

Pengaruh Penggunaan Amlodipine Terhadap Risiko Edema Perifer Pada Pasien Hipertensi: Tinjauan Literatur

Shofi Marsya, Hilfi Amalia, Januarini Maharani Putri, Jesika Olipia, Moch Akhdan, Rahayu Meilani, Heri Ridwan

Program Studi S1 Keperawatan Kampus Sumedang, Universitas Pendidikan Indonesia

Email: shofimarsya306@upi.edu

Abstrak

Amlodipine merupakan obat antihipertensi yang banyak diresepkan, namun efek samping berupa edema perifer dapat menimbulkan ketidaknyamanan dan menurunkan kepatuhan pasien. Prevalensi hipertensi yang tinggi, termasuk di Indonesia, menjadikan pemahaman mengenai keseimbangan antara efektivitas dan efek samping ini sangat penting bagi tenaga kesehatan maupun pasien. Tujuan literature review ini adalah menganalisis hubungan penggunaan Amlodipine terhadap risiko edema perifer, meliputi mekanisme, faktor risiko, serta implikasi klinisnya dalam praktik terapi. Metode yang digunakan adalah literature review dengan pendekatan PRISMA melalui pencarian artikel pada database PubMed, Semantic Scholar, dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait. Kriteria inklusi mencakup artikel berbahasa Indonesia dan Inggris terbitan 2015–2025 yang membahas edema perifer akibat Amlodipine. Dari 241 artikel yang diidentifikasi, hanya 5 artikel yang memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut. Hasil analisis menunjukkan bahwa insidensi edema perifer berkisar antara 10% hingga 46,5%, dengan faktor risiko utama berupa dosis tinggi dan usia lanjut. Mekanisme utama terjadinya edema adalah ketidakseimbangan vasodilatasi arteriol dan venula yang meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler. Strategi penanganan yang efektif meliputi kombinasi dengan ACE inhibitor/ARB, penurunan dosis, atau penggunaan (S)-amlodipine sebagai alternatif. Kesimpulannya, Amlodipine tetap efektif sebagai terapi antihipertensi, namun edema perifer merupakan efek samping yang sering terjadi dan dapat mengganggu kualitas hidup serta kepatuhan pasien. Oleh karena itu, pemantauan faktor risiko dan penerapan strategi penanganan yang tepat sangat diperlukan untuk mengoptimalkan terapi.

Kata Kunci: amlodipine, edema perifer, efek samping, hipertensi, kalsium antagonis

Abstract

Amlodipine is a widely prescribed antihypertensive drug, but its side effect, peripheral edema, can cause discomfort and reduce patient compliance. The high prevalence of hypertension, including in Indonesia, makes understanding the balance between effectiveness and side effects crucial for both healthcare professionals and patients. The purpose of this literature review is to analyze the relationship between Amlodipine use and the risk of peripheral edema, including its mechanisms, risk factors, and clinical implications in therapeutic practice. The method used is a literature review with the PRISMA approach through a search of articles in the PubMed, Semantic Scholar, and Google Scholar databases using related keywords. Inclusion criteria included Indonesian and English-language articles published between 2015 and 2025 that discussed peripheral edema caused by Amlodipine. Of the 241 articles identified, only 5 articles met the criteria for further analysis. The analysis results showed that the incidence of peripheral edema ranged from 10% to 46.5%, with high doses and advanced age being the main risk factors. The main mechanism of edema is an imbalance in arteriolar and venular vasodilation that increases capillary hydrostatic pressure. Effective management strategies include combination with an ACE inhibitor/ARB, dose reduction, or the use of (S)-amlodipine as an alternative. In conclusion, amlodipine remains effective as an antihypertensive therapy, but peripheral edema is a common side effect and can impair quality of life and patient compliance. Therefore, monitoring risk factors and implementing appropriate management strategies are essential to optimize therapy.

Keywords: amlodipine, peripheral edema, adverse effect, hypertension, calcium channel blocker

<http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/kesehatan>

Article History :

PENDAHULUAN

Meningkatnya kasus edema perifer pada pasien hipertensi yang menggunakan Amlodipine menjadi perhatian tenaga kesehatan. Meskipun obat ini efektif dan banyak diresepkan untuk menurunkan tekanan darah, efek samping berupa pembengkakan pada tungkai bawah sering menimbulkan ketidaknyamanan. Gejala ini kerap disalahartikan sebagai penyakit lain sehingga menimbulkan kebingungan, kekhawatiran, dan bahkan mendorong pasien menghentikan pengobatan tanpa konsultasi. Penghentian terapi yang tidak terarah berisiko menyebabkan tekanan darah kembali tidak terkontrol dan meningkatkan komplikasi serius, sehingga pemahaman mengenai keseimbangan antara manfaat dan efek samping obat menjadi sangat penting.

Hipertensi merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat dan berkontribusi besar terhadap penyakit kardiovaskular. WHO mencatat lebih dari 1,28 miliar orang hidup dengan hipertensi, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di Indonesia, Riskesdas 2023 melaporkan prevalensi hipertensi mencapai 34,11% pada populasi dewasa. Kondisi ini menegaskan perlunya terapi antihipertensi yang tidak hanya efektif, tetapi juga aman untuk penggunaan jangka panjang.

Amlodipine, sebagai antagonis kalsium, bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam otot polos pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi arteri dan menurunkan resistensi perifer. Namun,

vasodilatasi arteri yang tidak diimbangi dengan pelebaran vena dapat meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler dan memicu perpindahan cairan ke jaringan interstisial, yang menjadi dasar terjadinya edema perifer. Studi melaporkan angka kejadian edema perifer pada pengguna Amlodipine berkisar antara 10–15%, dipengaruhi oleh dosis, durasi penggunaan, dan faktor individual pasien. Meskipun tidak mengancam nyawa, edema dapat menurunkan kualitas hidup dan kepatuhan pasien terhadap terapi.

Kurangnya pemahaman pasien mengenai efek samping, ditambah budaya komunikasi yang pasif, menyebabkan banyak kasus edema tidak dilaporkan sehingga penanganannya kurang optimal. Dari sisi pelayanan kesehatan, edukasi yang jelas mengenai efek samping dan tandatandanya diperlukan agar pasien tetap menjalani terapi sesuai anjuran. Berbagai faktor seperti dosis tinggi, penggunaan jangka panjang, komorbiditas, serta penggunaan obat lain secara bersamaan diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya edema, sehingga evaluasi terapi secara berkala menjadi penting.

Di Indonesia, penelitian yang secara khusus membahas edema perifer akibat penggunaan Amlodipine masih terbatas. Oleh karena itu, diperlukan kajian yang lebih komprehensif mengenai mekanisme, prevalensi, faktor risiko, serta implikasinya terhadap pengelolaan hipertensi. Pemahaman ini diharapkan dapat mendukung peningkatan mutu pelayanan, edukasi pasien, dan optimalisasi terapi antihipertensi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode Literature Review dengan mengacu pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) serta alur seleksi artikel berdasarkan PRISMA

2009 [6]. Beberapa item pada pedoman PRISMA disesuaikan dengan kebutuhan penelitian, khususnya pada bagian kriteria seleksi artikel dan alur penyaringan sumber agar lebih relevan dengan kajian mengenai efek samping edema perifer akibat penggunaan Amlodipine.

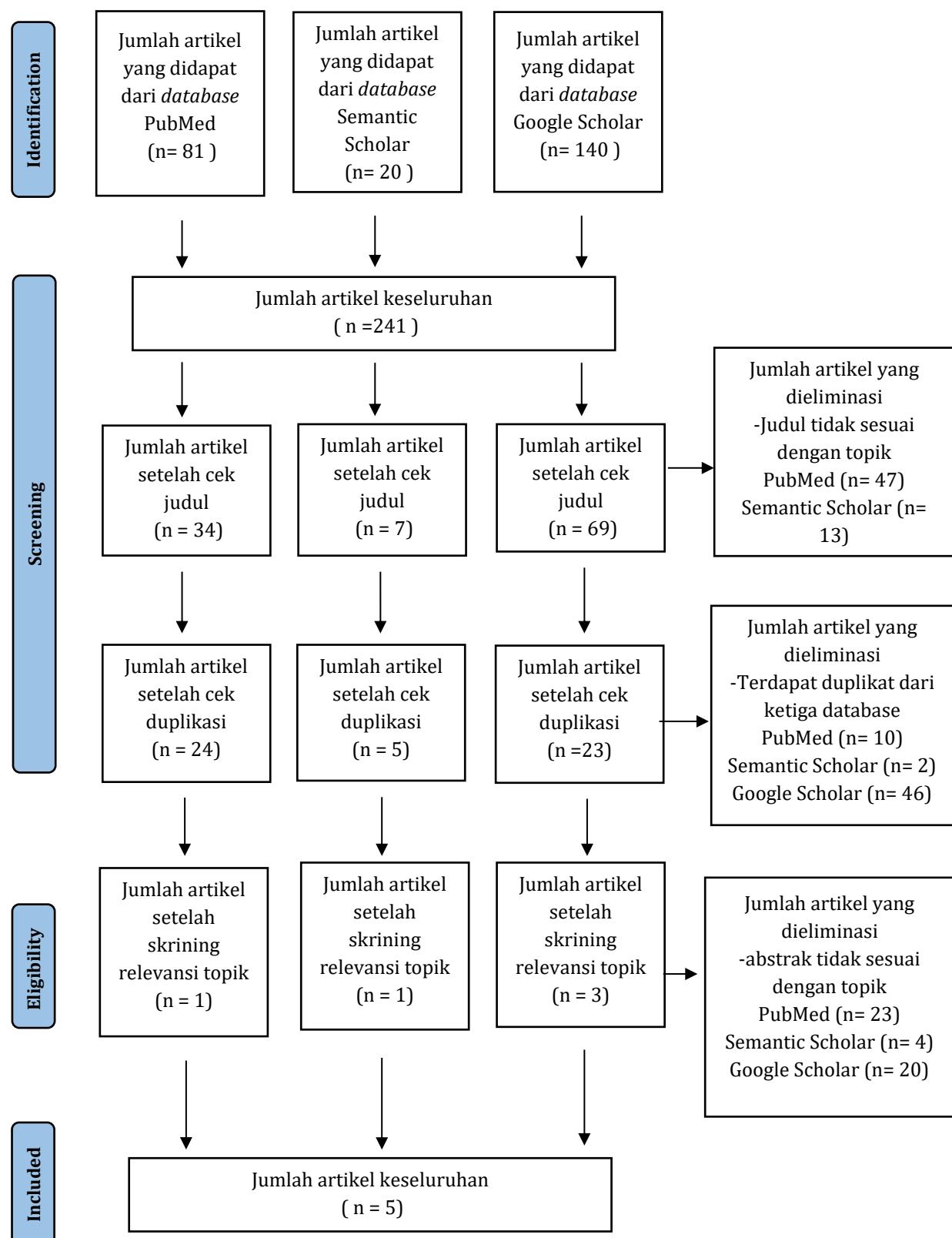
Pencarian dilakukan melalui database PubMed, Semantic Scholar, dan Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci "Amlodipine", "Edema Perifer", "Efek Samping". Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: (1) Artikel yang dipublikasikan menggunakan berbahasa Indonesia dan bahasa Inggris (2) Tahun publikasi 2015 –2025 untuk memastikan relevansi terkini

(3) Artikel dengan akses full text atau open access

(4) Penelitian yang meneliti penggunaan Amlodipine pada pasien hipertensi (5) Artikel yang melaporkan kejadian, mekanisme, atau faktor risiko edema perifer akibat terapi Amlodipine. Sedang Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi (1) Duplikasi artikel pada beberapa database (2) Artikel yang menggunakan metode literature review (3) Publikasi yang berusia lebih dari 10 tahun dari tahun terakhir pencarian (4) Artikel yang tidak dapat diakses dalam bentuk full text (5) Penelitian yang tidak berhubungan dengan topik efek samping edema

perifer atau tidak meneliti Amlodipine secara spesifik.

Seluruh artikel yang memenuhi kriteria kemudian diseleksi berdasarkan judul, abstrak, dan naskah lengkap. Hasil analisis artikel disajikan dalam bentuk tabel yang memuat lima komponen utama yaitu penulis dan tahun, judul penelitian, tujuan penelitian, metode penelitian, dan hasil penelitian. Penyajian ini bertujuan memberikan gambaran terstruktur mengenai perkembangan studi terkait edema perifer akibat penggunaan Amlodipine.



HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pencarian kata kunci di *database*, ditemukan 241 artikel, dengan rincian 81 artikel dari PubMed, 20 artikel dari Semantic Scholar, dan 140 artikel dari Google Scholar. Setelah proses eliminasi pertama berdasarkan judul, artikel-artikel yang tidak relevan dengan topik utama di eliminasi sehingga dihasilkan 110 artikel. Penyaringan ini menghasilkan pengelompokan artikel yang lebih spesifik dan relevan. Pada tahap berikutnya, dilakukan penghapusan artikel duplikat, dan ditemukan 58 artikel yang terdeteksi sebagai duplikasi dari berbagai database yang sama. Penyaringan lebih lanjut menggunakan diagram PRISMA dilakukan dengan mengeliminasi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan penilaian kualitas artikel (JBI), yang menghasilkan 5 artikel yang relevan.

2	Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Amlodipine terhadap Risiko Efek Samping pada Penderita Hipertensi	Tiara R. Tarapanjang, Magdarita Riwu, Christina O. Lada, Derri R. Tallo Manafe (2024)	Analitik observasion al (cross-sectional) pada 84 pasien	Efek samping paling sering adalah edema (38,1%), diikuti pusing (28,6%), kelelahan (17,9%), dan mual (15,5%). Ditemukan hubungan signifikan antara usia ($p = 0,013$) dan dosis <i>amlodipine</i> ($p = 0,002$) dengan kejadian efek samping, termasuk edema. Semakin tinggi dosis dan usia pasien, semakin besar risiko munculnya edema perifer. Seluruh pasien mengonsumsi <i>amlodipine</i> setelah makan, sehingga variabel cara minum tidak memengaruhi hasil.					
1	<i>Leg edema with (S)-amlodipine vs convention al amlodipine given in triple therapy for hypertension on: a randomize d double blind controlled clinical trial</i>	Priyadarsha Galappatthy, Yasindu C. Waniganaya, Mohomad I. M. Sabeer, Thusitha J. Wijethunga, Gamini K. S. Galappatthy, Ruvan A. I. Ekanayaka (2016)	Uji klinis acak, tersamar ganda (double-blind) randomized controlled trial) terhadap 172 pasien hipertensi yang tidak terkontrol. Pasien dibagi dua kelompok: konvensional dan (S)- <i>amlodipine</i> (5–10 mg) dan (S)- <i>amlodipine</i> (2.5–5 mg) selama 120 hari.	Penelitian menunjukkan insidensi edema tungkai baru sebesar 31,4% pada kelompok (S)- <i>amlodipine</i> dan 46,5% pada kelompok <i>amlodipine</i> ($p = 0,03$). Edema lebih sering terjadi pada kelompok (konvensional), 3 dengan <i>Absolute Risk Reduction</i> (ARR) = 15,1% dan <i>Number Needed to Treat</i> (NNT) = 7. Efektivitas penurunan tekanan darah setara antara kedua	Pubmed	Hubungan Usia, Dosis, dan Cara Minum Obat Amlodipine terhadap Risiko Efek Samping pada	Harni S. Kamaruddin, Nur Afifa, Grace T. Tulak, Rahmat Masdin (2025)	Studi observasion al analitik dengan metode cross-sectional terhadap 86 pasien	Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah edema, nyeri perut, palpitasi, mengantuk, dan mual. Namun, hasil analisis menunjukkan tidak terdapat

Penderita Hipertensi	Data diperoleh melalui wawancara dan rekam medis.	korelasi signifikan antara usia, dosis, dan cara minum terhadap kejadian edema ($p > 0,05$). Walau demikian, edema tetap menjadi keluhan yang dominan pada pasien pengguna <i>amlodipine</i> , terutama pada dosis 10 mg.	Hipertensi di Puskesmas Kalirungkut Surabaya	an HCT, Captopril, dan <i>Amlodipine</i> selama 30 hari.	namun melaporkan efek samping berupa edema tungkai dan pusing. Efek samping ini lebih tinggi dibandingkan kelompok Captopril (36%) dan HCT (0%). <i>Amlodipine</i> tetap efektif, tetapi edema menjadi efek samping paling sering dan menyebabkan ketidaknyamanan pasien.
4 Evaluasi Efek Samping Obat Antihipertensi pada Pasien di RSAU Dr. M Salamun Periode Juni 2023	Alda Rizka Amalia, Veny Usviany (2023)	Penelitian survei deskriptif pada 292 pasien	Efek samping paling sering dari penggunaan antihipertensi adalah kaki Bengkak (edema perifer), mengantuk, lelah, dan pusing. Dari 34 pasien yang menggunakan <i>Amlodipine</i> monoterapi (5–10 mg), 7 pasien mengalami relaksasi otot polos arteriol, mengurangi resistensi perifer total, dan menurunkan tekanan edema.	Sema ntic Schol ar	merupakan obat antihipertensi golongan <i>calcium channel blocker</i> (CCB) tipe dihidropiridin yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui kanal kalsium tipe-L pada membran otot polos vaskular dan miokardium [7]. Hambatan ini menyebabkan relaksasi otot polos arteriol, mengurangi resistensi perifer total, dan menurunkan tekanan edema.
5 Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien	Putri Kristanti (2015)	Penelitian prospektif kohort terhadap 33 pasien	Dari 11 pasien yang menggunakan <i>Amlodipine</i> , 10 pasien mengalami edema perifer, khususnya pada pergelangan kaki dan seluruhnya mencapai target tungkai bawah. Kondisi ini menjadi perhatian penurunan tekanan darah, klinis karena meskipun tidak mengancam jiwa,	Namun salah satu efek samping yang paling sering dan khas dari <i>amlodipine</i> adalah edema perifer, khususnya pada pergelangan kaki dan seluruhnya mencapai target tungkai bawah. Kondisi ini menjadi perhatian penurunan tekanan darah, klinis karena meskipun tidak mengancam jiwa,	Karena profil farmakokinetiknya yang stabil dan efek antihipertensi yang kuat, obat ini banyak digunakan sebagai terapi lini pertama pada hipertensi esensial, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat antihipertensi golongan lain. lain seperti ACE inhibitor atau diuretik [8].

edema dapat menimbulkan ketidaknyamanan, gangguan estetika, dan menurunkan kepuasan pasien terhadap terapi jangka panjang [9]. Fenomena ini telah dibuktikan oleh sejumlah penelitian, baik berskala internasional maupun nasional, dengan variasi insidensi antara 10% hingga 46%.

Hubungan Penggunaan *Amlodipine* dengan Kejadian Edema Perifer

Penelitian oleh Galappatthy et al. (2016) merupakan salah satu uji klinis acak tersamar ganda yang paling komprehensif untuk membandingkan efek *amlodipine* konvensional dan isomer aktifnya, (S)-*amlodipine*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 46,5% pasien pada kelompok *amlodipine* konvensional mengalami edema tungkai, sedangkan kelompok (S)-*amlodipine* hanya 31,4% ($p = 0,03$). Dengan demikian, formulasi (S)-*amlodipine* memberikan penurunan risiko edema sebesar 15,1% tanpa perbedaan signifikan dalam penurunan tekanan darah antara kedua kelompok [10]. Hal ini membuktikan bahwa profil farmakodinamik isomer tunggal memberikan efikasi yang sama tetapi dengan efek samping lebih ringan, mendukung konsep enantiomeric selectivity dalam farmakologi modern [11].

Hasil dari penelitian tersebut selaras dengan laporan observasional dari Indonesia. Studi oleh Tarapanjang et al. (2024) menemukan bahwa 38,1% pasien hipertensi mengalami edema perifer saat menggunakan *amlodipine*, dengan prevalensi lebih tinggi pada pasien usia lanjut dan dosis tinggi ($p < 0,05$). Sedangkan Kamaruddin et

al. (2025) juga mencatat edema sebagai efek samping paling umum, meskipun korelasi dengan variabel usia, dosis, dan cara minum tidak signifikan [12]. Variasi hasil ini mungkin disebabkan oleh heterogenitas populasi, durasi terapi yang bervariasi, serta kurangnya pengendalian faktor perancu seperti fungsi ginjal dan penggunaan obat antihipertensi kombinasi.

Secara fisiopatologi, edema akibat penggunaan *amlodipine* muncul karena ketidakseimbangan dilatasi antara arteriol prapapiler dan venula postkapiler. *Amlodipine* menyebabkan dilatasi dominan pada arteriol, sehingga meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler dan mendorong cairan keluar ke jaringan interstisial. Di sisi lain, tidak terjadi dilatasi seimbang pada venula yang seharusnya berfungsi mengembalikan cairan ke sirkulasi vena [13]. Kondisi ini menyebabkan retensi cairan lokal yang tampak sebagai edema pada ekstremitas bawah. Mekanisme ini bersifat *dose-dependent* dan dapat diperberat oleh gaya gravitasi, terutama pada pasien yang sering berdiri lama. Selain itu, *amlodipine* tidak memengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), sehingga retensi cairan yang terjadi bukan karena peningkatan reabsorpsi natrium, melainkan akibat perubahan hemodinamik perifer. Hal ini berbeda dengan edema akibat gagal jantung, yang bersifat sistemik [14].

Studi internasional lain oleh Messerli dan Grossman (2019) bahkan menyebut edema sebagai “biaya fisiologis” dari vasodilatasi perifer akibat CCB, karena terjadi tanpa peningkatan volume plasma total, melainkan redistribusi

cairan antarkompartemen. Temuan-temuan ini mendukung bahwa edema perifer pada amlodipine lebih bersifat efek farmakodinamik daripada patologis, tetapi tetap relevan karena berdampak terhadap kualitas hidup pasien [15].

Pengaruh Dosis dan Faktor Pasien terhadap Risiko Edema

Faktor dosis merupakan determinan utama dalam munculnya efek samping edema perifer akibat penggunaan *amlodipine*. Hasil penelitian Tarapanjang et al. (2024) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan dosis (≥ 10 mg/hari) dan kejadian edema pada pasien hipertensi, di mana prevalensi edema meningkat seiring dengan dosis yang lebih tinggi ($p < 0,05$). Fenomena ini mendukung konsep *dose-dependent adverse effect* yang umum pada obat-obatan golongan *calcium channel blocker* (CCB), di mana intensitas efek vasodilatasi meningkat seiring dengan peningkatan kadar plasma obat [16]. Temuan tersebut sejalan dengan hasil meta-analisis oleh Makani et al. (2021) yang meninjau 99 uji klinis melibatkan lebih dari 50.000 pasien hipertensi. Mereka menemukan bahwa insidensi edema meningkat secara linier terhadap dosis dan lama terapi, dengan prevalensi 10% pada dosis rendah dan mencapai lebih dari 30% pada dosis tinggi, terutama pada pengguna *amlodipine* dibandingkan CCB lain seperti *felodipine* atau *nifedipine*. Selain itu, durasi terapi yang panjang juga meningkatkan kemungkinan akumulasi efek vasodilatasi arteriol yang tidak diimbangi dilatasi

vena, sehingga tekanan hidrostatik di kapiler meningkat secara progresif.

Secara fisiopatologi, mekanisme edema yang bergantung dosis (*dose-dependent*) dapat dijelaskan melalui teori tekanan hidrostatik dan ketidakseimbangan vasodilatasi. *Amlodipine* bekerja terutama pada otot polos arteriol prapapiler, menyebabkan pelebaran pembuluh darah arteri kecil tanpa disertai pelebaran pembuluh darah vena postkapiler. Ketidakseimbangan ini menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik kapiler yang mendorong transudasi cairan ke jaringan interstisial [13]. Semakin besar dosis obat, semakin luas area vasodilatasi arteriol yang terjadi, sehingga perbedaan tekanan antara ujung arteri dan vena dalam sistem kapiler semakin tinggi. Akibatnya, risiko timbulnya edema pun meningkat secara proporsional.

Selain itu, efek *amlodipine* juga berkaitan dengan peningkatan permeabilitas kapiler terhadap protein plasma, yang menyebabkan perpindahan cairan ke ruang ekstravaskular. Mekanisme ini diperkuat oleh efek *shear stress* pada dinding kapiler akibat dilatasi berlebihan. Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan bahwa paparan CCB dosis tinggi dapat memengaruhi produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang berperan dalam meningkatkan permeabilitas endotel [17]. Dengan demikian, efek edema bukan hanya akibat peningkatan tekanan hidrostatik, tetapi juga karena perubahan pada integritas struktural dinding kapiler.

Selain dosis, karakteristik individu pasien juga memainkan peran penting dalam memodulasi risiko edema. Usia lanjut menjadi salah satu faktor yang paling berpengaruh. Seiring bertambahnya usia, elastisitas pembuluh darah menurun, fungsi vena dan sistem limfatis melemah, serta kemampuan otot rangka dalam memompa cairan melalui sistem limfatis juga berkurang [9]. Kondisi ini menyebabkan penumpukan cairan lebih mudah terjadi ketika terjadi peningkatan tekanan kapiler akibat efek vasodilatasi *amlodipine*. Tarapanjang et al. (2024) menunjukkan hubungan yang signifikan antara usia dan kejadian edema ($p = 0,013$), di mana pasien berusia >60 tahun lebih sering mengalami edema dibandingkan kelompok usia muda.

Faktor jenis kelamin juga berperan dalam variasi kejadian edema. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita cenderung lebih rentan terhadap edema perifer karena pengaruh hormon estrogen yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler dan memengaruhi tonus vena perifer [14]. Selain itu, perbedaan distribusi cairan tubuh dan massa otot antara pria dan wanita menyebabkan kemampuan kompensasi terhadap peningkatan tekanan kapiler berbeda. Faktor indeks massa tubuh (IMT) juga tidak dapat diabaikan. Pasien dengan obesitas memiliki peningkatan tekanan vena intraabdominal dan gangguan drainase limfatis yang dapat memperburuk retensi cairan di ekstremitas bawah. Hal ini menyebabkan edema lebih sering ditemukan pada pasien dengan berat badan berlebih dibandingkan pasien dengan berat badan ideal. Makani et al. (2021) mencatat

bahwa risiko edema pada pasien obesitas 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan berat badan normal.

Selain itu, faktor posisi tubuh dan aktivitas fisik turut memengaruhi kejadian edema. Pasien dengan kebiasaan berdiri atau duduk terlalu lama akan mengalami peningkatan tekanan hidrostatik akibat efek gravitasi, yang memperlambat aliran balik vena. Kondisi ini memperburuk akumulasi cairan pada ekstremitas bawah [14]. Oleh karena itu, edukasi kepada pasien untuk melakukan aktivitas fisik ringan atau mengangkat tungkai secara berkala sangat penting sebagai langkah nonfarmakologis untuk mencegah pembengkakan kaki.

Selain faktor fisiologis, fungsi ginjal dan asupan natrium juga memengaruhi risiko edema. Pasien dengan gangguan ginjal atau konsumsi garam tinggi cenderung mengalami retensi cairan lebih besar. Walaupun *amlodipine* tidak secara langsung menyebabkan retensi natrium seperti diuretik hemat kalium atau ACE inhibitor, kombinasi antara gangguan ekskresi ginjal dan peningkatan tekanan hidrostatik dapat memperparah edema yang terjadi [9]. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, Kamaruddin et al. (2025) tidak menemukan hubungan signifikan antara dosis dan usia dengan edema ($p > 0,05$). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa keterbatasan, seperti ukuran sampel kecil ($n=86$), periode pengamatan yang singkat, dan tidak dikontrolnya variabel perancu seperti konsumsi garam, status hidrasi, serta penggunaan obat antihipertensi kombinasi. Selain itu, penilaian edema hanya dilakukan berdasarkan wawancara

dan observasi visual tanpa alat ukur objektif, yang dapat menyebabkan recall bias atau observer bias.

Temuan yang beragam ini menekankan pentingnya desain penelitian yang lebih kuat untuk menilai hubungan dosis dan faktor pasien terhadap edema. Desain prospektif atau longitudinal dengan pengukuran kuantitatif seperti skor pitting edema, pengukuran ketebalan jaringan subkutan menggunakan ultrasonografi, atau analisis bioimpedansi dapat memberikan hasil yang lebih akurat dan objektif. Selain itu, stratifikasi berdasarkan usia, jenis kelamin, dan status klinis (misalnya pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal kronis) akan memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang kelompok pasien yang berisiko tinggi mengalami efek samping ini. Dengan memahami bahwa edema perifer bersifat multifaktorial, maka pendekatan penanganannya perlu disesuaikan. Pada pasien yang mengalami edema ringan, intervensi nonfarmakologis seperti elevasi tungkai dan pembatasan konsumsi garam dapat membantu. Namun, pada kasus edema berat atau yang mengganggu aktivitas, dokter dapat menurunkan dosis *amlodipine*, menggantinya dengan (S)-*amlodipine*, atau mengombinasikan terapi dengan ACE inhibitor atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) untuk menyeimbangkan vasodilatasi arteri dan vena [11].

Efektivitas Amlodipine dan Dampak Klinis Edema

Meskipun efek samping edema perifer sering muncul selama penggunaan jangka

panjang, *amlodipine* tetap diakui sebagai salah satu obat antihipertensi dengan efikasi dan tolerabilitas terbaik dalam terapi hipertensi. *Amlodipine* efektif menurunkan tekanan darah baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan antihipertensi lain, berkat kemampuan farmakokinetiknya yang unik, yakni absorpsi lambat, waktu paruh panjang (30–50 jam), serta bioavailabilitas tinggi sekitar 60–80% [7]. Dengan sifat farmakologis tersebut, *amlodipine* memberikan penurunan tekanan darah yang stabil selama 24 jam tanpa fluktuasi tekanan mendadak, serta meminimalkan risiko hipotensi ortostatik yang umum terjadi pada obat lain. Penelitian oleh Kristanti (2015) memperkuat hal tersebut. Dalam studi kohort pada 33 pasien hipertensi di Puskesmas Kalirungkut, Surabaya, ditemukan bahwa seluruh pasien yang menggunakan *amlodipine* berhasil mencapai target tekanan darah sistolik <140 mmHg dan diastolik <90 mmHg (Kristanti, 2015). Keberhasilan terapi ini menunjukkan bahwa efektivitas antihipertensi *amlodipine* tidak terpengaruh oleh timbulnya edema perifer. Temuan serupa dilaporkan oleh Galappatthy et al. (2016) dalam uji klinis acak tersamar ganda pada 172 pasien hipertensi, di mana penurunan tekanan darah identik antara kelompok (S)-*amlodipine* dan *racemic amlodipine* (98,5% vs 98,7%), walaupun kelompok kedua mengalami insidensi edema yang lebih tinggi (46,5% vs 31,4%). Hal ini membuktikan bahwa edema merupakan efek farmakodinamik perifer, bukan penurunan efikasi antihipertensi.

Secara farmakodinamik, kerja *amlodipine* berfokus pada vasodilatasi arteriol prapapiler tanpa efek signifikan pada tonus vena, sehingga tekanan darah menurun karena resistensi vaskular sistemik berkurang [9]. Efek ini sangat efektif untuk menurunkan tekanan darah sistolik, terutama pada pasien lansia dengan hipertensi sistolik terisolasi, yang disebabkan oleh kekakuan arteri akibat penuaan [8]. Efektivitas *amlodipine* juga dibuktikan dalam penelitian ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) yang melibatkan lebih dari 33.000 pasien. Hasilnya menunjukkan bahwa *amlodipine* memiliki efektivitas setara dengan *lisinopril* dan *chlorthalidone* dalam mencegah kejadian kardiovaskular mayor seperti infark miokard dan *stroke*.

Namun, edema perifer tetap menjadi efek samping yang paling menonjol dan sering kali mengganggu kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang. Studi oleh Amalia dan Usviany (2023) di RSAU Dr. M. Salamun Bandung menemukan bahwa sekitar 20,6% pasien pengguna *amlodipine* monoterapi mengalami edema tungkai, dan sebagian besar dari mereka menghentikan obat secara mandiri tanpa konsultasi dengan dokter. Kondisi ini menunjukkan bahwa ketidaknyamanan akibat edema dapat berujung pada *non-adherence* (ketidakpatuhan), yang secara tidak langsung meningkatkan risiko komplikasi hipertensi seperti *stroke*, gagal ginjal, dan penyakit jantung koroner [18]. Dalam konteks praktik klinis, kepatuhan pasien menjadi faktor kunci keberhasilan terapi antihipertensi, karena efektivitas obat sebaik apa

pun tidak akan memberikan hasil optimal bila pasien menghentikan pengobatan.

Secara psikologis dan sosial, edema perifer dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Pembengkakan kaki dapat menimbulkan rasa berat, tidak nyaman saat berjalan, serta gangguan kepercayaan diri karena perubahan estetika pada tungkai [13]. Pada beberapa pasien lansia, edema bahkan dapat menurunkan aktivitas fisik harian, sehingga meningkatkan risiko imobilitas dan komplikasi metabolik. Oleh karena itu, pemahaman terhadap efek samping ini bukan hanya penting dari aspek farmakologi, tetapi juga dari aspek perilaku dan kualitas hidup pasien.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis menyeluruh terhadap berbagai penelitian yang ditelaah, dapat disimpulkan bahwa penggunaan *amlodipine* memberikan kontribusi yang signifikan dalam pengelolaan hipertensi karena kemampuannya mempertahankan penurunan tekanan darah secara konsisten, namun di sisi lain efek samping berupa edema perifer muncul sebagai kondisi yang paling sering dan memerlukan perhatian khusus dalam praktik klinis. Hasil dari berbagai artikel yang dianalisis menunjukkan bahwa kejadian edema memiliki variasi yang cukup luas dan dipengaruhi oleh mekanisme farmakodinamik Amlodipine yang menyebabkan dilatasi arteriol prapapiler tanpa diimbangi oleh pelebaran vena postkapiler, sehingga meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler yang memicu akumulasi cairan di jaringan

interstisial. Temuan penelitian juga memperlihatkan bahwa faktor-faktor seperti dosis yang lebih tinggi, usia lanjut, serta kondisi fisiologis tertentu dapat memperbesar potensi terjadinya edema, meskipun terdapat penelitian yang menunjukkan perbedaan hasil akibat variasi populasi dan metode pengukuran. Walaupun *amlodipine* tetap menunjukkan efektivitas yang tinggi dan konsisten dalam menurunkan tekanan darah, munculnya edema dapat memengaruhi kenyamanan, persepsi pasien terhadap terapi, hingga kepatuhan dalam melanjutkan pengobatan jangka panjang, sehingga penanganan yang tepat perlu dilakukan untuk menjaga kualitas hidup pasien dan keberhasilan terapi. Beberapa strategi yang direkomendasikan dalam berbagai penelitian, seperti penyesuaian dosis, penggunaan formulasi isomer tunggal yang memiliki risiko edema lebih rendah, maupun pemberian kombinasi terapi untuk mencapai keseimbangan vasodilatasi, menunjukkan bahwa efek samping ini dapat diminimalkan tanpa mengurangi manfaat farmakologis obat. Selain intervensi farmakologis, edukasi terhadap pasien mengenai cara mengenali keluhan, pemantauan rutin selama penggunaan obat, serta penyesuaian kebiasaan aktivitas fisik juga menjadi bagian penting dalam upaya mencegah dan mengelola edema. Secara keseluruhan, *amlodipine* tetap merupakan obat antihipertensi yang efektif, namun membutuhkan pendekatan evaluatif yang komprehensif agar efek samping yang muncul dapat ditangani secara optimal dan tidak mengganggu pencapaian tujuan terapi jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] W. H. Organization, "Hypertension fact sheet," 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [2] Riskesdas, "Laporan hasil riset kesehatan dasar 2023," Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 2023.
- [3] B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, and et al., "2020 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension," *Eur. Heart J.*, vol. 41, no. 6, pp. 1115–1205, 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz839.
- [4] C. Cicala and G. Maning, "Clinical implications of calcium channel blocker-induced edema: Pathophysiology and management strategies," *Cardiol. Rev.*, vol. 26, no. 3, pp. 117–123, 2018, doi: 10.1097/CRD.0000000000000205.
- [5] M. J. Brown, R. L. Smith, and N. K. Patel, "Mechanisms of peripheral edema associated with calcium channel blockers," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 21, no. 4, pp. 503–509, 2019, doi: 10.1111/jch.13578.
- [6] T. P. G. Moher, D. Liberati, A. Tetzlaff, J., Altman, D. G., "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement," *Moher, D., Lib. A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Prism. Group.*, vol. 6, no. 7, 2009.
- [7] B. G. Katzung, *Basic and clinical pharmacology*, 14th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

- [8] A. V Chobanian *et al.*, "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8)," *JAMA*, vol. 311, no. 5, pp. 507–520, 2014, doi: 10.1001/jama.2013.284427.
- [9] M. R. Weir, "Calcium channel blockers in hypertension: Mechanisms of action and clinical applications," *Postgrad. Med.*, vol. 130, no. 5, pp. 523–533, 2018, doi: 10.1080/00325481.2018.1472817.
- [10] P. Galappatthy, Y. C. Waniganayake, M. I. M. Sabeer, T. J. Wijethunga, G. K. S. Galappatthy, and R. A. I. Ekanayaka, "Leg edema with (S)-amlodipine vs conventional amlodipine given in triple therapy for hypertension: A randomized double blind controlled clinical trial," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 16, p. 168, 2016, doi: 10.1186/s12872-016-0350-z.
- [11] D. G. Harrison and G. C. Roush, "Pathophysiology and clinical implications of calcium channel blockers in hypertension," *Hypertens. Res.*, vol. 44, no. 2, pp. 89–98, 2021, doi: 10.1038/s41440-020-00555-0.
- [12] H. S. Kamaruddin, N. Afifa, G. T. Tulak, and R. Masdin, "Hubungan usia, dosis, dan cara minum obat amlodipin terhadap risiko efek samping pada penderita hipertensi," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 7, no. 3, pp. 213–221, 2025, doi: 10.25026/jsk.v7i3.2460.
- [13] D. A. Sica, "Calcium channel blocker–related peripheral edema: Can it be resolved?," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 5, no. 4, pp. 291–294, 2003, doi: 10.1111/j.1524-6175.2003.02436.x.
- [14] H. Makani, S. Bangalore, J. Romero, and F. H. Messerli, "Peripheral edema associated with calcium channel blockers: Incidence and withdrawal rate—A meta-analysis of randomized trials," *J. Hypertens.*, vol. 29, no. 7, pp. 1270–1280, 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e328346c506.
- [15] F. H. Messerli and E. Grossman, "Calcium channel blocker–related peripheral edema: Can it be resolved?," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 21, no. 9, pp. 1294–1299, 2019, doi: 10.1111/jch.13650.
- [16] T. R. R. Tarapanjang, M. Riwu, C. O. Lada, and D. R. T. Manafe, "Korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis obat amlodipin terhadap risiko efek samping pada penderita hipertensi," *Cendana Med. J.*, vol. 12, no. 2, pp. 23–33, 2024, doi: 10.35508/cmj.v%vi%i.15537.
- [17] M. C. Acelajado and D. A. Calhoun, "Resistant hypertension and calcium channel blockers: Current insights," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 20, no. 5, pp. 1010–1017, 2018, doi: 10.1111/jch.13240.
- [18] M. Burnier and B. M. Egan, "Adherence in hypertension: A review of prevalence, risk factors, impact, and management," *Circ. Res.*, vol. 124, no. 7, pp. 1124–1140, 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.