



SYSTEMATIC REVIEW: KEJADIAN EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI GOLONGAN ACE INHIBITOR PADA PASIEN HIPERTENSI

Siti Nurlaelatu Syarifah^{1*}, Dichy Nuryadin Zain², Saeful Amin³

^{1,2,3}Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: sitinurlaelatusyarifah25@gmail.com

Abstract

Background: Hypertension is a major global health problem and a significant risk factor for cardiovascular disease. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are widely used as first-line antihypertensive therapy; however, their use is associated with various adverse effects. **Objective:** This study aimed to systematically review the adverse effects of ACE inhibitors in hypertensive patients and identify contributing risk factors. **Methods:** This study employed a systematic literature review design and Meta-Analyses (PRISMA) 2020.. Articles were obtained from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases published between 2020 and 2025. A total of 25 eligible articles were analyzed using descriptive qualitative methods. **Results:** The most frequently reported adverse effect was dry cough, followed by hypotension and hyperkalemia, while angioedema was reported as a rare but serious adverse effect. Adverse effects were more frequently observed in female patients, elderly individuals, and patients with comorbidities such as diabetes mellitus and chronic kidney disease. **Conclusion:** ACE inhibitors remain effective antihypertensive agents; however, careful patient selection and routine monitoring are essential to minimize adverse effects.

Keywords: Hypertension, ACE inhibitor, Adverse effects, Systematic review

Abstrak

Pendahuluan: Hipertensi merupakan masalah kesehatan global dan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor banyak digunakan sebagai terapi lini pertama, namun penggunaannya dapat menimbulkan berbagai efek samping. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis efek samping penggunaan ACE inhibitor pada pasien hipertensi serta mengidentifikasi faktor-faktor risikonya. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *systematic literature review* dan *Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. dengan sumber data dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar pada rentang tahun 2020–2025. Sebanyak 25 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara deskriptif kualitatif. **Hasil:** Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah batuk kering, diikuti hipotensi dan hiperkalemia, sedangkan angioedema dilaporkan sebagai efek samping serius namun jarang. Efek samping lebih banyak terjadi pada pasien perempuan, usia lanjut, dan pasien dengan komorbiditas seperti diabetes melitus dan penyakit ginjal kronis. **Kesimpulan:** ACE inhibitor tetap efektif sebagai terapi antihipertensi, namun diperlukan pemilihan pasien yang tepat dan pemantauan rutin untuk meminimalkan risiko efek samping.

Kata kunci: Hipertensi, ACE inhibitor, Efek samping, Tinjauan sistematis

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang berkontribusi besar terhadap peningkatan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik ≥ 90 mmHg yang berlangsung secara persisten *World Health Organization* melaporkan bahwa hipertensi dialami oleh lebih dari satu miliar penduduk dunia dan menjadi penyebab utama kematian dini akibat stroke dan penyakit jantung (*World Health Organization*, 2025).

Di Indonesia, hipertensi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat dengan prevalensi yang tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (*Riskesdas*) tahun 2018, prevalensi hipertensi pada penduduk usia ≥ 18 tahun mencapai 34,1% dan menunjukkan kecenderungan peningkatan setiap tahunnya. Provinsi Jawa Barat termasuk salah satu wilayah dengan angka kejadian hipertensi yang cukup tinggi, sehingga memerlukan penanganan terapi yang efektif dan aman (*Dinas Kesehatan Kabupaten Purwakarta*, 2024).

Pengelolaan hipertensi umumnya dilakukan melalui perubahan gaya hidup dan terapi farmakologis. Salah satu golongan obat yang banyak digunakan adalah *angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor. ACE inhibitor merupakan salah satu golongan antihipertensi lini pertama yang direkomendasikan bersama *angiotensin receptor blockers* (ARB), *calcium channel blockers* (CCB), dan diuretik tiazid atau tiazid-like. Pada pasien dengan hipertensi dan diabetes yang disertai albuminuria atau gangguan fungsi ginjal, ACE inhibitor atau ARB direkomendasikan karena memberikan manfaat dalam memperlambat progresivitas penyakit ginjal. Pada pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), ACE inhibitor juga memberikan manfaat dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas apabila ARNI tidak dapat digunakan (*Crea*, 2024).

Meskipun memiliki efektivitas yang baik, penggunaan ACE inhibitor diketahui dapat menimbulkan berbagai efek samping. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah batuk kering, yang diduga berkaitan dengan peningkatan kadar bradikinin akibat penghambatan enzim ACE. Selain itu, efek samping lain seperti hipotensi, hiperkalemia, serta angioedema juga dapat terjadi, meskipun dengan frekuensi yang lebih rendah (*Hunter et al.*, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kejadian efek samping ACE inhibitor dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain usia, jenis kelamin, kondisi klinis pasien, serta durasi dan kombinasi terapi antihipertensi. Namun, hasil penelitian yang ada masih menunjukkan variasi temuan dan belum disajikan secara komprehensif. Oleh karena itu, diperlukan suatu tinjauan literatur sistematis untuk merangkum dan menganalisis bukti ilmiah yang tersedia terkait efek samping penggunaan ACE inhibitor pada pasien hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi jenis efek samping yang paling sering terjadi serta faktor-faktor yang memengaruhinya berdasarkan hasil penelitian terdahulu.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *systematic literature review* yang disusun dan dilaporkan berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Penelusuran literatur dilakukan melalui database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* menggunakan kata kunci “ACE inhibitor”, “adverse effects”, dan “hypertension”. Artikel yang dipilih merupakan publikasi tahun 2020–2025 dengan kriteria inklusi berupa artikel *full-text* yang membahas efek samping ACE inhibitor pada pasien hipertensi. Artikel yang tidak relevan dan duplikat dikeluarkan dari analisis. Sebanyak 25 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara deskriptif kualitatif. Alur seleksi artikel disajikan pada gambar 1

Kualitas metodologis seluruh artikel dinilai menggunakan instrumen *Joanna Briggs Institute* (JBI) yang disesuaikan dengan desain masing-masing penelitian, meliputi checklist untuk studi *cross-sectional*, *cohort*, *case-control*, *case report*, dan *case series*. Hasil penilaian kualitas digunakan dalam mempertimbangkan kekuatan dan keterbatasan bukti.

Data dianalisis secara deskriptif kualitatif dan disintesis secara naratif dengan mengelompokkan hasil berdasarkan jenis efek samping serta faktor demografis, klinis, dan terapi. Meta-analysis tidak dilakukan karena terdapat heterogenitas metodologis dan klinis yang tinggi pada 25 artikel, meliputi perbedaan desain penelitian, karakteristik populasi, jenis ACE inhibitor, definisi *outcome*, dan cara pelaporan efek samping.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian dan seleksi artikel

Berdasarkan hasil pengkajian literatur menggunakan database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*, diperoleh sebanyak 1.392 artikel. Setelah proses skrining judul dan abstrak, 216 artikel dilanjutkan ke tahap penilaian kelayakan. Selanjutnya dilakukan penilaian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga diperoleh 25 artikel yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan dalam *systematic review*.



Gambar 1. Diagram alir seleksi artikel berdasarkan PRISMA 2020

Karakteristik artikel yang diikutsertakan

Sebanyak 25 artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan ekstraksi data. Karakteristik studi diringkas berdasarkan penulis, desain penelitian, sampel, jenis ACE inhibitor, efek samping utama, dan kesimpulan.

Tabel 1. Karakteristik Artikel

No	Author	Desain	Sampel	ACE Inhibitor	Efek samping utama	Kesimpulan
1.	Anis Febri Nilansari et al., 2020	Cross-sectional	53 pasien	Captopril, ramipril	Hipotensi pada terapi kombinasi	Politerapi banyak digunakan
2.	Ekjot Grewal et al., 2020	Case report	1 pasien	Benazepril	Angioedema	Angioedema dapat muncul.
3.	Chen et al., 2021	Retrospective cohort	2.971.819 pasien	ACE inhibitor	Angioedema, batuk	Profil keselamatan berbeda dari ARB.
4.	Kristensen et al., 2021	Nested case-control	-	ACE inhibitor	Kanker paru	Risiko meningkat pada penggunaan sangat panjang
5.	Majiyatul Hana et al., 2021	Cross-sectional	68 pasien	Captopril, lisinopril	Batuk, pusing, hipotensi	Komorbidity DM berkaitan dengan efek samping.
6.	Mila et al., 2021	Retrospektif	-	Captopril	Batuk kering	Efek samping dilaporkan.
7.	Rehmadanta Sitepu et al., 2021	Case-control	98 pasien	Lisinopril	Batuk kering	Perempuan dan non-perokok lebih sering batuk
8.	Teti Sutriati Tuloli et al., 2021	Observasional deskriptif	-	Captopril	Batuk kering, hipotensi	Usia >60 tahun/durasi >1 tahun berhubungan.
9.	Ach Faruk Alrosyidi et al., 2022	Retrospektif	-	Captopril	Batuk kering, pusing	Lebih sering pada komorbidity CKD.
10.	Era Ayuk Adistia et al., 2022	Cross-sectional	-	Captopril, lisinopril, imidapril	Batuk kering	Dilaporkan pada sebagian pengguna.
11.	Iin Ernawati et al., 2022	Cross-sectional	-	Captopril	Hipotensi ringan	Mayoritas perempuan dan usia lanjut
12.	Lestari Eko Darwati et al., 2022	Deskriptif survey	-	Captopril, lisinopril, enalapril	Hipotensi, batuk kering	Efek samping ringan dilaporkan.
13.	Magdalena Polaczyk et al., 2022	Cross-sectional	1.000 pasien	Enalapril, lisinopril, ramipril, captopril	Batuk, hipotensi, edema, bradikardia	Komorbidity berkaitan dengan ADR.



14.	Khaer& Tjandra, 2022	Retrospektif	96 pasien	Captopril	Pusing, batuk	Efek samping ringan.
15.	Nur Rahmi Hidayati et al., 2022	Retrospektif	-	Captopril, ramipril	Batuk, hipotensi	Kombinasi obat memengaruhi tolerabilitas.
16.	Widyastuti, Noviar et al., 2022	Case series	23 pasien	Lisinopril	Hipotensi	Hipotensi berat pada awal terapi
17.	Amalia et al., 2023	Observasional deskriptif	80 pasien	Captopril, enalapril	Batuk kering, hipotensi	Lebih sering pada DM/kombinasi.
18.	Any Wulansari et al., 2023	Retrospektif deskriptif	81 pasien	Captopril	Batuk kering, pusing	Lebih tinggi pada usia >65 tahun/perempuan.
19.	Muhammad Atif Ameer et al., 2023	Case report	1 pasien	Lisinopril	Angioedema	Angioedema dapat muncul.
20.	Widya N. Insani et al., 2023	Retrospective cohort	-	Perindopril, ramipril, lisinopril, enalapril	Batuk, angioedema, hiperkalemia, hipotensi	Usia, CKD, diabetes, obat lain berkaitan.
21.	Umi Chairani Manik et al., 2023	Retrospektif deskriptif	59 pasien	Captopril	Batuk, hipotensi	Dosis awal tinggi meningkatkan kejadian.
22.	Dhea Asyifa Nurmalika et al., 2024	Retrospektif deskriptif	81 pasien	Ramipril	Batuk, sesak, pusing	Lebih sering pada perempuan usia >55 tahun.
23.	Harisa Mardiah et al., 2024	Cross-sectional	54 pasien	Captopril, enalapril	Batuk kering	Lebih banyak pada pasien lanjut usia.
24.	Metta Sintia Rahmaddani et al., 2024	Cross-sectional	126 pasien	Captopril, lisinopril, enalapril	Batuk kering	Perempuan, tidak merokok, durasi penggunaan berkaitan.
25.	Sri Rahayuni et al., 2024	Retrospektif deskriptif	-	Captopril, ramipril, lisinopril	Hipotensi ringan, batuk kering	Efek samping ringan dilaporkan.

Penilaian kualitas metodologis/risk of bias

Tabel 2. Penilaian Risiko Bias

NO	Sudi	Instrumen JBI	Ringkasan
1.	Anis Febri Nilansari et al., 2020	Cross-sectional	Sedang
2.	Ekjot Grewal et al., 2020	Case report	Tinggi
3.	Chen et al., 2021	Cohort	Rendah
4.	Kristensen et al., 2021	Case-control	Sedang

5.	Majiyatul Hana et al., 2021	Cross-sectional	Sedang
6.	Mila et al., 2021	Sesuai desain	Sedang
7.	Rehmadanta Sitepu et al., 2021	Case-control	Sedang
8.	Teti Sutriati Tuloli et al., 2021	Cross-sectional	Sedang
9.	Ach Faruk Alrosyidi et al., 2022	Sesuai desain	Sedang
10.	Era Ayuk Adistia et al., 2022	Cross-sectional	Sedang
11.	Iin Ernawati et al., 2022	Cross-sectional	Sedang
12.	Lestari Eko Darwati et al., 2022	Sesuai desain	Sedang
13.	Magdalena Polaczyk et al., 2022	Cross-sectional	Rendah–sedang
14.	Miftahul Khaer & Tjandra, 2022	Sesuai desain	Sedang
15.	Nur Rahmi Hidayati et al., 2022	Sesuai desain	Sedang
16.	Widyastuti et al., 2022	Case series	Tinggi
17.	Alda Rizka Amalia et al., 2023	Cross-sectional	Sedang
18.	Any Wulansari et al., 2023	Sesuai desain	Sedang
19.	Muhammad Atif Ameer et al., 2023	Case report	Tinggi
20.	Widya N. Insani et al., 2023	Cohort	Rendah–sedang
21.	Umi Chairani Manik et al., 2023	Sesuai desain	Sedang
22.	Dhea Asyifa Nurmaliika et al., 2024	Sesuai desain	Sedang
23.	Harisa Mardiah et al., 2024	Cross-sectional	Sedang
24.	Metta Sintia Rahmaddani et al., 2024	Cross-sectional	Rendah–sedang
25.	Sri Rahayuni et al., 2024	Sesuai desain	Sedang

Sintesis Hasil

Hasil pengkajian menunjukkan bahwa batuk kering merupakan efek samping yang paling konsisten dilaporkan pada 25 artikel. Hipotensi terutama muncul pada awal terapi, usia lanjut, kondisi volume rendah, atau terapi kombinasi. Hiperkalemia lebih menjadi perhatian pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, diabetes, atau penggunaan obat lain yang meningkatkan kalium. Angioedema dilaporkan lebih jarang tetapi memiliki implikasi klinis yang serius.

Temuan antartstudi tidak selalu seragam. Perbedaan desain, populasi, ukuran sampel, jenis ACE inhibitor, definisi *outcome*, dan faktor perancu dapat menjelaskan variasi tersebut. Oleh karena itu, hasil disintesis berdasarkan pola efek samping dan faktor demografis, klinis, serta terapi, bukan hanya berdasarkan frekuensi (romataris, E., Lockwood, C., Porritt, K., Pilla, B. and Jordan, 2024).

PEMBAHASAN

Masalah utama dalam penelitian ini adalah variasi efek samping ACE Inhibitor dan faktor yang memengaruhi kemunculannya. Meskipun ACE Inhibitor direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada hipertensi, terutama dengan komorbid tertentu berbagai studi menunjukkan adanya efek samping yang beragam (Takuathung et al., 2022). Dalam konteks *Systematic Literature Review* (SLR), diperlukan identifikasi masalah yang jelas untuk menentukan focus kajian. Hingga saat ini, penelitian yang ada masih bersifat terpisah, terbatas pada efek samping atau populasi tertentu. Sehingga belum memberikan gambaran kompoerhensif. Oleh karena itu diperlukan SLR untuk merangkum bukti ilmiah terbaru secara sistematis (Page et al., 2021).

Lisinopril banyak digunakan karena memiliki durasi kerja Panjang, diberikan satu kali sehari dan dianggap lebih stabil dalam pengendalian tekanan darah pada pasien dengan hipertensi ataupun gagal jantung sehingga sering menjadi pilihan pada penelitian-penelitian klinis modern (Ameer et al., 2023). Captopril ditemukan paling sering pada penelitian di negara berkembang, termasuk Asia, karena harganya yang ekonomis, efek kerja cepat dan ketersediaan luas di fasilitas layanan primer (Wicaksono et al., 2021). Sementara itu, Enalapril sering dipilih pada penelitian dengan populasi usia lanjut karena sifat farmakokinetiknya yang konsisten dan profil penggunaannya yang sudah lama terbukti efektif pada hipertensi jangka Panjang (Chen et al., 2022).

Hasil kajian menunjukkan bahwa batuk kering merupakan efek samping yang paling sering dilaporkan pada penggunaan ACE inhibitor. Batuk kering ini umumnya bersifat persisten, tidak produktif, dan muncul setelah beberapa minggu hingga bulan penggunaan obat. Mekanisme terjadinya batuk kering berkaitan dengan peningkatan kadar bradikinin dan substansi P akibat penghambatan enzim *angiotensin-converting enzyme*, sehingga terjadi iritasi pada saluran pernapasan (Hunter et al., 2021). Studi observasional lokal juga menemukan hubungan antara durasi penggunaan ACE-I dengan kejadian batuk kering, di mana semakin lama pasien menggunakan obat, semakin tinggi kemungkinan munculnya batuk (Rahmaddani et al., 2024). Beberapa penelitian melaporkan bahwa penghentian penggunaan ACE inhibitor atau penggantian dengan golongan lain seperti *angiotensin receptor blocker* (ARB) dapat mengurangi keluhan batuk pada pasien.

Selain batuk kering, efek samping lain yang cukup sering ditemukan adalah hipotensi. Hipotensi lebih banyak dilaporkan pada pasien yang baru memulai terapi ACE inhibitor, terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan kondisi dehidrasi atau penggunaan diuretik sebelumnya. Penurunan tekanan darah yang berlebihan dapat menyebabkan keluhan pusing, lemas, dan risiko jatuh pada pasien lanjut usia, sehingga diperlukan pemantauan tekanan darah secara berkala pada awal terapi. Risiko hipotensi selama tahap awal terapi juga teridentifikasi sebagai efek samping yang cukup sering, terutama pada pasien dengan volume cairan rendah atau pada dosis awal, sejalan dengan mekanisme penurunan pembentukan angiotensin II yang menurunkan tonus vascular (Takuathung et al., 2022). Hiperkalemia juga dilaporkan sebagai efek samping yang signifikan pada penggunaan ACE inhibitor, khususnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, diabetes melitus, atau penggunaan obat lain yang dapat meningkatkan kadar kalium. Penghambatan produksi aldosteron akibat penggunaan ACE inhibitor menyebabkan penurunan ekskresi kalium oleh ginjal, sehingga meningkatkan risiko terjadinya hiperkalemia. Kondisi ini memerlukan pemantauan kadar elektrolit secara rutin untuk mencegah komplikasi yang lebih serius (Chen et al., 2022).

Angioedema merupakan efek samping serius namun jarang terjadi pada pasien pengguna ACE inhibitor. Angioedema ditandai dengan pembengkakan pada jaringan subkutan, terutama pada area wajah, bibir, dan saluran pernapasan. Meskipun angioedema relatif jarang dibandingkan batuk, literatur mengkonfirmasi bahwa efek samping ini tetap menjadi respons idiosinkratik yang penting secara klinis; kejadian angioedema dapat terjadi tidak hanya pada fase awal tetapi kadang

bermunculan setelah penggunaan jangka panjang, dan berkaitan dengan akumulasi bradikinin yang sama yang juga menyebabkan batuk (Wilkerson, 2023).

Faktor risiko yang memengaruhi terjadinya efek samping ACE inhibitor meliputi usia lanjut, jenis kelamin perempuan, adanya komorbiditas seperti diabetes melitus dan penyakit ginjal kronis, serta durasi penggunaan obat. Selain itu, penggunaan kombinasi terapi antihipertensi dan dosis awal yang tinggi juga berkontribusi terhadap meningkatnya risiko efek samping. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa karakteristik individu dan kondisi klinis pasien sangat berperan dalam menentukan keamanan terapi antihipertensi (Rubin & Tomaszewski, 2024).

Secara keseluruhan, hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa meskipun ACE inhibitor efektif dalam menurunkan tekanan darah dan memberikan manfaat kardiovaskular, perhatian terhadap profil efek samping tetap diperlukan. Pemilihan pasien yang tepat, penyesuaian dosis, serta pemantauan klinis dan laboratorik secara rutin menjadi langkah penting untuk meningkatkan keamanan penggunaan ACE inhibitor pada pasien hipertensi (Bœuf-Gibot, S., Pereira, B., Imbert, 2020).

Hasil pada 25 artikel menunjukkan bahwa batuk kering merupakan salah satu efek samping yang paling konsisten dilaporkan pada penggunaan ACE inhibitor. Temuan ini juga didukung oleh *systematic review* dan *meta-analysis* yang menunjukkan bahwa penggunaan ACE inhibitor meningkatkan risiko batuk kering dibandingkan plasebo. Mekanisme batuk berkaitan dengan penghambatan ACE yang menyebabkan berkurangnya degradasi mediator seperti bradikinin dan substansi P, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas refleks batuk pada saluran napas (Takuathung et al., 2022).

Laporan kejadian batuk yang lebih tinggi pada perempuan dapat dipengaruhi oleh beberapa karakteristik biologis dan perbedaan respons individu terhadap ACE inhibitor. Namun, karena sebagian besar bukti dalam review ini berasal dari penelitian observasional, jenis kelamin lebih tepat dipandang sebagai faktor yang berhubungan dengan kejadian batuk daripada sebagai penyebab tunggal. Temuan tersebut perlu ditafsirkan bersama faktor lain seperti usia, kebiasaan merokok, karakteristik klinis, dan durasi penggunaan obat.

Hubungan CKD dengan hiperkalemia juga dapat dijelaskan secara farmakologis. ACE inhibitor menghambat sistem renin–angiotensin–aldosteron sehingga aktivitas aldosteron menurun dan ekskresi kalium melalui ginjal berkurang. Pada pasien dengan CKD, kemampuan ginjal mempertahankan keseimbangan kalium sudah terganggu sehingga penggunaan penghambat sistem renin–angiotensin dapat semakin meningkatkan risiko hiperkalemia. Risiko tersebut dapat semakin besar pada pasien dengan diabetes, gagal jantung, atau penggunaan obat lain yang meningkatkan kadar kalium (Palmerb, 2024).

Research gap. Penelitian mengenai efek samping ACE inhibitor pada periode 2020–2025 telah dilakukan dengan berbagai desain dan fokus. Sebagian penelitian berfokus pada batuk kering, sedangkan penelitian lainnya mengevaluasi hipotensi, hiperkalemia, angioedema, atau faktor risiko tertentu. Systematic review sebelumnya juga telah menunjukkan peningkatan risiko beberapa efek samping ACE inhibitor, tetapi bukti yang tersedia masih berasal dari populasi dan desain penelitian yang beragam (Takuathung et al., 2022). Oleh karena itu, research gap dalam penelitian ini bukan hanya adanya variasi hasil, tetapi belum tersedianya sintesis terstruktur terhadap bukti periode 2020–2025 yang secara bersamaan menggambarkan jenis efek samping, faktor demografis, faktor klinis, dan faktor terapi pada pasien hipertensi.

Meta-analysis tidak dilakukan karena 25 artikel yang diikutsertakan memiliki heterogenitas metodologis dan klinis yang cukup besar. Studi mencakup desain *cross-sectional*, *cohort*, *case-control*, *case report*, dan *case series*, dengan perbedaan karakteristik populasi, jenis ACE inhibitor, definisi efek samping, lama penggunaan, serta metode pengukuran outcome. Kondisi tersebut menyebabkan penggabungan estimasi efek secara kuantitatif menjadi kurang tepat. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan *narrative synthesis* untuk mengintegrasikan temuan dari berbagai

desain penelitian. PRISMA 2020 memang memungkinkan systematic review dilaporkan dengan sintesis tanpa *meta-analysis* apabila *meta-analysis* tidak sesuai dengan data yang tersedia (Page et al., 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis pada 25 artikel, batuk kering merupakan efek samping yang paling sering dilaporkan, terutama pada usia lanjut dan pasien perempuan. Hipotensi umumnya terjadi pada awal terapi atau penggunaan kombinasi obat, sedangkan angioedema merupakan efek samping serius namun jarang. Hiperkalemia terutama ditemukan pada pasien dengan gangguan ginjal. Faktor-faktor yang memengaruhi kejadian efek samping meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas seperti diabetes dan penyakit gagal ginjal kronis, durasi penggunaan, serta kombinasi terapi yang dapat meningkatkan risiko hipotensi dan gangguan elektrolit.

Secara klinis, tenaga kesehatan perlu melakukan monitoring tekanan darah, kadar kalium, dan fungsi ginjal selama penggunaan ACE inhibitor. Terutama pada pasien dengan CKD, diabetes melitus, usia lanjut, kondisi yang berisiko menyebabkan penurunan perfusi ginjal, atau penggunaan obat lain yang dapat meningkatkan kadar kalium. Monitoring kadar kalium secara berkala penting pada pasien yang memiliki faktor risiko hiperkalemia selama terapi penghambat sistem renin–angiotensin. Edukasi mengenai batuk persisten dan tanda-tanda angioedema juga penting agar efek samping dapat dikenali dan ditangani secara tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ameer, M. A., Mushtaq, J., Chaudhry, H., Patel, N., & Khan, S. I. (2023). *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- Induced Angioedema : A Case Report With a Review of Management Options*. 15(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.40320>
- Bœuf-Gibot, S., Pereira, B., Imbert, J. et al. (2020). *enefits and adverse effects of ACE inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00228-020-03018-4>
- Chen, R., Suchard, M. A., Krumholz, H. M., Schuemie, M. J., Shea, S., Duke, J., Pratt, N., Reich, C. G., Madigan, D., You, S. C., & Patrick, B. (2022). *a multinational cohort study*. 78(3), 591–603. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>.Comparative
- Crea, F. (2024). *ISSUE @ A GLANCE Focus on the European Society of Cardiology : Guidelines on hypertension , Atlas of cardiovascular disease statistics , and Consensus statement on obesity*. *European Heart Journal*, 45(38), 3897–3900. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae664>
- Dinas Kesehatan Kabupaten Purwakarta. (2024). *Hipertensi jadi penyakit terbanyak di puskesmas purwakarta*. <https://dinkes.purwakartakab.go.id/>
- Hunter, P. G., Chapman, F. A., & ... (2021). *Hypertension: Current trends and future perspectives*. *British Journal of Clinical ...* <https://doi.org/10.1111/bcp.14825>
- Page, M. J., Mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-wilson, E., Mcdonald, S., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews Systematic reviews and Meta-Analyses*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palmerb, H. A. M. B. F. (2024). *Management of Hyperkalemia in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor : Strategies to Maintain Chronic Kidney Disease Patients with Type II Diabetes on Therapy*. 191–201. <https://doi.org/10.1159/000538389>
- Rahmaddani, M. S., Nurul, S., Rizki, Y., Assegaf, S., & Rahmayanti, S. (2024). *Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi yang Menggunakan Obat ACE Inhibitor di Puskesmas*. 11(2), 258–271.
- romataris, E., Lockwood, C., Porritt, K., Pilla, B. and Jordan, Z. (2024). *BI Manual for Evidence Synthesis*.
- Rubin, S., & Tomaszewski, M. (2024). *Prediction and prevention of ACE-inhibitor-induced angioedema — an unmet clinical need in management of hypertension*. 257–260. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9>
- Takuathung, M. N., Sakuludomkan, W., Khatsri, R., & ... (2022). *Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: a systematic review and meta-analysis of 378*



- randomized controlled trials. *International Journal of* <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/14/8373>
- Wicaksono, A., Listyana, Y. I., & ... (2021). Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi. *Jurnal*
[http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=2462262%5C&val=13365%5C&title=Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi](http://download.garuda.kemdikbud.go.id/article.php?article=2462262%5C&val=13365%5C&title=Resiko%20Penggunaan%20Captopril%20terhadap%20Kejadian%20Batuk%20Kering%20pada%20Pasien%20Hipertensi)
- Wilkerson, R. G. (2023). *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor – Induced Angioedema*. 43, 8561.
- World Health Organization, W. (2025). *Hypertension*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension?utm_source