

GAMBARAN POTENSI INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI ORAL (GOLONGAN ACE INHIBITOR DAN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER) PADA PASIEN POLI JANTUNG RSUD CIAWI BOGOR

Ferry Effendi¹, Hernawan Bayu Harimu²

¹ Program Studi Strata 1, Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri Farmasi Bogor

² RSUD Ciawi, Jln. Raya Puncak No. 479, Kab. Bogor, Indonesia, 16720 ferryeffendi79@gmail.com

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
<p>Received: June, 10, 2021 Revised: July, 01, 2021 Available online: June, 10, 2021</p>	<p>Pada umumnya pasien dengan komplikasi akan mendapatkan terapi lebih dari satu obat sehingga berpotensi terjadinya kejadian interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran data sosiodemografi pasien dengan terapi antihipertensi serta menentukan potensi level signifikansi interaksi obat yang sering terjadi di poli jantung RSUD Ciawi. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif observasional menggunakan data sekunder rekam medis dan resep pasien periode Januari sampai Desember 2019. Sampel diambil dengan metode <i>purposive sampling</i>. Data yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu 326 sampel dievaluasi dengan <i>web</i> interaksi obat <i>drugs.com</i>. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 51% dari 326 pasien yang mendapatkan terapi antihipertensi adalah perempuan. Rentang usia pasien yang terbanyak mendapatkan terapi antihipertensi adalah pada usia 56-65 tahun sebesar 39%. Obat yang paling berpotensi terjadi interaksi dengan golongan ACEI yaitu furosemid (24,83%) dengan potensi <i>moderate</i> dan spironolakton (27,57%) dengan potensi <i>major</i>, sedangkan pada golongan ARB berinteraksi dengan spironolakton (17,64%) dengan potensi <i>major</i>. Gambaran potensi interaksi obat yang tertinggi adalah pada kategori level signifikansi <i>major</i> sebesar 47,26%.</p>
<p>KEYWORDS</p> <p>antihypertension, cardiac poly, potential drug interactions</p>	<p>ABSTRAK</p> <p><i>patients with complications will receive more than one drug therapy so that the occurrence of drug interactions occurs. This study aims to look at the data description of patients with antihypertensive therapy and to determine the potential levels of drug interactions that often occur in the cardiac clinic at Ciawi Hospital. This study was conducted retrospectively by observation using secondary data from medical records and patient prescriptions for the period from January to December 2019. The sample taken by purposive sampling method. Data according to the inclusion criteria, 326 samples were evaluated using the drugs.com drug interaction website. The results showed that 51% of the 326 patients receiving antihypertensive therapy were women. The age of patients who received the most antihypertensive therapy was at the age of 56-65 years at 39%. The drugs with the most potential for interaction with the ACEI group were furosemid (24.83%) with moderate potential and spironolactone (27.57%) with major potential, while those in the ARB group interacted with spironolactone (17.64%) with major potential. The highest drug interaction was in the category of the major significance level of 47,26%.</i></p>
<p>CORRESPONDENCE</p> <p>Ferry Effendi STTIF Bogor, Indonesia E-mail: ferryeffendi79@gmail.com</p>	

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan masalah kesehatan global berakibat peningkatan angka kesakitan dan kematian serta beban biaya kesehatan termasuk di Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi hipertensi di Indonesia dengan jumlah penduduk sekitar 260 juta adalah 34,1% dibandingkan 27,8% pada Riskesdas tahun 2013. (PERHI, 2019)

Berdasarkan Riskesdas 2018 prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun sebesar 34,1%, pada usia 31-44 tahun sebesar 22,2%, usia 45-54 tahun sebesar 45,4% dan sebesar 55,2% pada usia 55-64 tahun. (Kemenkes RI, 2019)

Dalam buku Kosensus Penatalaksanaan Hipertensi pada tahun 2019, ada lima golongan obat antihipertensi utama yang rutin direkomendasikan yaitu *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor*, *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*, *Beta-bloker*, *Calcium Cheneel Blocker (CCB)* dan diuretik. Namun dalam beberapa kasus komplikasi diperlukan terapi kombinasi lebih dari 3 macam obat sehingga dapat menimbulkan adanya interaksi obat. (PERHI, 2019)

Komplikasi umumnya terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit kronis dan umumnya memperoleh lebih dari 1 jenis obat dalam sekali konsumsi sehingga dalam hal ini peran pelayanan kefarmasian sangat dibutuhkan agar memberikan perhatian lebih pada penggunaan obat seperti ini, atau lebih dikenal dengan istilah polifarmasi. Polifarmasi berasal dari kata Yunani yaitu *poly* yang berarti lebih dari satu dan *pharmacum* yang berarti obat. Kejadian polifarmasi dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat atau *Drugs-drugs Interactions (DDI's)*. (Maher, 2014 ; Fulton, 2009)

Sebuah hasil penelitian di Lamongan menyebutkan bahwa, terdapat 72 resep yang mengalami kejadian potensi interaksi obat antihipertensi oral, diantaranya terdapat interaksi obat pada captopril dengan amlodipine (19,09%) dan captopril dengan ibuprofen (8,18%). Tingkat keparahan interaksi yang terjadi yaitu *moderate* (66,36%), *minor* (20,91%) dan *major* (12,73%). (Utami dkk., 2020)

Penelitian lainnya di Yogyakarta menyebutkan bahwa, interaksi obat yang paling potensial terjadi adalah furosemid dan *ACE inhibitor* sebanyak 44 pasien dari total 70 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. (Endang dkk., 2016)

Penelitian mengenai gambaran potensi interaksi obat antihipertensi oral pada poli jantung rawat jalan ini dilakukan di instalasi rekam medis di RSUD Ciawi Kabupaten Bogor. Rumah Sakit tersebut merupakan salah satu rumah sakit yang menjadi rujukan dari puskesmas-puskesmas kabupaten Bogor serta penyakit kardiovaskular termasuk dalam 10 penyakit terbesar pada tahun 2018-2019 berdasarkan laporan kunjungan pasien.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif observasional terhadap pasien poli jantung Rawat Jalan di RSUD Ciawi Kab. Bogor. Data sekunder diambil dari data rekam medis pasien dan resep pasien periode Januari sampai Desember 2019. Jumlah populasi dalam periode tersebut yaitu 2636 pasien, selanjutnya pengambilan sampel dihitung dengan rumus *slovin* dan diambil menggunakan metode *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan sampel sejumlah 326 pasien. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji distribusi frekuensi meliputi gambaran sosiodemografi dan gambaran level signifikansi interaksi

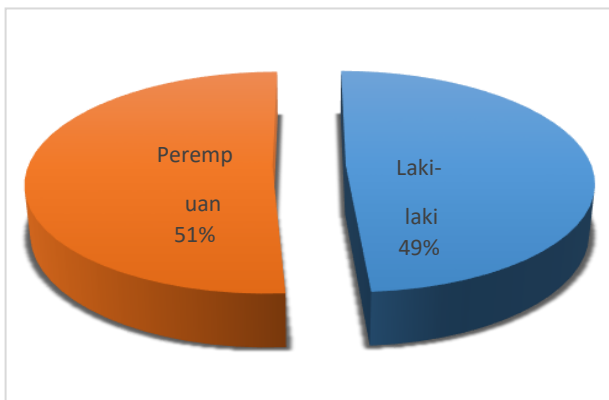
obat berdasarkan aplikasi interkasi obat berbasis *web* yaitu *drugs.com*, lalu disajikan dalam bentuk tabel atau grafik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data diambil secara retrospektif dari data rekam medis dan resep pasien poli jantung rawat jalan usia lebih dari 25 tahun dengan diagnosa hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta di RSUD Ciawi Kabupaten Bogor. Jumlah pasien poli jantung rawat jalan pada bulan Januari sampai dengan Desember 2019 sebanyak 2636 orang. Sampel yang diperoleh setelah dihitung dengan rumus *Slovin* adalah sebanyak 347 orang dan diambil dengan metode *purposive sampling* sehingga sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 327 orang.

Gambaran Sosiodemografi Pasien Poli Jantung Rawat Jalan dengan Terapi Antihipertensi Oral Berdasarkan Jenis Kelamin.

Berdasarkan gambaran jenis kelamin dari 327 orang, pasien poli jantung rawat jalan dengan terapi antihipertensi oral laki-laki sebanyak 160 orang dan pasien perempuan sebanyak 166 orang. Gambaran sosiodemografi pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada grafik dibawah ini :



Gambar 1. Grafik Sosiodemografi Pasien Poli Jantung Rawat Jalan dengan Terapi Antihipertensi Oral berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan Gambar 1 diatas dapat disimpulkan bahwa jumlah kasus yang terjadi pada perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki.

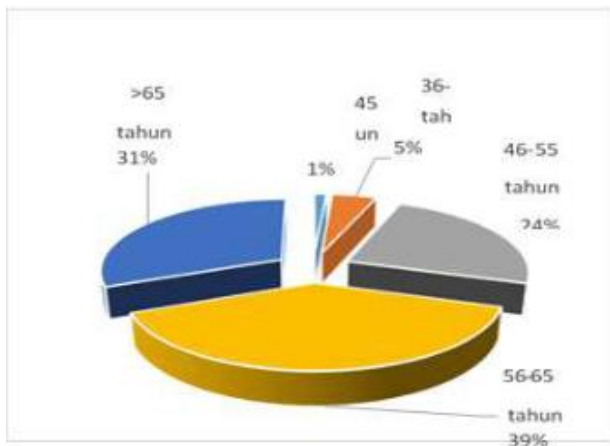
Pada penelitian Tarigan dkk(2014) ditemukan hal yang serupa, yaitu terdapat 65 kasus hipertensi (67,7%) pada perempuan dari 96 subjek dibanding laki-laki 31 kasus (32,3%).(Tarigan dkk, 2014)

Menurut data yang dikeluarkan RISKESDAS (2018) juga menunjukkan bahwa prevalensi penderita hipertensi pada perempuan lebih tinggi yaitu 36,9% dan laki- laki sebesar 31,3%. Adanya faktor risiko yang beragam pada wanita seperti obesitas sentral, tingginya kolesterol total, dan rendahnya HDL yang dapat menyebabkan terjadinya hipertensi, sehingga pada penelitian Geraci (2013) menyebutkan prevalensi wanita penderita hipertensi di dunia diprediksikan akan meningkat 13% antara tahun 2000-2025. (RISKESDAS,2018 ; Geraci, 2013)

Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah pada perempuan terjadi akibat penurunan hormon estrogen yang dialami wanita menopause lalu memicu terjadinya penurunan kadar HDL. Penurunan HDL dapat menyebabkan bertambahnya risiko pembentukan aterosklerosis yang dapat merusak endothelial sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. (Dipiro dkk., 2008; Nuraini,2015).

Gambaran Sosiodemografi Pasien Poli Jantung Rawat Jalan dengan Terapi Antihipertensi Oral Berdasarkan Usia.

Karakteristik usia pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok usia menurut Kategori Usia Depkes RI pada tahun 2009. Pembagian kelompok usia ini terdiri dari kelompok usia 26-35 tahun, usia 36-45 tahun, usia 46-55 tahun, usia 56-65 tahun dan usia lebih dari 65 tahun. Gambaran sosiodemografi pasien berdasarkan usia dapat dilihat pada grafik dibawah ini :



Gambar 2. Grafik Sosiodemografi Pasien Poli Jantung Rawat Jalan dengan Terapi Antihipertensi Oral berdasarkan Usia

Grafik diatas menunjukkan bahwa pasien dengan usia 26-35 tahun sejumlah 1%(4 orang), usia 36-45 tahun sejumlah 5%(15 orang), usia 46-55 tahun sejumlah 24%(79 orang), usia 56-65 tahun sejumlah 39%(127 orang), usia lebih dari 65 tahun sejumlah 31%(102 orang). Saseen dan Carter (2005) menyatakan bahwa hipertensi sering dialami oleh lansia, karena penambahan usia mampu memicu peningkatan tekanan darah (Saseen and Carter, 2005).

Hal ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Yesia dkk (2016) yang menjelaskan bahwa faktor usia mempunyai faktor risiko terhadap hipertensi karena adanya struktur pada pembuluh darah besar yang mengalami perubahan, lalu menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi kaku dan mempersempit lumen, sehingga tekanan darah sistolik meningkat.

Obat Yang Berpotensi Mengalami Interaksi Obat Yang Terjadi di Poli Jantung Rawat Jalan RSUD Ciawi

Golongan *ACE inhibitor* dan *ARB* merupakan golongan obat yang paling banyak

diresepkan pada pasien poli jantung rawat jalan di RSUD Ciawi. Pada golongan *ACEI* digunakan obat ramipril dan captopril sedangkan pada golongan *ARB* obat yang digunakan adalah candesartan dan valsartan. Berikut adalah tabel obat yang berpotensi mengalami interaksi obat terhadap golongan *ACEI* dan *ARB*

Tabel 1. Obat Yang Berpotensi Mengalami Interaksi Obat

No.	ACEI/ARB	Obat lain	Golongan Obat	Jumlah Interaksi	n%
1	Ramipril	Allpurinol	Penghambat Xanthine-oxidase	5	0,86%
		Alprazolam	Psikotropika	6	1,03%
		Amlodipin	Antihipertensi	42	7,19%
		Candesartan	Antihipertensi	3	0,51%
		Dexametason	Kortikosteroid	1	0,17%
		Digoksin	Glikosida Jantung	12	2,05%
		Furosemid	Diuretik	145	24,83%
		Glimepirid	Antidiabetes	1	0,17%
		ISDN	Nitrat	9	1,54%
		Meloksikam	NSAID	5	0,86%
		Potassium Chlorid	Suplemen	2	0,34%
		Miniaspi	Antiplatelet	43	7,36%
		Spironolakton	Diuretik	161	27,57%
2	Captopril	-	-	0	0
3	Candesartan	Alprazolam	Psikotropika	2	0,34%
		Diazepam	Psikotropika	1	0,17%
		Meloksikam	NSAID	2	0,34%
		Miniaspi	Antiplatelet	38	6,51%
		Spironolakton	Diuretik	103	17,64%
4	Valsatran	Spironolakton	Diuretik	2	0,34%
		Alprazolam	Psikotropika	1	0,17%
Total Interaksi				584	100,00%

Dari total 326 resep yang telah dianalisis melalui *web drugs.com* terdapat 584 interaksi obat antara golongan obat ACEI dan ARB dengan obat lain, diantaranya dengan jumlah interaksi paling sering terjadi yaitu candesartan dengan spironolakton (17,64%) sedangkan ramipril dengan furosemid (24,83%), dan spironolakton (27,57%). Dalam algoritma pemberian terapi antihipertensi menurut PERHI (2019) dalam buku konsensus penatalaksanaan hipertensi mengatakan bahwa

terapi pada pasien hipertensi dimulai dengan *initial dose* yaitu dengan kombinasi dua obat RAS (*Renin Angiotensin System*) *Blocker*(ACEI atau ARB) dengan CCB atau diuretik. Namun penggunaan kombinasi tiga obat yang terdiri dari RAS*Blocker*, CCB dan diuretik diperlukan jika tekanan darah tidak terkontrol oleh kombinasi dua obat. Bila terapi dari kombinasi tiga obat tetap tidak terkontrol maka diperlukan penambahan spironolakton untuk pengobatan

hipertensi resisten, hal ini serupa dengan anjuran dalam buku *Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults*(2017) yang menyebutkan spironolakton sebagai obat pilihan utama pada terapi hipertensi resisten. Kombinasi dengan *beta-blocker* ataupun obat golongan lain dianjurkan bila ada indikasi spesifik, misalnya angina, paska IMA (Infark Miokard Akut), gagal jantung dan untuk kontrol denyut jantung (PERHI, 2019).

Pemberian terapi dengan beberapa jenis obat secara bersamaan dapat memudahkan terjadinya interaksi obat. Terkadang interaksi obat ini tidak terlihat secara

nyata atau langsung, dikarenakan efeknya dapat terlihat dalam jangka waktu tertentu (Setiawati, 2007).

Gambaran Potensi Level Signifikansi Interaksi Obat Antihipertensi Pasien Poli Jantung Rawat Jalan

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi adalah derajat dimana obat yang berinteraksi akan mengubah kondisi pasien. Level signifikansi dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan interaksi yang terjadi. Dari 347 sampel terdapat 327 sampel yang memiliki interaksi obat dengan obat.

Tabel 2. Potensi Interaksi Obat Level Signifikansi *Major*

NO.	Interaksi Obat		Jumlah Interaksi	
	ACEI/ARB	Obat Lain	Σ	(%)
1	Ramipril	Allopurinol	5	0,86 %
2	Ramipril	Candesartan	3	0,51 %
3	Ramipril	Potassium Chlorid	2	0,34 %
4	Ramipril	Spironolakton	161	27,57 %
5	Candesartan	Spironolakton	103	17,64 %
6	Valsartan	Spironolakton	2	0,34 %
	Total		276	47,26 %

Berdasarkan tabel diatas jumlah interaksi terbesar yaitu pada kombinasi obat ramipril dan spironolakton dengan 161 (27,57%) interaksi, selain itu terdapat juga interaksi pada kombinasi candesartan dan spironolakton sebanyak 103 (17,64%) interaksi. Penggunaan kombinasi ramipril/candesartan dengan spironolakton diperlukan untuk terapi pada pasien dengan hipertensi resisten, namun penggunaan kombinasi ACEI/ARB dengan diuretik hemat kalium dapat meningkatkan kadar kalium dalam darah dan memicu terjadinya hiperkalemia (PERHI,2019).

Tabel 3. Potensi Interaksi Obat Level Signifikansi *Moderate*

No.	Interaksi Obat		Jumlah Interaksi	
	ACEI/ARB	Obat Lain	Σ	(%)
1	Ramipril	Alprazolam	6	1,03 %
2	Ramipril	Dexametason	1	0,17 %
3	Ramipril	Digoksin	12	2,05 %
4	Ramipril	Furosemid	145	24,83 %
5	Ramipril	Glimepirid	1	0,17 %
6	Ramipril	ISDN	9	1,54 %
7	Ramipril	Meloksikam	5	0,86 %
8	Ramipril	Miniaspi	43	7,36 %
9	Candesartan	Alprazolam	2	0,34 %
10	Candesartan	Diazepam	1	0,17 %
11	Candesartan	Meloksikam	2	0,34 %
12	Candesartan	Miniaspi	38	6,51 %
13	Valsartan	Alprazolam	1	0,17 %
	Total		266	45,55 %

Tabel diatas menunjukkan bahwa kombinasi ramipril dengan furosemid merupakan jumlah interaksi terbanyak dengan 145(24,83%) interaksi. Hal serupa terjadi pada penelitian Veryanti dan Safira (2020) dimana terdapat interaksi antara rampril dengan furosemid sejumlah

2(2,5%) kasus. Penggunaan dua obat ini memiliki efek aditif sehingga dapat meningkatkan risiko hipokalemia namun hal ini dapat diminimalisasi dengan pemberian suplemen kalium (Veryanti dan Safira,2020).

Tabel 4. Potensi Interaksi Obat Level Signifikansi *Minor*

No.	Interaksi Obat		Jumlah Interaksi	
	ACEI/ARB	Obat Lain	Σ	(%)
1	Ramipril	Amlodipin	42	7,19 %
	Total		42	7,19 %

Pada potensi interaksi obat dengan level signifikansi *Minor* hanya terdapat interaksi antara rampril dengan amlodipin yang berjumlah 42(7,19%) interaksi. Interaksi obat pada kombinasi ini juga ditemukan pada penelitian Noviana(2016) dengan jumlah interaksi sebanyak 4(4,44%) interaksi. Penggunaan kombinasi ini merupakan anjuran terapi *initial dose* pada penderita hipertensi menurut algoritma terapi

PERHI(2019) karena efek yang ditimbulkan dapat meningkatkan efektifitas antihipertensi tetapi dapat berpotensi terjadinya hipotensi sehingga diperlukan pemantauan tekanan darah (PERHI,2019).

Berdasarkan tabel 10, 11 dan 12 diatas sejumlah 42(7,19%) interaksi masuk kedalam kategori *minor*, 266(45,55%) interaksi kategori *moderate*, dan jumlah terbanyak yaitu 276(47,26%) interaksi dalam

kategori *major*. Hal ini berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sonia(2018) yang menunjukkan jumlah interaksi *major* 10 (5%) interaksi, *minor* 47 (25%) interaksi dan interaksi terbanyak yaitu pada kategori *moderate* 131 (70%) interaksi. Jumlah interaksi terbanyak pada kategori *moderate* 131 (70%) interaksi. Jumlah interaksi terbanyak pada kategori *major* disebabkan oleh banyaknya peresepan kombinasi terapi obat golongan ARB/ACEI dengan spironolakton yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hiperkalemia. Kategori *minor* dapat didefinisikan sebagai interaksi yang memiliki risiko yang ringan sehingga tidak diperlukan penanganan khusus. Selanjutnya, kategori *moderate* dapat didefinisikan sebagai interaksi yang dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien dan perawatan tambahan sehingga penggunaannya hanya dalam keadaan khusus.

Jumlah interaksi terbanyak yaitu pada kategori *major* dimana risiko penggunaan kombinasi obat lebih besar dari efek terapi yang dibutuhkan sehingga dalam pemberian terapi diperlukan perhatian dan monitoring yang ketat agar dapat meminimalisasi efek yang akan ditimbulkan oleh interaksi obat tersebut. (*drugs.com*, diakses pada tanggal 26/9/2020 pukul 10.55 WIB)

Dari hasil nilai tabel diatas, dapat disimpulkan perlunya ketelitian tenaga farmasi dalam mengevaluasi interaksi obat pada resep yang diberikan oleh dokter, perlunya kerjasama dan komunikasi yang efektif antara dokter dan tenaga farmasi agar dapat mencegah atau meminimalisasi terjadinya efek interaksi obat dalam penggunaan terapi kombinasi obat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian potensi interaksi obat yang telah dilakukan secara retrospektif pada pasien dengan terapi antihipertensi poli jantung rawat jalan di RSUD Ciawi Kabupaten Bogor periode Januari sampai dengan Desember 2019 diperoleh interaksi obat antihipertensi

golongan ACEI dan ARB dengan obat lain maka dapat disimpulkan :

1. Pasien dengan terapi antihipertensi poli jantung dari 326 pasien yang paling banyak berjenis kelamin perempuan sebesar 51% dan rentang usia pasien terbanyak yaitu pada usia 56-65 tahun sebesar 39%
2. Berdasarkan data yang diperoleh dan dievaluasi melalui situs *drugs.com* obat yang paling berpotensi berinteraksi dengan golongan ACEI (ramipril) berinteraksi dengan furosemid (24,83%) dengan potensi *moderate* dan spironolakton (27,57%) dengan potensi *major*, sedangkan pada ARB (candesartan) adalah spironolakton (17,64%) dengan potensi *major*.
3. Gambaran potensi interaksi obat pada pasien dengan terapi antihipertensi poli jantung yang tertinggi adalah pada kategori level signifikansi major yaitu sebesar 47,26%

REFERENSI

- Anggi Lukman Wicaksana, V. E., 2017. Buku Saku. In A. L. Wicaksana, *Pedoman Pengkajian dan Pengelolaan Risiko Penyakit Kardiovaskular* (p. 6). Yogyakarta: Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan RI., 2009. Kategori Usia. <http://www.depkes.go.id>. [20 Feb 2020]
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M., 2008. *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach : Seventh Edition*. United States : The McGraw-Hill
- Endang, S., Sebtia, N.H., Yosi, F., 2016. Kajian Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Dengan Riwayat Gangguan Fungsi Ginjal Di Instalasi Rawat Inap RSUP dr. Sardjito Yogyakarta Periode 2009-2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 12(1):25-33.
- Farhaty N, Sinuraya R.K., 2018. Risiko peningkatan efek samping terhadap interaksi obat warfarin dengan

- antibiotic. Bandung. *Farmaka Vol 16 No.2.* Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.
- Futon, M.M., Allen E.R., 2005. Polypharmacy in elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Prac.* 17(4):12-32
- Geraci TS, Geraci SA., 2013 Considerations in Women with Hypertension. *Southern Medical Journal.* 106(7):435-8
- Maher, R.L., Hanlon, J.T., Hajjar, E.R., 2014. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 13(1):57-65
- Noviana, T., 2016. Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015. [skripsi]. Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Hlm 41
- Nuraini, B., 2015. Risk Factors of Hypertension. *J Majority Volume 4 Nomor 5*
- [KEMENKES RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019. *Hipertensi Penyakit Paling Banyak Diidap Masyarakat.* Jakarta. www.depkes.go.id/article/print/190517-00002/hipertensi-penyakit-paling-banyak-diidap-masyarakat.html
- [PERHI] Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia, 2019. *Kosensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019.* Jakarta. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Hlm 1-3, 33-37, 41, 43-49, 51, 53.
- [RISKESDAS] Riset Kesehatan Dasar, 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2018.
- Saseen, J. J., and B. L. Carter., 2005. Hypertension In Dipro, J. T., *Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach, 6th Edition.* USA: McGraw-Hill Companies Inc.
- Saseen, J. J., M. E., 2008. Hypertension. In T.R. Dipro J. T., *Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach, 7th Edition.* USA: McGraw-Hill Companies Inc.
- Setiawati, A., 2007. *Interaksi Obat. Dalam Farmakologi dan Terapi,* Edisi 5. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Sonia A. R., 2018. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode Tahun 2017 [skripsi]. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Hlm. 70.
- Tarigan NS, Tarigan A, Sukohar A, Carolia N., 2014. *Pola persepan dan Kerasionalan Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Rawat Jalan Puskesmas Simpur Periode Januari-Juni 2013 Bandar Lampung.* Jurnal Fakultas Kedokteran Unila. 2014:119-28
- Utami P.R., Handayani P.R., Puspitasari V.D.A., 2020. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Geriatri yang menggunakan Anti hipertensi di Puskesmas Karanggeneng Lamongan. *Jurnal Surya.* Universitas Muhammadiyah Lamongan Vol. 12 No. 2:70-76
- Veryanti, P. R., dan Safira, I., 2020. Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Strok di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional. *Jurnal Ilmiah Medicamento.* Universitas Mahasaraswati Vol 6(1), 45-52.
- Yessia S.M., Gayatri C., Henki., 2016. Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari-Maret 2016. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi,* Vol 6 No.3:1-9