigau, meskipun faktor risiko untuk efek ini tidak dipahami dengan baik (Jessica, et.al. 2006).

## Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa penggunaan obat antihipertensi yang paling banyak di Puskesmas Kota Manado yaitu amlodipin (47%) dan Candesartan (22%). Dengan demikian, potensi efek samping obat yang perlu diwaspadai oleh pasien dan tenaga kesehatan berupa efek samping yang berkaitan dengan kedua golongan obat tersebut.

## Daftar Pustaka

- Gómez, A.B., Mary, Margaret, Healy., Grazia, Delle, Donne., Siân, Bentley., Sukeshi, Makhecha., Piers, E.F., Daubeney., Nitha, Naqvi., Jan, Till. 2023. P10 Initiation of bisoprolol in paediatric patients – experience from a specialist paediatric cardiac centre. Archives of Disease in Childhood, doi: 10.1136/archdischild-2023-NPPG.9
- Balitbangkes RI. 2018. Laporan Rischesdas 2018 Nasional.pdf. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes*.
- Bulsara KG, Makaryus AN. 2023. *Candesartan*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519501/>
- Cífková, R., & Strilchuk, L., 2022. Sex differences in hypertension. Do we need a sex-specific guideline?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9: 1-17. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.960336>
- Del Aguila, Jorge L., 2014. Genetic Predictors Of Metabolic Side Effects Of Diuretic Therapy. *Dissertations and Theses* (Open Access). 484.
- DiPiro J.T., & Yee G.C., & Posey L, & Haines S.T., & Nolin T.D., & Ellingrod V(Eds.).

2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. McGraw Hill. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577&sectionid=248126979>
- Gershon, Koman., Alex, Alfieri., Jens, Rachingter., Christian, Strauss., Christian, Scheller. 2012. Erectile dysfunction as rare side effect in the simultaneous intrathecal application of morphine and clonidine. *Pain Physician*, 15(4) doi: 10.36076/PPJ.2012/15/E523
- Goutham, Rethesh., B., Joseph., Kavya, Surendran., Jobin, K., Vilapurathu. 2022. A Retrospective Study to Determine the Side Effects and Complications Associated with the Usage of Loop Diuretics in ADHF or Left Ventricular Heart Failure Patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, doi: 10.5530/ijopp.15.4.48
- Ihab Hajjar, Maureen Okafor, Limeng Wan, Zhiyi Yang, Jonathon A Nye, Anastasia Bohsali, Leslie M Shaw, Allan I Levey, James J Lah, Vince D Calhoun, René H Moore, Felicia C Goldstein. 2022. Safety and biomarker effects of candesartan in non-hypertensive adults with prodromal Alzheimer's disease. *Brain Communications*. Volume 4. Issue 6. fcac270. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac270>
- Indriani, L., Rokhmah, N. N., & Shania, N. 2022. Penilaian Efektivitas Antihipertensi dan Efek Samping Obat di RSUP Fatmawati. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(sup), 146. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.sup.146-151.2022>
- Jackson, R. E., & Bellamy, M. C. 2015. Antihypertensive drugs. *BJA Education*, 15(6), 280–285. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku061>
- Jessica, Delaney., Daniel, M., Spevack., Sanjay, Doddamani., Robert, J., Ostfeld. 2006. Clonidine-induced delirium. *International Journal of Cardiology*, 113(2):276-278. doi: 10.1016/J.IJCARD.2005.09.032
- Khalil H, Zeltser R. 2023. *Antihypertensive Medications*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554579/>
- Lund, L. H., Claggett, B., Liu, J., Lam, C. S., Jhund, P. S., Rosano, G. M., Swedberg, K., Yusuf, S., Granger, C. B., Pfeffer, M. A., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. 2018. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European journal of heart failure*, 20(8), 1230–1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>
- Matteo, Traversa., Andrea, Collini., Paola, Villois., Fabrizio, Elia., Andrea, Verhovez., Franco, Aprà. 2018. When a Diuretic Causes Pulmonary Oedema. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, doi: 10.12890/2018\_000864
- Morath, B., Mayer, T., Send, A. F. J., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W. E., & Seidling, H. M. 2017. Risk factors of adverse health outcomes after hospital discharge modifiable by clinical pharmacist interventions: a review with a systematic approach. *British journal of clinical pharmacology*, 83(10), 2163–2178. <https://doi.org/10.1111/bcp.13318>
- Noronha Neto C C, Maia SSB, Katz L, Coutinho IC, Souza AR, Amorim MM. 2017. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 12(1): e0168124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168124>
- Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI). 2019. *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*. Indonesian Society Hipertensi Indonesia, 1–90.
- Prihartono, N., Fitriyani, F., & Riyadina, W., 2018. Cardiovascular Disease Risk Factors Among Blue and White-collar Workers in Indonesia.. *Acta medica Indonesiana*, 50 2, pp. 96-103.
- Rahul, Sharma., Ankita, Jamwal. 2023. To Compare the Side Effect of

- Dexmedetomidine and Clonidine as an Adjuvant to Intrathecal Bupivacaine in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, 7(5):04-06. doi: 10.32553/ijmbs.v7i5.2707
- Ridwanah, A., Megatsari, H., & Laksono, A., 2021. Hypertension in Indonesia in 2018: An Ecological Analysis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. <https://doi.org/10.37506/IJFMT.V15I2.14669>.
- Santer, M., Lawrence, M., Renz, S., Eminton, Z., Stuart, B., Sach, T. H., Pyne, S., Ridd, M. J., Francis, N., Soulsby, I., Thomas, K., Permyakova, N., Little, P., Muller, I., Nuttall, J., Griffiths, G., Thomas, K. S., Layton, A. M., & SAFA trial investigators. 2023. Effectiveness of spironolactone for women with acne vulgaris (SAFA) in England and Wales: pragmatic, multicentre, phase 3, double blind, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 381, e074349. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074349>
- Shobana, S., Hanifah, M. 2016. The Ubiquitous use and Side Effects of Diuretics. *International journal of multidisciplinary and current research*, Vol. 4.
- Singh, J., Elton, A., & Kwa, M. 2023. Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review. *Open heart*, 10(1), e002179. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002179>
- Tambuwun, A. A., Kandou, G. D., & Nelwan, J. E. 2021. Hubungan Karakteristik Individu dengan Kepatuhan Berobat pada Penderita Hipertensi di Puskesmas Wori Kabupaten Minahasa Utara. *Jurnal Kesmas*, 10(4), 112–121.
- Tuchinda, P., Kulthanan, K., Khankham, S., Jongjarearnprasert, K., & Dhana, N. 2014. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 32(3), 246–250. <https://doi.org/10.12932/AP0380.32.3.2014>
- Vukadinović, D., Scholz, S., Messerli, F., Weber, M., Williams, B., Böhm, M., & Mahfoud, F., 2019. Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.. *Journal of Hypertension* 37(10):2093–2103. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002145>.
- Wicaksono, A., Listyana, Y. I., Anggita, A., & Kesuma, M. 2021. Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 5(3), 11315–11322. <https://www.jptam.org/index.php/jptam/article/download/3075/2563>
- World Health Organization. 2023. Hypertension. Diakses dari <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Xu, X., Kawakami, J., Gedara, N., Riviere, J., Meyer, E., Wyckoff, G., & Jaber-Douraki, M., 2021. Data-driven methodology for discovery and response to pulmonary symptomology in hypertension through statistical learning and data mining: Application to COVID-19 related pharmacovigilance. *eLife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.70734>.
- Yan, Wang. 2022. The Efficacy and Safety of Bisoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction with Cardiac Insufficiency. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, doi: 10.1155/2022/3098726