



Penilaian Efektivitas Antihipertensi dan Efek Samping Obat di RSUP Fatmawati

(Effectiveness assessment of antihypertensive and drug side effects at Fatmawati Hospital)

Lusi Indriani*, Nisa Najwa Rokhmah, & Nur Shania

Universitas Muhammadiyah Riau, Kampung. Melayu, Kecamatan Sukajadi, Kota Pekanbaru, Riau, Indonesia

ABSTRACT: When the blood pressure is over 140/90 then it's called hypertension. The benefit and risks are considered while selecting a drug. Antihypertensive drugs are considered effective if they can control blood pressure. On long-term use of antihypertensive drugs we must be aware of the side effects. The purpose of this study is to assess the effectiveness and side effects of antihypertensive drugs of inpatients at Fatmawati Hospital. This is an observational design (non-experimental). We use pre and post design for effectiveness assesment, and cross sectional design for drug side effects identification retrospectively. Subjects were selected with purposive sampling methods with certain criteria. Data were analyzed using the Wilcoxon, Spearman's and Fisher's test. The research showed that hypertensive inpatient at Fatmawati Hospital were mostly female, with stage 2 hypertension and widely used combination therapy. There was difference blood pressure before and after using antihypertensive therapy ($p < 0.05$). The incidence of side effects due to the use of antihypertensive therapy was 16%. There was no significant association between antihypertensive therapy and the incidence of drug side effects.

Keywords: antihypertensive drugs; effectiveness; side effects; Fatmawati Hospital.

ABSTRAK: Hipertensi diartikan sebagai kondisi ketika tekanan darah mencapai atau melebihi 140/90mmHg. Dalam keputusan penggunaan obat selalu mempertimbangkan manfaat dan risikonya. Obat antihipertensi dianggap efektif jika dapat mengontrol tekanan darah. Pada penggunaan obat antihipertensi jangka panjang perlu diwaspadai kemungkinan adanya efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas dan efek samping obat antihipertensi menggunakan data rekam medis pasien rawat inap di RSUP Fatmawati. Penelitian ini bersifat observasional (non eksperimental). Penentuan efektivitas menggunakan desain pre dan post, dan rancangan *cross sectional* untuk mengidentifikasi efek samping obat dengan pendekatan secara retrospektif. Pengambilan sampel ditentukan secara *purposive* berdasarkan kriteria tertentu. Data yang diperoleh dianalisis secara univariat dan bivariat dengan pengujian Wilcoxon, uji Spearman dan uji Fisher's Exact. Studi ini memberikan hasil bahwa mayoritas pasien rawat inap di RSUP Fatmawati berjenis kelamin perempuan, umumnya menderita hipertensi tingkat 2, lebih banyak mendapatkan terapi gabungan. Terdapat perbedaan tekanan darah sebelum dan setelah pemberian terapi antihipertensi ($p < 0,05$). Kejadian efek samping obat akibat penggunaan antihipertensi ditemukan sebanyak 16%. Tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis terapi antihipertensi dengan kejadian efek samping obat.

Kata kunci: obat antihipertensi; efektivitas; efek samping; RSUP Fatmawati.

Pendahuluan

Hipertensi disebut juga sebagai *silent killer* karena merupakan suatu penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Faktanya tekanan darah tinggi tidak dapat langsung membunuh pengidapnya, tetapi dapat merangsang terbentuknya penyakit serius dan penyakit fatal lainnya hingga menyebabkan kematian. Kejadian hipertensi dalam waktu yang panjang dapat meningkatkan risiko gagal jantung, serangan jantung, gagal ginjal, serta stroke [1]. Keputusan dalam menggunakan obat selalu mempertimbangkan manfaat dan risikonya. Pada penggunaan obat antihipertensi jangka panjang diperlukan pemilihan obat yang efektif dan aman. Efektivitas mengacu pada sejauh mana obat tersebut memberikan

efek yang diharapkan. Umumnya efektivitas ditentukan berdasarkan perubahan tekanan darah setelah penggunaan antihipertensi [2].

Obat tidak hanya menimbulkan efek yang menguntungkan, tetapi juga dapat menimbulkan efek yang merugikan. Efek Samping Obat bisa terjadi karena faktor yang berasal dari faktor pasien dan faktor obat. Efek samping obat merupakan efek fisiologis yang tidak ada hubungannya dengan efek obat yang diharapkan, dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas di negara maju [3]. Hasil penelitian Kristanti [4] menunjukkan bahwa setelah menggunakan amlodipin, seluruh pasien (11 orang) dapat

Article history

Received: 15 Nov 2022

Accepted: 13 Des 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Lusi Indriani

Universitas Muhammadiyah Riau, Jl. KH. Ahmad Dahlan No.88, Kampung. Melayu, Kecamatan. Sukajadi, Kota Pekanbaru, Riau 28156 | Email: lusi.apoteker@gmail.com

memenuhi target tekanan darah. Sedangkan hasil penelitian Baharudin, dkk [5] menunjukkan bahwa efek samping yang terjadi akibat penggunaan amlodipin sebanyak 26,5%, kaptopril sebanyak 16,7% dan hidroklortiazid sebanyak 10,9%.

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat analisis deskriptif observasional (non-eksperimental) karena penelitian ini hanya bertujuan untuk melakukan eksplorasi deskriptif dan tidak ada perlakuan pada subjek uji. Penilaian efektivitas terapi antihipertensi menggunakan desain pre dan post, sedangkan identifikasi efek samping antihipertensi menggunakan rancangan *cross sectional* dengan pendekatan secara retrospektif. Pengumpulan data sekunder diperoleh melalui penelusuran rekam medik pasien.

Populasi

Penelitian ini memiliki populasi seluruh pasien rawat inap hipertensi di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati periode Januari hingga Desember 2020.

Sampel

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien hipertensi yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Perhitungan jumlah sampel minimal menggunakan rumus Slovin berdasarkan *purposive sampling*.

Rumus Slovin :

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

Keterangan :

n = Jumlah Sampel

N = Jumlah Populasi

E = Persen kelonggaran ketidaktekelitian karena kesalahan penarikan sampel yang masih dapat ditolerir yaitu 10%

Berdasarkan rumus Slovin tersebut, maka $n =$

$$\frac{651}{1+651(10\%)^2} = 87$$

Untuk meminimalisir adanya kekurangan jumlah sampel, maka dilebihkan 10%

$$n = 87 + 10\% = 95,7 \sim 96 \text{ sampel} \sim 100 \text{ sampel}$$

Maka jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 100 orang pasien hipertensi.

Kriteria Inklusi

Sampel yang termasuk kriteria inklusi antara lain pasien berusia ≥ 17 tahun dengan diagnosa hipertensi yang menerima terapi antihipertensi, dengan lama perawatan ≥ 3 hari.

Kriteria Eksklusi

Sampel dengan kriteria eksklusi antara lain pasien gagal jantung, gagal ginjal, gangguan fungsi hati, wanita hamil dan menyusui, pasien pulang paksa, serta pasien dengan data rekam medik yang tidak lengkap.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan statistik deskriptif yaitu analisis univariat dan bivariat

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan surat rekomendasi etik No.74/KPP/X/2021 (Gambar 1). Hasil penelitian mengenai karakteristik pasien (Tabel 1) menunjukkan bahwa mayoritas pasien rawat inap di RSUP Fatmawati berjenis kelamin perempuan (56%) dan paling banyak terjadi pada usia di atas 45 tahun (84%). Hasil ini sesuai dengan data Risdas 2018 Provinsi DKI Jakarta [6] yang menyatakan bahwa pasien hipertensi berdasarkan diagnosis dokter atau minum obat antihipertensi pada penduduk usia ≥ 18 tahun yaitu lebih tinggi perempuan sebesar 12,57% sedangkan pada laki-laki sebesar 7,76%. Berkaitan juga dengan teori bahwa penurunan produksi estrogen pada wanita pasca menopause dimana terjadi penurunan kadar estrogen sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan memicu peningkatan aktivitas simpatis yang berakibat peningkatan tekanan darah [7]. Semakin tua usia maka semakin meningkat resiko menderita hipertensi [8]. Penuaan menyebabkan penebalan dinding arteri akibat penumpukan zat kolagen pada lapisan otot polos pembuluh darah, kemudian secara bertahap mengalami penyempitan dan menjadi kaku sehingga terjadi peningkatan tekanan darah sistolik. *American Heart Association* menyebutkan hal serupa bahwa dengan bertambahnya usia maka meningkat pula angka kejadian hipertensi [9].

Obesitas dialami oleh sebanyak 56% pasien. Kondisi obesitas pada penderita hipertensi menyebabkan daya pompa jantung dan sirkulasi volume darah lebih tinggi, sehingga memiliki resiko menderita hipertensi enam kali lebih besar [10]. Sebanyak 23% dari pasien hipertensi memiliki kebiasaan merokok atau konsumsi alkohol. Hal ini diduga karena kebiasaan merokok atau konsumsi alkohol



KOMISI ETIK UNIT PENELITIAN RUMAH SAKIT UMUM PUSAT FATMAWATI

Surat Rekomendasi Etik (Ethical Recommendation)

Nomor 74 /KPP/X/ 2021

Dengan ini Kaji Etik Komite Penelitian dan Pengembangan Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati dalam upaya melindungi hak asasi manusia dan kesejahteraan subyek penelitian kesehatan/penelitian medik, setelah melakukan pembahasan, penilaian serta mengkaji secara teliti terhadap proposal penelitian, yang berjudul:

"Penilaian Efektivitas dan Efek Samping Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Fatmawati"

Peneliti : Nur Shania

Nama Institusi : Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Pakuan Bogor

Memutuskan bahwa penelitian disetujui pelaksanaannya. Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai batas waktu penelitian yang tertera dalam proposal. Sehubungan dengan penelitian ini, peneliti berkewajiban untuk:

1. Menjaga kerahasiaan subyek penelitian.
2. Memberitahu status penelitian apabila:
 - i. Setelah sampai batas waktu berlakunya persetujuan etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini persetujuan etik harus diperpanjang.
 - ii. Penelitian berhenti ditengah jalan/ peneliti mengundurkan diri.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*.
5. Melaporkan hasil penelitian jika pelaksanaan penelitian telah selesai kepada Kaji Etik Komite Penelitian dan Pengembangan RSUP Fatmawati.

Demikian surat persetujuan etik penelitian ini dikeluarkan agar dapat dipergunakan dengan penuh tanggungjawab.

Jakarta, 20 Oktober 2021
Unit Penelitian RSUP Fatmawati
Kepala,

dr. Zainal Adhim, Sp.THT-KL(K), Ph.D
NIP. 457009192005011006

Gambar 1. Surat persetujuan etik

lebih banyak terjadi pada laki-laki. Kebiasaan merokok dalam jangka waktu yang panjang berpotensi menyebabkan inflamasi, disfungsi endotel, pembentukan plak, dan kerusakan vaskular sehingga dapat meningkatkan tekanan darah [11]. Dampak buruk kebiasaan minuman beralkohol terhadap kesehatan jangka panjang, salah satunya adalah resiko hipertensi. Alkohol dapat meningkatkan keasaman darah seperti halnya karbondioksida, sehingga kekentalan darah meningkat dan memaksa pompa jantung [12].

Data pasien rawat inap di RSUP Fatmawati paling banyak mengalami hipertensi stadium 2 (83%). Penyebabnya bisa dikarenakan tekanan darah pasien yang sangat tinggi atau hipertensi urgensi. Hal ini juga dapat disebabkan karena faktor penyakit penyerta ataupun obesitas, karena pada penelitian ini 93% pasien memiliki

penyakit penyerta. Penelitian terdahulu menunjukkan hal yang sama dimana pasien hipertensi umumnya memiliki penyakit penyerta. Penyakit penyerta yang paling banyak yaitu stroke iskemik dan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2. Aterosklerosis yang tidak dikelola dengan baik pada pasien hipertensi dapat memicu kejadian stroke [13]. Penyakit DM Tipe 2 yang disebabkan oleh kadar insulin yang berlebihan dapat meningkatkan retensi natrium oleh tubulus ginjal sehingga meningkatkan tekanan darah [14].

Pada penelitian ini pasien lebih banyak mendapatkan terapi antihipertensi kombinasi (69%). Berdasarkan pedoman terapi pada hipertensi stadium 2 disarankan menggunakan kombinasi antihipertensi sebanyak 2 macam atau lebih [15]. Jenis antihipertensi tunggal yang terbanyak diberikan adalah golongan Calcium Channel Blocker

Tabel 1. Karakteristik pasien hipertensi di RSUP Fatmawati (n=100)

No.	Karakteristik	Jumlah Pasien (n = 100)	
		n	Persentase (%)
Jenis Kelamin			
1	Perempuan	56	56
	Laki- Laki	44	44
Usia			
2	17 – 25 (Remaja Akhir)	2	2
	26 – 35 (Dewasa Awal)	3	3
	36 – 45 (Dewasa Akhir)	11	11
	46 – 55 (Lansia Awal)	28	28
	56 – 65 (Lansia Akhir)	30	30
	≥65 (Manula)	26	26
IMT			
3	Obesitas (>25 kg/m2)	56	56
	Tidak Obesitas	44	44
Merokok / Konsumsi Alkohol			
4	Ya	23	23
	Tidak	77	77
Klasifikasi Tekanan Darah			
5	Normal	0	0
	120/80 mmHg		
	Pre-Hipertensi	0	0
	120-139/80-89 mmHg		
	Hipertensi Stage 1	17	17
	140-159/90-99 mmHg		
Hipertensi Stage 2	83	83	
≥160/≥100 mmHg			
Penyakit Penyerta			
6	Ada	93	93
	Tidak Ada	7	7

(CCB) yaitu amlodipin. Obat antihipertensi golongan CCB dapat mencegah atau mengblok masuknya kalsium kedalam dinding pembuluh darah. Kalsium diperlukan oleh otot untuk melakukan kontraksi karena kalsium di hambat maka sel-sel otot polos pembuluh darah akan mengalami relaksasi yang akan mengakibatkan terjadinya vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah [16].

Jenis terapi antihipertensi 2 kombinasi yang terbanyak digunakan dalam penelitian ini yaitu kombinasi

golongan Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) dengan CCB. Kombinasi ARB dengan CCB merupakan pilihan lini pertama dengan efek neuroprotektif. Kombinasi ini bekerja dengan baik terutama di awal terapi dan dapat mengurangi stres oksidatif, kekakuan arteri, meluasnya stroke, dan risiko penuaan vascular [17].

Dilakukan uji statistik non parametrik yaitu uji wilcoxon untuk melihat apakah ada perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik sebelum dan setelah terapi

Tabel 2. Hasil analisis penurunan tekanan darah dengan uji wilcoxon (n=100)

Tekanan Darah (mmHg)	Rata-rata Penurunan Tekanan Darah	p-value
Sistolik	60,59±23,642	0,000
Diastolik	27,14±15,841	0,000

Tabel 3. Hasil analisis hubungan jenis terapi antihipertensi dengan efek samping obat menggunakan uji Fisher's Exact (n=100)

No.	Efek Samping Obat	Jumlah Pasien	OR	95% CI	p-value
1.	Ada	16	0,704	0,208- 2,308	0,770
2.	Tidak Ada	84			
Total		100			

antihipertensi pada 100 pasien. Uji wilcoxon menunjukkan nilai $p < 0,05$ untuk tekanan darah sistolik dan diastolik (Tabel 2). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah pemberian terapi antihipertensi. Jika dilihat data tekanan darah pasien pada akhir hari perawatan, terdapat sebanyak 89% pasien dengan tekanan darah yang terkontrol. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Baharudin [5] bahwa terdapat penurunan tekanan darah pasien sebelum dan setelah pemberian terapi antihipertensi.

Identifikasi kejadian efek samping menunjukkan bahwa sebanyak 16% pasien mengalami efek samping obat. Pasien dengan efek samping obat paling banyak yaitu pusing, diduga karena terapi yang digunakan salah satunya yaitu amlodipin. Hasil ini sejalan dengan penelitian Baharudin [5] dimana sakit kepala menjadi salah satu efek samping dari obat amlodipin. Efek ini disebabkan karena penurunan tekanan darah menyebabkan pengurangan aliran darah pada sebagian pembuluh darah sehingga menyebabkan kelelahan dan pusing. Efek samping obat yang didapatkan berdasarkan keluhan pasien yang disesuaikan atau tertera pada pedoman JNC dan drugs.com. Hasil ini juga sesuai dengan JNC-8 yang menyatakan bahwa efek samping yang umum dari amlodipin yaitu sakit kepala, pusing, kemerahan, bengkak di kaki dan lengan, sedangkan efek samping yang serius yaitu nyeri dada [18].

Sebagian pasien mengalami keluhan efek samping batuk yang diduga dari penggunaan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Pahlawan [19] dimana efek tersebut diduga berkaitan dengan peningkatan kadar bradikinin, substansi P, atau prostaglandin di saluran

pernafasan bagian atas dan paru-paru menghasilkan batuk yang diinduksi oleh ACEI yang dapat diobati dengan penghentian terapi [20]. Penghambatan ACE oleh ACE inhibitor menyebabkan terganggunya perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II yang melibatkan pemecahan bradikinin, sehingga meningkatkan jumlah metabolit aktif dari bradikinin. Hal ini akan menstimulasi reseptor B2 sehingga terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular dan pelepasan zat P dari serat sensori, selanjutnya menyebabkan angioedema dan respon batuk [21].

Di antara pasien yang mengalami efek samping, sebanyak 62,5% mendapatkan penanganan efek samping yaitu berupa pemberian terapi tambahan dan perubahan jadwal minum obat. Selanjutnya analisis bivariat dengan Uji Fisher's Exact dilakukan untuk melihat hubungan variabel bebas dan terikat (Tabel 3). Didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis terapi antihipertensi terhadap efek samping obat.

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena pengambilan data dilakukan secara retrospektif, sehingga sulit untuk mengamati efek samping yang dialami pasien secara langsung. Sehingga disarankan agar dilakukan penelitian secara prospektif melalui wawancara pasien, dokter atau farmasis secara langsung untuk mendapatkan informasi lengkap dalam hal terapi obat dan keluhan pasien. Kemudian disarankan kepada tenaga medis untuk memberikan terapi sesuai dengan pedoman JNC-8 atau ESC, karena masih terdapat penggunaan kombinasi ACEI dengan ARB yang tidak direkomendasikan.

Kesimpulan

Terdapat perbedaan tekanan darah sebelum dan setelah pemberian terapi antihipertensi ($p < 0,05$). Kejadian efek samping obat akibat penggunaan antihipertensi ditemukan sebanyak 16%. Tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis terapi antihipertensi dengan kejadian efek samping obat.

Referensi

- [1]. R. D. Pudiasuti, Penyakit-penyakit Mematikan. Yogyakarta: Nuha Medika, 2013.
- [2]. I. E. Chazova, N. Dongre, and A. V. Vigdorich, "Real-life safety and effectiveness of amlodipine/valsartan combination in the treatment of hypertension," *Adv. Ther.*, vol. 28, no. 2, pp. 134–149, 2011, doi: 10.1007/s12325-010-0099-1.
- [3]. Samsudin, Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Jakarta: Penerbit Salemba Medika, 2011.
- [4]. P. Kristanti, "Efektifitas dan Efek Samping Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Kalirungkut Surabaya," *J. Ilm. Mhs. Univ. Surabaya*, vol. 4, no. 2, pp. 1–13, 2015.
- [5]. Baharuddin, Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Obat Antihipertensi terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Hipertensi di Puskesmas Baranti Kabupaten Sidenreng Rappang. 2013.
- [6]. Riskesdas, "Laporan Riskesdas 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia," Laporan Nasional Riskesdas 2018, vol. 53, no. 9, pp. 154–165, 2018. [Online]. Available: <http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK.No.57.Tahun.2013.tentang.PTRM.pdf>
- [7]. A. D. Anggraini, S. Ked, A. Waren, E. Situmorang, H. Asputra, and S. S. Siahaan, "Faktor- Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien Yang Berobat Di Poliklinik Dewasa Puskesmas Bangkinang Periode Januari Sampai Juni 2008 Authors :," *Medicine (Baltimore)*, pp. 0–41, 2009.
- [8]. E. B. Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli, Deepak Bhatt, Scott D. Solomon, Braunwald's Heart Disease - E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 12th ed. Elsevier Health Sciences, 2021.
- [9]. et al. Giuseppe Mancina, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon, Alberto Zanchetti, Michael Böhm, "ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur Hear. J.*, vol. 34, no. 28, pp. 2159–219, 2013.
- [10]. A. Martuti, Merawat & menyembuhkan hipertensi : Penyakit tekanan darah tinggi/ A.Martuti. Bantul : Kreasi Wacana, 2009.
- [11]. A. Gümüş, S. Kayhan, H. Cinarka, S. Baydur, D. Giakoup, and Ü. Şahin, "The relationship between cigarette smoking and obesity," *J. Exp. Clin. Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 311–315, 2014, doi: 10.5835/jecm.omu.30.04.006.
- [12]. J. K. Komaling, B. Suba, and D. Wongkar, "HUBUNGAN MENGONSUMSI ALKOHOL DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI PADA LAKI-LAKI DI DESA TOMPASOBARU II KECAMATAN TOMPASOBARU KABUPATEN MINAHASA SELATAN," *ejurnal keperawatan (e-Kp)*, vol. 1, no. 1, 2013.
- [13]. A. Yonata and A. S. P. Pratama, "Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke," *J. Major.*, vol. 5, no. 3, pp. 17–21, 2016, [Online]. Available: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1030>
- [14]. S. Tandililing, A. Mukaddas, and I. Faustine, "Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah I Lagaligo Kabupaten Luwu Timur Periode Januari-Desember Tahun 2014," *Galen. J. Pharm.*, vol. 3, no. 1, pp. 49–56, 2017.
- [15]. Depkes, "Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik DITJEN Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta," Buku, p. 73, 2006.
- [16]. W. J. Elliott and C. V. S. Ram, "Calcium channel blockers," *J. Clin. Hypertens.*, vol. 13, no. 9, pp. 687–689, 2011, doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x.
- [17]. J. Sonya.A.P, Bagus, "Gambaran Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di Instalasi Rawat Inap Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2016," *J. Med. Udayana*, vol. 8, no. 6, p. ISSN 2597-8012, 2019, [Online]. Available: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
- [18]. E. O. Paul A James, Suzanne Oparil, Barry L Carter, William C Cushman, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Joel Handler, Daniel T Lackland, Michael L LeFevre, Thomas D MacKenzie, Olugbenga Ogedegbe, Sidney C Smith Jr, Laura P Svetkey, Sandra J Taler, Raymond R Townsend, "Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)," *JAMA*, 2014.
- [19]. M. K. Pahlawan, Y. Astri, and I. Saleh, "Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Bagian Rawat Jalan RS Muhammadiyah Palembang Periode Juli 2011–Juni 2012," *Syifa' Med. J. Kedokt. dan Kesehat.*, vol. 4, no. 1, p. 22, 2013, doi: 10.32502/sm.v4i1.1415.
- [20]. A. E. N. RAMA SAMARA B., "PENGARUH PERBEDAAN FREKUENSI PEMBERIAN KAPTOPRIL Pengaruh Perbedaan Frekuensi Pemberian Kaptopril Terhadap Penurunan dan Target Tekanan Darah Kejadian Efek Samping dan Kualitas Hidup pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Bambanglipuro," Universitas Gadjah Mada, 2014.
- [21]. N. J. B. Brittany T Straka, Claudia E Ramirez, James B Byrd, Elizabeth Stone, Alencia Woodard-Grice, Hui Nian, Chang Yu, Aleena Banerji, "Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema," *J Allergy Clin Immunol*, vol. 140, no. 1, pp. 242–248, 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051.



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)