
IDENTIFIKASI POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN HIPERTENSI DI RUMAH SAKIT “X” KABUPATEN KARAWANG

Himyatul Hidayah, Surya Amal, Adela Tri Ayunita

Department of Pharmacy, Buana Perjuangan University, Jl. Ronggowaluyo, Sirnabaya, Puseurjaya,
Telukjambe Timur, Karawang, 41361 Indonesia

Email: himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id

Received: 6-Dec-2021; Revised: 20-Dec-2021; Accepted: 28-Dec-2021 ; Available online: 31-Dec-2021

ABSTRACT

Hypertension is a condition where there is an increase in systolic blood pressure of more than 140 mmHg and diastolic blood pressure of more than 90 mmHg. In some cases of hypertension, it takes a combination of several drugs to reach the target blood pressure. However, the combination of several of these drugs can lead to drug interactions. This study aims to identify potential drug interactions that occur from the profile of drug use in hypertensive patients. The research design used was a descriptive cross-sectional study with retrospective data collection from October to December 2019 at the "X" Hospital, Karawang Regency. Each type of drug in the prescription sheet was analyzed based on the Drug Interaction Facts and Lexicomp literature. The results of this study were the profile of drug use in hypertensive patients, which was most often given the Calcium Channel Blocker group, with 83 (58%) of the drug amlodipine. The percentage of prescriptions with potential drug interactions were 33(37%) and 57(63%) had no potential drug interactions. This study concluded that the potential for drug interactions found based on the classification of the highest severity level, namely the moderate classification was 18(79%), where the interaction of this category needs medical attention because the effects can cause changes in the patient's clinical status.

Keyword: patients, hypertension, drug interaction

ABSTRAK

Hipertensi merupakan suatu keadaan adanya peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Dalam beberapa kasus hipertensi dibutuhkan kombinasi dari beberapa obat untuk mencapai tekanan darah yang dituju. Namun, kombinasi beberapa obat ini secara sekaligus dapat mengakibatkan adanya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat yang terjadi dilihat dari profil penggunaan obat pasien hipertensi. Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi *cross sectional* deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif pada bulan Oktober sampai Desember 2019 di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang. Setiap jenis obat dalam lembar resep dianalisis berdasarkan literatur *Drug Interaction Facts* dan *Lexicomp*. Hasil penelitian ini yaitu profil penggunaan obat pasien hipertensi yang paling sering diberikan adalah golongan *Calcium Channel Blocker*, dengan obat amlodipin berjumlah 83(58%). Persentase jumlah resep yang memiliki potensi interaksi obat sebanyak 33 resep (37%) dan 57 resep (63%) tidak memiliki potensi interaksi obat. Penelitian ini menyimpulkan bahwa potensi interaksi obat yang ditemukan berdasarkan klasifikasi tingkat keparahannya yang tertinggi yaitu klasifikasi moderate sebanyak 18(79%), interaksi kategori ini perlu mendapat perhatian medis karena efek yang ditimbulkan dapat menyebabkan perubahan pada status klinis pasien.

Kata kunci: pasien, hipertensi, interaksi obat

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit yang prevalensinya cukup tinggi. Di Amerika penderita hipertensi menurut *American Heart Association*(AHA) mencapai 28% dan di negara-negara maju mencapai 10%(Whelton, 2017). Serangan jantung dan stroke merupakan faktor risiko utama hipertensi yang menyerang sebagian besar penduduk dunia salah satunya di Indonesia (Rahajeng dan Tuminah, 2009). 6,7% dari populasi kematian pada semua umur hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan tuberkulosis(Riskesdas, 2013). Prevalensi hipertensi di Indonesia menurut Riskesdas 2013 sebesar 26,5% dan Provinsi Jawa Tengah merupakan proporsi terbesar 57,89%. Sedangkan pada tahun 2018, Jawa Barat menduduki urutan ke dua dengan kasus hipertensi tertinggi di Indonesia yaitu sebesar 39,6% setelah Kalimantan Selatan sebesar 44,1%(Riskesdas, 2018). Berdasarkan Riskesdas Provinsi Jawa Barat, data pasien hipertensi terutama di Karawang mencapai angka cukup tinggi yaitu sebesar 27,7%.

Kombinasi obat yang tepat sangat dibutuhkan pada beberapa kejadian dalam kasus hipertensi agar terapi pengobatan penyakit hipertensi mencapai tekanan darah yang optimal, Penyakit penyerta dan/atau komplikasi pada pasien hipertensi dibutuhkan bermacam-macam jenis obat dalam pengobatan sehingga menimbulkan kejadian interaksi. Interaksi obat akan merubah efek terapi jika digunakan bersamaan dengan adanya obat lain, obat herbal, minuman serta makanan, dan beberapa zat kimia lingkungan(Stockley, 2008).

Kombinasi antara obat golongan ACE Inhibitor dengan golongan *Beta Blocker* terjadi interaksi yang efeknya menguntungkan dalam menurunkan tekanan darah. Sedangkan, interaksi golongan obat yang efeknya merugikan yaitu kombinasi antara golongan obat ACE Inhibitor dengan golongan obat *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) yang dapat meningkatkan toksisitas/penurunan efek terapi, sehingga dapat menyebabkan risiko terjadinya hipotensi, hiperkalemia pada penderita gagal jantung, dan kerusakan ginjal(Stockley, 2008).

Menurut penelitian Rahmawati, 2006 yang berjudul “Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta” terdapat 125 kasus interaksi obat dan kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap sebesar 59%. Interaksi obat yang sering terjadi adalah kombinasi antara obat furosemid(golongan diuretik) dengan captopril(golongan ACE inhibitor).

Pada penelitian Noviana, T, 2016 dengan judul “Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Anti hipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015”, menyatakan bahwa terdapat 69 kasus(76,7%) interaksi obat anti hipertensi. Penelitian lain dilakukan oleh Mahamudu *et al*, 2017 yang berjudul “Kajian Interaksi Obat Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Sulawesi Tengah Periode Januari-Maret 2016” menunjukkan hasil 19 pasien dari 44 pasien hipertensi berpotensi mengalami interaksi obat sebesar 43,2% pada 20 kasus interaksi obat. Contoh obat yang berinteraksi yaitu adanya interaksi antara obat candesartan dengan spironolakton, yang mempunyai tingkat keparahan major efeknya berpotensi menyebabkan kerusakan organ permanen hingga mengancam kematian.

Menurut penelitian Astuti, S.D dan Endang, E. 2018 terdapat 38 pasien yaitu 31 pasien (81,58%) berpotensi mengalami interaksi obat dan 7 pasien (18,42%) tidak mengalami interaksi obat. Jumlah pasien yang mengalami interaksi obat ini berdasarkan tingkat keparahannya terdapat 224 kasus dari 31 pasien. Interaksi obat dengan kategori moderate paling banyak terjadi yaitu sebanyak 25 pasien (53,3%) dengan jumlah kejadian terdapat 120 kasus, interaksi dengan kategori minor sebanyak 22 pasien (45,8%) dengan jumlah kejadian sebanyak 102 kasus, dan interaksi dengan kategori mayor hanya sebanyak 1 pasien (0,9%) dengan jumlah kejadian 2 kasus

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa kejadian potensi interaksi obat anti hipertensi ini masih sering terulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi profil penggunaan obat pada pasien hipertensi dan persentase kejadian interaksi penggunaan obat pasien hipertensi berdasarkan tingkat keparahan di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang dilakukan menggunakan studi *cross sectional* deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Penelitian retrospektif ini diambil dari resep yang dirawat di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang pada periode Oktober-Desember tahun 2019.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi

Jumlah populasi pada bulan Oktober-Desember 2019 diperoleh sebanyak 116 pasien, berdasarkan seluruh data rekam medis beserta resep pasien yang didiagnosis hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusi adalah data pasien rawat jalan yang didiagnosis hipertensi yang mendapatkan obat anti hipertensi, data pasien berusia lebih dari 18 tahun, data pasien yang menerima terapi obat hipertensi yang diresepkan bersama obat lain. Sedangkan kriteria eksklusi adalah data pasien dengan rekam medik yang tidak lengkap dan tidak jelas terbaca.

Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah “*purposive sampling*” dengan cara pengambilan sampel secara acak dan sistematis. Dalam pengambilan sampel resep yang akan dianalisis mengikuti persamaan yang dirumuskan oleh Slovin (1960), yaitu:

$$n = \frac{N}{(1 + N \cdot e^2)}$$

Keterangan :

n = Jumlah sampel

N = Jumlah seluruh anggota populasi

e = Toleransi terjadinya galat; untuk sosial dan pendidikan lazimnya (0,05)

Resep yang diidentifikasi pada bulan Oktober-Desember Tahun 2019 adalah obat-obat untuk pengobatan terapi hipertensi. Perhitungan analisis sampel interaksi obat pada resep yaitu;

$$\begin{aligned} n &= \frac{N}{(1 + N \cdot e^2)} = \frac{116}{(1 + 116(0,05)^2)} = \frac{116}{(1 + 116(0,0025))} \\ &= \frac{116}{(1,29)} = 89,9 = 90 \end{aligned}$$

Jadi jumlah sampel resep yang diambil untuk dianalisis berjumlah 90 lembar resep.

Pengumpulan Data

Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan metode retrospektif, yaitu metode pengumpulan berdasarkan data rekam medik pasien yang sudah menjalani pengobatan berupa :

- 1) Obat hipertensi yang diresepkan bersama obat lain.
- 2) Nama obat anti hipertensi

Analisis Data

Dari data rekam medik pasien yang profil penggunaan obat yang mengandung dua jumlah obat (R/) atau lebih selanjutnya akan diidentifikasi melalui literatur terpercaya yaitu *Drug Interaction Facts* dan *Lexicomp*, data dianalisis berdasarkan tingkat/level keparahan terjadinya interaksi yaitu interaksi minor, moderate dan mayor.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian diperoleh jumlah populasi sebanyak 116 responden, dan kemudian dipilih yang memenuhi kriteria inklusi sebesar 83 responden, 33 responden tidak memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian berupa tabel dalam bentuk persentase berdasarkan karakteristik pasien dan karakteristik penggunaan obat, serta potensi terjadinya interaksi obat.

1. Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien menggambarkan profil pasien hipertensi Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang Periode Oktober-Desember 2019, yang meliputi jenis kelamin dan usia berdasarkan diagnosis. Berikut adalah jumlah pasien hipertensi berdasarkan jenis kelamin dan usia.

Tabel 1 Karakteristik Pasien Hipertensi Rawat Jalan Periode Oktober-Desember 2019 di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Karakteristik Pasien	Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	34	41
	Perempuan	49	59
	Total	83	100
Usia	35-45	16	19,3
	46-55	31	37,3
	56-65	36	43,4
	Total	83	100

Pada tabel 1 menunjukkan bahwa total pasien hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian Noviana, T. (2016) menyatakan bahwa pasien berjenis kelamin perempuan dengan persentase 75,6% lebih tinggi dibandingkan yang berjenis kelamin laki-laki dengan persentase 24,4%, serta menurut Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI bahwa prevalensi hipertensi pasien perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien laki-laki.

Berdasarkan *World Health Organisation*(WHO) dalam *World Health Statistic*(2012) prevalensi hipertensi mencapai 29,8% pada perempuan dan 24,2% pada laki-laki. Secara keseluruhan, 61 persen dari wanita pasien hipertensi, sedang dirawat dengan obat anti hipertensi. Hal ini diduga karena faktor hormonal perempuan yang lebih mudah stress dibandingkan laki-laki. Stress berhubungan dengan hipertensi melalui saraf simpatis yang dapat meningkatkan tekanan darah. Hormon epinefrin/adrenalin akan dilepas pada keadaan tertekan, maka adrenalin akan meningkatkan tekanan darah melalui vasokonstriksi (kontraksi arteri) dan peningkatan detak jantung sehingga mempengaruhi peningkatan volume darah, curah jantung, dan meningkatkan tahanan perifer total yang menyebabkan hipertensi(DiPiro, J.T. *et al*, 2008).

Ada tiga kategori karakteristik pasien berdasarkan usia pada penelitian ini, yaitu dengan kategori rentang umur 35-45 tahun(16 pasien), kategori rentang umur 46-55 tahun(31 pasien), dan kategori rentang umur 56-65 tahun(36 pasien). Persentase pengukuran tekanan darah menurut data Riskesdas 2018 berdasarkan kelompok usia meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Sebesar 62,15% tekanan darah tertinggi pada usia di rentang 55-64 tahun (Kemenkes RI, 2019). Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Ikhwan dan Peppy(2018) menunjukkan persentase pasien berumur 45–62 tahun sebanyak 98 pasien 62,03%) dari 158 pasien.

Penurunan fungsi fisiologis dan daya tahan tubuh karena proses penuaan yang menyebabkan seseorang rentan pada penyakit hipertensi. Risiko lebih besar terkena hipertensi pada usia ≥ 40 tahun dibandingkan dengan usia ≤ 40 tahun(Kementerian Kesehatan RI, 2013). Semakin bertambahnya usia seseorang maka tekanan darah akan semakin tinggi. Tekanan darah tinggi akan menyebabkan jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Pada lansia, arteri kehilangan kelenturannya dan menjadi kaku karena setiap detak jantung dipaksa melalui pembuluh yang sempit dari biasanya sehingga meningkatnya tekanan darah.

2. Karakteristik Penggunaan Obat Hipertensi

Karakteristik penggunaan obat hipertensi dengan terapi pengobatan obat anti hipertensi maupun dengan non anti hipertensi, yang kemudian dianalisis kemungkinan adanya potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya.

Tabel 2. Karakteristik penggunaan obat anti hipertensi pada pasien hipertensi rawat jalan periode Oktober-Desember 2019 di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang

No	Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Obat Dalam Resep	Persentase(%)
1	<i>Calcium Channel Blocker</i>	Amlodipin	83	58
2	ACE Inhibitor	Captopril Lisinopril	18 1	14
3	<i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i>	Candesartan	18	13
4	Beta Blocker	Bisoprolol	18	13
5	Diuretik	Furosemid	3	2
Total			141	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa golongan obat anti hipertensi golongan *Calcium Channel Blocker*(CCB), terdapat 83(58%) obat dalam lembar resep, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* ACE Inhibitor) ada 19(14%) obat dalam lembar resep , *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* dan *Beta Blocker* sebanyak 18(13%) obat dalam lembar resep serta diuretik ada 3(2%). obat dalam lembar resep. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Whelton, *et al* (2017), obat golongan *Calcium Channel Blocker* juga menjadi terapi pengobatan anti hipertensi tertinggi dibandingkan golongan lainnya. Obat hipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* memiliki kemampuan yang baik menurunkan tekanan darah dalam waktu singkat.

Pasien yang berusia 80 tahun dapat diberikan pengobatan sama dengan pasien yang berusia >55 tahun. Menurut NICE(*National Institute for Health and Clinical Excellence*) menyatakan bahwa diuretik tiazid atau *Calcium Channel Blocker*, dalam hal ini dihidropiridin sebagai lini pertama untuk pasien lanjut usia. Tetapi harus diperhatikan fungsi ginjalnya selama terapi, karena pasien usia lanjut lebih berisiko mengalami gangguan ginjal.

3. Potensi Interaksi Obat

Potensi interaksi obat berdasarkan kategori interaksi tingkat keparahan. Jenis interaksi obat terbagi menjadi 3 (tiga) kelompok yaitu mayor, minor, dan moderate.

Tabel 3. Potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya pada peresepan obat pada pasien hipertensi rawat jalan periode Oktober-Desember 2019 di Rumah Sakit “X” Kabupaten Karawang

Jenis Interaksi	Jumlah Temuan	Persentase(%)
Mayor	6	5
Minor	9	16
Moderate	18	79
Total	33	100

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa potensi interaksi obat anti hipertensi yang ditemukan sebanyak 33 resep(26%) dan 57 resep(74%) tidak menunjukkan adanya potensi interaksi obat. Pada penelitian ini interaksi yang paling banyak terjadi pada pengobatan hipertensi adalah kombinasi antara obat amlodipin golongan *Calcium Channel Blocker* dengan meloxicam dan ibuprofen dari golongan NSAID terdapat 8 temuan dengan tingkat signifikansi minor. Kategori interaksi obat dengan level keparahan minor ini masih dalam tolerir, meskipun ditemukan dalam lembar resep dalam terapi tidak diperlukan adanya perubahan terapi.

Penggunaan NSAID dapat meningkatkan tekanan darah pada pasien yang diobati dengan anti hipertensi golongan *Calcium Channel Blocker*. Mekanismenya yaitu adanya penghambatan vasodilator dan prostaglandin natriuretik di ginjal dan/atau penurunan sintesis prostaglandin vaskular atau endotel yang dihasilkan dalam retensi garam dan vasokonstriksi. Pada studi lain 12 pasien dengan hipertensi essensial ringan atau sedang diterapi amlodipine dengan ibuprofen dapat meningkatkan tekanan darah rata-rata sebesar 7,8 / 3,9 mmHg(Stockley 2008). Jadi, penggunaan amlodipine dengan kombinasi obat

golongan NSAID seperti ibuprofen dan meloxicam untuk terapi hipertensi akan mengurangi efek anti hipertensi dari golongan *Calcium Channel Blocker* menyebabkan tekanan darah tinggi pasien akan lebih meningkat atau tidak adanya perubahan tekanan darah.

Calcium Channel Blocker memiliki indikasi khusus bagi pasien yang berisiko tinggi penyakit koroner dan diabetes, tetapi sebagai obat pengganti atau tambahan. *Calcium Channel Blocker Dihidropiridin long acting* dapat digunakan sebagai terapi tambahan bila diuretik tiazid tidak bisa mengontrol tekanan darahnya, terutama tekanan darah sistolik yang tinggi pada pasien lansia (Depkes RI, 2006).

Kombinasi kedua yang berpotensi adanya interaksi adalah antara obat amlodipine dengan obat simvastatin di mana tingkat signifikansi mayor dengan jumlah kejadian sebanyak 6 kejadian, menyebabkan efek dari obat anti hipertensi berkurang karena adanya obat simvastatin. Kombinasi penggunaan amlodipin dan simvastatin tidak perlu dihindari, akan tetapi disarankan agar pengobatan dengan golongan statin untuk pasien hipertensi diawali dengan dosis yang rendah yaitu dosis 20 mg setiap hari (Stockley, 2008).

Mekanisme kombinasi obat amlodipin dan simvastatin yaitu menghambat isoenzim sitokrom P450CYP3A4, yang bertanggung jawab untuk metabolisme simvastatin. Oleh karena itu penggunaan obat ini secara bersamaan menghasilkan peningkatan kadar statin. Kedua obat ini dimetabolisme oleh CYP3A4, sehingga interaksi yang sederhana mungkin telah terjadi sebagai akibat dari persaingan untuk dimetabolisme.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit "X" Kabupaten Karawang terhadap persebaran obat pada pasien hipertensi rawat jalan periode Oktober-Desember 2019 dapat disimpulkan bahwa:

1. Profil pasien hipertensi tertinggi adalah dengan jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 59%, sedangkan pasien laki-laki sebanyak 41%. Rentang usia pasien hipertensi tertinggi yaitu pada usia 56-65 tahun sebanyak 43,4%. Profil penggunaan obat pasien hipertensi yang paling sering diberikan adalah golongan *Calcium Channel Blocker*, dengan obat amlodipin berjumlah 83 (58%).
2. Potensi interaksi obat yang ditemukan berdasarkan klasifikasi tingkat keparahannya yang tertinggi yaitu dengan klasifikasi moderate yaitu sebanyak 18(79%) dari total 33. Dari total 90 lembar resep yang diidentifikasi persentase jumlah resep yang memiliki potensi interaksi obat sebanyak 33 resep (37%) dan 57 resep (63%) tidak memiliki potensi interaksi obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Astuti, S.D dan Endang, E. 2018. Kajian Penggunaan Anti hipertensi dan Potensi Interaksi Obat Pada Pengobatan Pasien Hipertensi Dengan Komplikasi. Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 15 No.2 ISSN: 1693-8615 EISSN : 2302-4291
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019. Laporan Nasional: Riskesdas 2018. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Pharmaceutical Care untuk Penyakit Kardiovaskular. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
4. DiPiro, J.T. et al. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
5. Katzung, B.G., Masters S.B., Trevor, A.J. 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*: 12th Edition. United States : McGraw-Hill
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Infodatin: Hipertensi. Jakarta: Pusat data dan Informasi Kemenkes RI.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Jakarta: Kemenkes RI.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Pada Hipertensi. Jakarta: Kemenkes RI.
9. Lexicomp. 2018. Wolters Kluwer. *Clinical Drug Information : Interact*. Wolters Kluwer Company

10. Mahamudu, Y.S, Citraningtyas, G, Rotinsulu, H. 2017. Kajian Potensi Interaksi Obat Anti hipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari-Maret 2016. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi* Vol. 6 No. 3
11. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Hypertension, Management of Hypertension in Adult in Primary Care in NICE, Clinical Guideline
12. Noviana, T. 2016. Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015. Skripsi. Program Sarjana Farmasi Universitas Sanata Dharma. Surakarta.
13. Rahajeng, E, dan Tuminah, S. (2009). Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12), 580–587.
14. Rahmawati, F., R. Handayani, V. Gosal, 2006. Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Jurnal Farmasi Indonesia* 17(4),177-183.
15. Stockley, I.H. 2008. *Stockley's Drug Interaction*: Eight Edition. London :Pharmaceutical Press
16. Whelton, P. K, Carey, R. M, Aronow, W. S, Ovbiagele, B, Casey, D. E, Smith, S. C, Mauri, L. (2017). *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of American College of Cardiology.*
<https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000065/-/DC1>.The
17. World Health Organization. 2012. World Health Statistic.