

EVALUASI KEJADIAN INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN RAWAT JALAN DI PUSKESMAS TANAH SAREAL

Siti Mariam^{1*}, Anisa Salsabilila Y.¹, Noneng Kurniasih²

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, Jalan Kumbang No. 23 Kota Bogor, Jawa Barat 16151.

²Puskesmas Tanah Sareal, Jalan R. M. Tirta Adhi Soerjo No. 3, Tanah Sareal, Kota Bogor.

*Korespondensi: sitimariam210467@gmail.com

ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu penyakit sistem kardiovaskular yang paling banyak ditemukan dibandingkan dengan penyakit sistem kardiovaskular lainnya. Pada hipertensi pengobatan jangka panjang, dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat dengan obat penyakit penyerta yang diderita pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kejadian interaksi obat antihipertensi di Puskesmas Tanah Sareal periode Januari–Desember 2021. Jenis penelitian ini merupakan deskriptif observasional, pengambilan data secara retrospektif terhadap data sekunder rekam medis sebanyak 290 pasien terdiri dari perempuan 192 (66,21%) pasien dan laki-laki 98 (33,79%) pasien yang dipilih secara *purposive sampling*. Hasil penelitian menunjukkan pasien paling banyak usia 56–65 tahun sebanyak 117 pasien (40,34%), Penyakit penyerta terbanyak Dispepsia 92 pasien (31,72%). Pasien mayoritas mendapatkan 2–4 obat sebanyak 272 pasien (93,79%). Obat antihipertensi yang paling banyak digunakan, yaitu amlodipin tunggal sebanyak 262 pasien (90,34%), obat penyakit penyerta paling banyak paracetamol 171 pasien (58,97%). Interaksi obat terjadi pada 49 (29,70%) pasien dari 165 pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat dari obat antihipertensi dengan obat-obat penyakit penyerta. Obat yang berinteraksi adalah amlodipine dengan obat NSAIDs. Interaksi amlodipin dengan ibuprofen sebanyak 16 kasus (27%), amlodipin dengan natrium diklofenak sebanyak 26 kasus (38%), dan amlodipin dengan asam mefenamat sebanyak 7 kasus (44%) dari interaksi yang berpotensi berdasarkan literatur. Kejadian interaksi ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik rata-rata 9,84 mm Hg dan tekanan darah diastolik rata-rata 5,92 mm Hg pada pasien.

Kata kunci: Antihipertensi, Kejadian Interaksi Obat, Rawat Jalan

ABSTRACT

Hypertension is one of the most common cardiovascular system diseases which is being founded compared to other cardiovascular system diseases. Long-term treatment of hypertension might increase the risk of drug interactions with drugs used by comorbid patients. This study aims to evaluate the incidence of antihypertensive drug interactions at the Tanah Sereal Health Center for the period January-December 2021. This type of research is an observational descriptive, retrospective data collection on patients' secondary medical record data for 290 patients consisted of 192 female (66.21%) and 98 male (33.79%) patients and it was selected by *purposive sampling*. The results showed that the most patients aged 56-65 years were 117 patients (40.34%). The most common comorbid disease was dyspepsia in 92 patients (31.72%). The majority of patients received 2-4 drugs as many as 272 patients (93.79%). The most widely used antihypertensive drug was single amlodipine in 262 patients (90.34%), while the most common comorbid drug was paracetamol in 171 patients (58.97%). Drug interactions occurred in 49 (29.70%) patients out of 165 patients who had the potential to experience drug interactions from antihypertensive drugs with co-morbid drugs. Drugs that interact are amlodipine with NSAIDs. Amlodipine interacted with ibuprofen in 16 cases (27%), amlodipine with diclofenac sodium in 26 cases (38%), and amlodipine with mefenamic acid in 7 cases (44%) from potential interactions based on the literature. Interaction events were shown by an increase in an average systolic blood pressure of 9.84 mm Hg and an average diastolic blood pressure of 5.92 mm Hg in patients.

Keywords: Antihypertensive, Drug Interaction Events, Outpatient.

1. PENDAHULUAN

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistolik diatas 140 mmHg dan tekanan diastolik diatas 90 mmHg [1]. Hipertensi merupakan salah satu penyakit sistem kardiovaskular yang paling banyak ditemukan dibandingkan dengan penyakit sistem kardiovaskular lainnya [2]. Hipertensi merupakan suatu keadaan meningkatnya tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 140 mmHg dan diastolik lebih dari sama dengan 90 mmHg setelah dua kali pengukuran terpisah.

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2015, diperkirakan 1,13 miliar orang di seluruh dunia menderita hipertensi. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menyatakan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia ≥ 18 tahun sebesar 34,1%, tertinggi berada di Kalimantan Selatan (44,1%) dan diikuti oleh Jawa Barat sebesar (39,6%) [3].

Pasien hipertensi umumnya menderita penyakit penyerta maupun komplikasi sehingga membutuhkan beberapa macam obat dalam pelaksanaan terapinya [4]. Penggunaan obat yang lebih dari 3 jenis obat perpasien akan meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat [5].

Interaksi obat adalah modifikasi kualitatif atau kuantitatif dari efek obat dengan pemberian obat yang berbeda secara berturut-turut. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan efek terapeutik dan keamanan salah satu atau kedua obat. Interaksi obat dapat disebabkan oleh farmakokinetik atau farmakodinamik [6].

Penelitian yang dilakukan oleh Subramanian *et al.* (2018) tentang studi interaksi obat pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Pendidikan Perawatan Tersier di India, menunjukkan hasil dari 125 pasien terdapat 123 mengalami interaksi obat [7]. Hasil penelitian Indriyani & Okatviani (2020) tentang kajian interaksi obat antihipertensi pada pasien rawat inap disalah satu rumah sakit di Bogor, menunjukkan hasil dari 74 pasien terdapat 49 pasien (66,2%) mengalami interaksi obat dengan jumlah 169 kasus interaksi [8].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa angka kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi masih tergolong tinggi. Pengetahuan mengenai interaksi obat dapat memberikan kerangka untuk *menopause* akan mengalami penurunan hormon estrogen yang dapat menurunkan kadar HDL.

mencegah terjadinya interaksi obat. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi kejadian interaksi obat antihipertensi dengan harapan dapat berguna bagi pelayanan kesehatan, khususnya dalam pemantauan interaksi obat pada pasien hipertensi di Puskesmas Tanah Sareal.

2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini merupakan observasional dengan pendekatan deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data sekunder rekam medis pasien periode Januari–Desember 2021, yang dipilih secara *purposive sampling*. Kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu pasien rawat jalan yang menderita hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta yang berusia ≥ 26 tahun, pasien yang mendapat ≥ 2 macam obat, dan telah melakukan pengobatan minimal 2 kali berturut-turut. Kriteria eksklusi, yaitu data rekam medis yang tidak lengkap dan pasien yang dirujuk ke rumah sakit.

Penelusuran potensi interaksi obat dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Drug Interaction Checker (Drugs.com)* dan buku teks *Stockley's Drug Interaction 9th edition*. Kejadian interaksi obat dievaluasi berdasarkan literatur dari obat yang berpotensi mengalami interaksi dengan hasil pemeriksaan tekanan darah pada rekam medis pasien. Data hasil evaluasi, dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan *Microsoft Excel 2013*. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Profil Pasien Berdasarkan Jenis kelamin

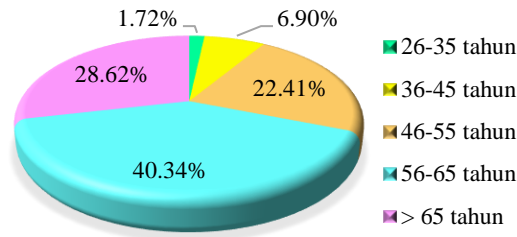
Hasil penelitian diperoleh dari 290 pasien hipertensi di Puskesmas Tanah Sareal periode Januari–Desember 2021, pasien paling banyak berjenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 192 pasien (66%) sedangkan laki-laki sebanyak 98 pasien (34%) Perempuan lebih berisiko menderita hipertensi daripada laki-laki setelah menginjak usia 50 tahun, karena pada usia ini umumnya perempuan sudah mengalami *menopause*.

Perempuan yang mengalami Penurunan hormon estrogen berjalan seiring dengan meningkatnya usia dan umumnya mulai terjadi pada wanita usia 45–55 tahun [9].

Menurunnya kadar HDL ini, dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah.

Gambaran Profil Pasien Berdasarkan Usia

Persentase profil pasien hipertensi berdasarkan usia dapat dilihat pada gambar 1



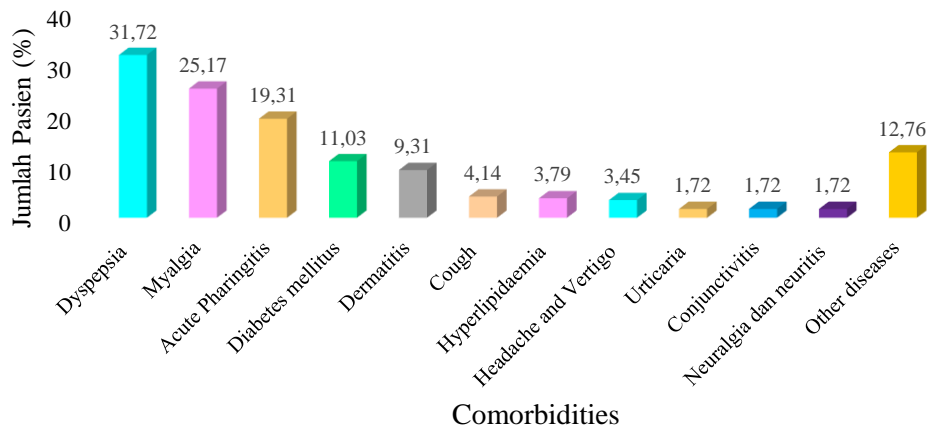
Gambar 1. Presentase Pasien Berdasarkan Usia

Pada gambar 1, menunjukkan bahwa kelompok usia yang paling banyak mengalami hipertensi adalah masa lansia awal 56–65 tahun, yaitu sebanyak 117 pasien (40%). Sebagian besar lansia berisiko terkena hipertensi karena terjadi kemunduran fungsi kerja tubuh, salah satunya adalah kemunduran fungsi kerja pembuluh darah. Pernyataan tersebut sesuai dengan teori

yang dikemukakan oleh Kosasih & Hassan (2013), yaitu semakin tua usia, pembuluh darah akan berkurang elastisitasnya. sehingga pembuluh darah cenderung kaku dan menyempit, akibatnya tekanan darah akan meningkat [10]. Usia ≥ 55 tahun memiliki risiko sebesar 90% untuk menderita hipertensi seumur hidup [11].

Gambaran Penyakit Penyerta

Dari 290 pasien yang diteliti, ditemukan 34 penyakit penyerta yang diderita oleh pasien hipertensi. Berikut adalah 11 penyakit penyerta terbanyak yang ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Gambaran Penyakit Penyerta Pada Pasien Hipertensi

Gambar 2 menunjukkan bahwa penyakit penyerta yang paling banyak diderita oleh pasien hipertensi adalah dispepsia, yaitu sebanyak 92 (31,72%) pasien. Dispepsi merupakan kumpulan gejala dari saluran pencernaan bagian atas yang meliputi rasa nyeri atau rasa tidak nyaman pada area gastro-duodenum (epigastrium/ulu hati), penuh, rasa terbakar, mual dan muntah dan rasa kenyang [12].

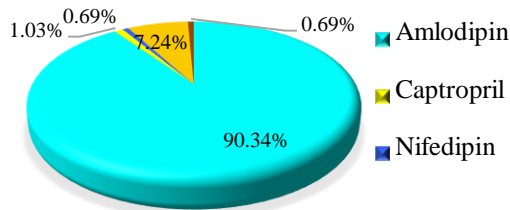
Hasil yang diperoleh sejalan dengan hasil penelitian Tiurliana (2015), penyakit penyerta yang paling banyak diderita oleh pasien hipertensi rawat inap adalah dispepsia (37,5%). Hal ini disebabkan oleh keadaan *stress* pada pasien. *Stress* adalah kondisi ketegangan yang mempengaruhi emosional, proses berpikir dan kondisi seseorang. *Stress* dapat menyebabkan produksi asam lambung meningkat dan mengiritasi mukosa lambung.

Gambaran Penggunaan Obat

Jumlah obat yang diresepkan pada pasien umumnya 2-4 obat yang diberikan kepada 272 (93,79%) pasien dan sebanyak 18 (6,21%) pasien mendapat ≥ 5 obat. Pemberian obat pada pasien dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti penyesuaian obat dengan kebutuhan individu, pertimbangan manfaat dan risiko, penyesuaian

dosis, penggunaan obat yang teruji secara klinis, serta pemilihan cara pemberian obat yang paling aman [13]. Oleh karena itu, meskipun pasien mempunyai kesamaan jumlah obat dan penyakit penyerta, pasien dapat menerima terapi yang berbeda karena kondisi individu pasien menjadi pertimbangan dalam hal pemilihan obat.

Gambaran obat antihipertensi yang digunakan pasien rawat jalan di Puskesmas Tanah Sareal periode Januari – Desember 2021 pada gambar 3 di bawah :



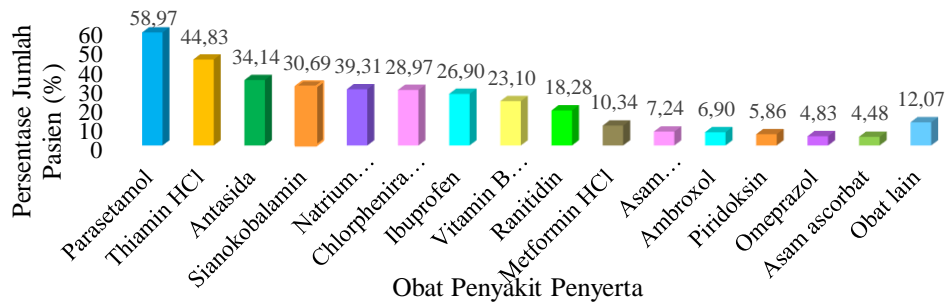
Gambar 3. Presentase Obat Hiperetensi yang Digunakan Pasien

Gambar 3 menunjukkan bahwa amlodipin merupakan obat yang paling banyak digunakan, yaitu sebanyak 284 (90,34%) pasien yang menderita hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta. Penggunaan amlodipine tunggal ini sesuai dengan JNC VIII yang merekomendasikan CCBs untuk terapi hipertensi [14].

Amlodipine bekerja dengan menghambat masuknya kalsium kedalam sel otot polos. Amlodipine bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel otot polos dan pembuluh darah dan sel-sel miokard, hal ini menyebabkan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Dosis amlodipine sebagai obat antihipertensi adalah sebesar 5 mg/hari dengan dosis maksimum sebesar 10 mg/hari. Edema

perifer merupakan efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan amlodipine. Amlodipine dapat digunakan dan direkomendasikan sebagai terapi inisiasi dan pemeliharaan pengobatan antihipertensi baik monoterapi maupun kombinasi dengan obat lain [15]. Amlodipin dapat ditoleransi dengan baik dan aman digunakan sebagai terapi tunggal atau sebagai kombinasi dengan obat antihipertensi lain [16]. Selain itu, amlodipin memiliki waktu paruh terpanjang, yaitu 30 hingga 50 jam sehingga dapat diminum sekali sehari [17].

Berdasarkan jumlah data yang diperoleh, didapatkan sebanyak 28 jenis obat penyakit penyerta yang digunakan dalam peresepan. Berikut adalah 15 jenis obat terbanyak, yang dapat dilihat pada gambar 4 di bawah ini



Gambar 4. Presentase Obat Penyakit Penyerta yang Digunakan Pasien

Pada gambar 4, dapat dilihat bahwa obat selain antihipertensi yang paling banyak diresepkan adalah paracetamol, yaitu sebanyak 171 (58,97) pasien. Paracetamol diresepkan karena adanya keluhan nyeri akibat penyakit hipertensi yang diderita. Penelitian yang dilakukan oleh Setyorini & Setyaningrum (2020) menyatakan bahwa mayoritas pasien hipertensi mengeluhkan merasakan rasa nyeri disertai dengan tengkuk yang kaku, tulang-

Obat-Obat Yang Berpotensi Terjadi Interaksi

Secara teoretis dengan penelusuran literatur, penggunaan obat antihipertensi dan obat untuk mengatasi penyakit penyerta, diketahui bahwa dari 290 pasien, terdapat

tulang sakit, dansering kesemutan [18].

Menurut Novitasari & Wirakhmi (2018), gejala nyeri sering dikeluhkan pada penderita hipertensi khususnya nyeri di daerah kepala. Paracetamol merupakan terapi lini pertama bagi penanganan demam serta nyeri sebagai antipiretik-analgesik [19]. Paracetamol berguna untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang, seperti nyeri kepala [20].

potensi interaksi obat sebanyak 165 (56,89%) kasus, yang paling banyak berpotensi mengalami interaksi, yaitu amlodipin dengan natrium diklofenak.

Tabel 1 menunjukkan obat-obat yang berpotensi mengalami interaksi berdasarkan mekanisme dan level keparahan interaksi.

Tabel 1. Obat-obat yang berpotensi terjadi interaksi [4]

Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Pola Mekanisme Interaksi	Level Keparahan	Jumlah Kasus	(%)
Amlodipin + Natrium diklofenak	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	68	41,21
Amlodipin + Ibuprofen	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	59	35,76
Amlodipin + Asam mefenamat	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	16	9,70
Amlodipin + Kaptopril	Kombinasi dapat meningkatkan efek hipotensi	Farmakodinamik	Minor	13	7,88
Kaptopril + Ibuprofen	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	2	1,21
Kaptopril + Natrium diklofenak	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	2	1,21
Nifedipin + Natrium diklofenak	Kombinasi dapat meningkatkan tekanan darah	Farmakodinamik	Moderat	2	1,21
Nifedipin + Ranitidin	Ranitidin meningkatkan kadar nifedipin	Farmakokinetik	Minor	2	1,21
Amlodipin + Simvastatin	Amlodipin dapat meningkatkan kadar simvastatin	Farmakokinetik	Mayor	1	0,61
Total				165	100

Berdasarkan tabel 1, dapat dilihat bahwa potensi interaksi obat berdasarkan pola mekanisme interaksi yang paling dominan adalah fase farmakodinamik sebanyak 149 kasus (dari 165 kasus, 3 kasus potensi interaksi secara farmakokinetika). Interaksi pada fase farmakodinamik terjadi ketika obat lain mempengaruhi sistem reseptor atau tempat kerja suatu obat, sehingga dapat menyebabkan kerja suatu obat menjadi tidak efektif [4]. Adapun potensi interaksi obat ditinjau dari level keparahan interaksinya, sebagian besar adalah level keparahan moderat sebanyak 149 kasus (dari 165 kasus, potensi interaksi, 1 level keparahan mayor dan 15 minor). Secara teoretis, level keparahan moderat dapat menurunkan status klinis pasien sehingga perlu dipertimbangkan obat alternatif yang tidak berinteraksi satu sama lain [21]. Hasil penelitian ini ada kemiripan dengan penelitian (Akib, 2022) yang menyatakan kejadian interaksi obat antihipertensi yang paling banyak terjadi berdasarkan mekanismenya adalah secara farmakodinamik yaitu sebesar 79 kejadian (93%) dan berdasarkan tingkat keparahannya adalah tingkat moderat yaitu sebanyak 61 kejadian (72%), dengan efek interaksi terjadi peningkatan tekanan darah sistolik antara 5-49 mm Hg [22].

Pada tabel 1, pasien yang menerima obat antihipertensi dan berpotensi berinteraksi, dievaluasi kejadian interaksi obatnya yang dapat

dilihat dari data rekam medis pasien meliputi hasil pemeriksaan tekanan darah serta keluhan berupa reaksi obat yang tidak diharapkan sebagai akibat dari adanya interaksi obat.

Kejadian Interaksi obat

Dari 165 kasus yang berpotensi terjadi interaksi obat, sebanyak 49 kasus (pada tabel 2) mengalami kejadian interaksi. Interaksi obat terjadi pada 29,70% pasien dari 165 pasien yang berpotensi mengalami interaksi dari obat antihipertensi maupun obat-obat penyakit penyerta. Kejadian interaksi diidentifikasi berdasarkan hasil evaluasi perubahan tekanan darah pasien yang diukur pada bulan berikutnya setelah mengkonsumsi obat. Terjadinya interaksi pada pasien ditunjukkan dengan peningkatan tekanan darah, sistolik dengan rata-rata kenaikan tekanan darah 9,84 mm Hg dan rata-rata kenaikan tekanan darah diastolik 5,92 mm Hg.

Hasil evaluasi kejadian interaksi obat dari data rekam medis pasien terjadi interaksi antara amlodipine dengan ibuprofen, amlodipine dengan natrium diklofenak dan amlodipine dengan asam mefenamat, dengan persentase kejadian interaksi terhadap potensinya, disertai dengan pola mekanisme interaksi dan level keparahan yang dapat dilihat pada tabel 2 di bawah

Tabel 2. Kejadian Interaksi Obat [4]

Obat Yang Ber-interaksi	Jumlah Kasus		% Kejadian Interaksi	Pola Mekanisme Interaksi	Level Keparahan
	Berpotensi Terjadi Interaksi	Terjadi Interaksi			
Amlodipin +Ibuprofen	59	16	27%	Farmakodinamik	Moderat
Amlodipin + Natrium diklofenak	68	26	38%	Farmakodinamik	Moderat
Amlodipin + Asam mefenamat	16	7	44%	Farmakodinamik	Moderat
Total		49			

Obat-obat yang berinteraksi dengan amlodipin adalah golongan *Non steroidial Anti-inflammatory Drugs* atau NSAIDs, yaitu natrium diklofenak, ibuprofen, dan asam mefenamat, dengan efek yang terjadi penghambatan efek obat amlodipin. NSAID melemahkan efek dari amlodipin, disebabkan karena NSAID

menghambat vasodilator dan prostaglandin natriuretik di ginjal dan atau penurunan sintesis prostaglandin di pembuluh darah atau endotel yang menyebabkan retensi garam dan vasokonstriksi pembuluh darah. Manajemen yang dapat dilakukan pada pasien yang mengkonsumsi kombinasi obat ini adalah

dengan pemantauan atau kontrol tekanan darah untuk mengantisipasi kejadian interaksi, dapat dialihkan ke terapi yang lebih aman, seperti pemilihan analgetik dengan menggunakan paracetamol. *Evidence Based Medicine* merekomendasikan paracetamol sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal [23]. Paracetamol mempunyai efek analgesik sentral yang dapat menghambat produksi prostaglandin dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase yang hampir setara dengan NSAID [24]. Menurut Bacic-Vrca *et al.* (2010), mengganti NSAIDs dengan paracetamol dapat mencegah terjadinya hipertensi arteri serta reaksi merugikan lain akibat terapi dengan NSAIDs [25].

Perubahan efek suatu obat akibat dari interaksi obat, berbeda-beda pada tiap individu.

4. SIMPULAN

Penelitian dilakukan pada 290 pasien hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta.

- a. Terdapat potensi interaksi obat sebanyak 165 kasus. Mekanisme interaksi yang paling dominan adalah fase farmakodinamik sebanyak 162 kasus dan sebagian besar adalah level keparahan moderat sebanyak 149 kasus.
- b. Kejadian interaksi obat pada pasien:
 - 1) Amlodipin dengan ibuprofen sebanyak 16 kasus (27%).
 - 2) Amlodipin dengan natrium diklofenak sebanyak 26 kasus (38%).

secara berkala [22].

Hal tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti metabolisme obat, kadar obat dalam darah, durasi terapi, dosis, rute pemberian obat, serta karakteristik pasien seperti genetik, jenis kelamin, umur, dan kondisi individu pasien. Beberapa alternatif dalam penatalaksanaan interaksi obat, yaitu menyesuaikan dosis, menghindari kombinasi obat dengan mengganti obat lain yang tidak menimbulkan interaksi, melakukan pemantauan pada pasien atau melanjutkan terapi pengobatan seperti sebelumnya, apabila kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal atau apabila interaksi tersebut tidak memiliki makna secara klinis [26].

- 3) Amlodipin dengan asam mefenamat sebanyak 7 kasus (44%).

- c. Interaksi obat terjadi pada pasien yang menggunakan obat NSAIDs (ibuprofen, Natrium diklofenak dan asam mefenamat) dengan amlodipine sebanyak 49 pasien (29,70%) dari 165 pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat. Kejadian interaksi ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik rata-rata 9,84 mm Hg dan tekanan darah diastolic rata-rata 5,92 mm Hg.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Brunner & Suddarth. (2015). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah* Edisi 12 volume 1. Jakarta : EGC.
- [2] Triyanto, E. (2014). *Pelayanan Keperawatan Bagi Penderita Hipertensi Secara Terpadu*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- [3] [Kemenkes RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI.
- [4] Baxter, K. & Preston, C. L. (Ed.). (2010). *Stokley's Drug (8th editon)*. London: Pharmaceutical Press.
- [5] Lola Azyenela, Mimi Aria, Lana Aristya, 2022, Studi interaksi obat pada pasien balita dengan pneumonia di RSUP Dr. M. Djamil Padang, *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy)* Special Edition 2022, 128-135 ISSN: 1693-8666 available at <http://journal.uui.ac.id/index.php/JIF> 128
- [6] Osterhoudt, K. C. & Penning, J. C. (2011). *Drug Toxicity and Poisoning. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutic*.
- [7] Subramanian, A., Adhimoalam, M., & Kannan, S. (2018). Study of drug–drug interactio among they hypertensive patiens in a tertiary care teaching hospital . *Perspectives in clinical researche* , https://doi.org/10.4103/picr.PICR_145_1
- [8] Indriani, L. & Oktaviani, E. (2020). Kajian Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit di Bogor, Indonesia. *Majalah Farmasetika*, 212–219.

- [9] <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0.25884>.
- [10] Riyadina, W. (2019). *Hipertensi pada Wanita Menopause*. Jakarta: LIPI Press.
- [11] Kosasih & Hassan, I. (2013). *Patofisiologi Klinik*. Jakarta: Binarupa Aksara Publisher.
- [12] DiPiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., & Posey L. (2008). *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach (7th edition)*. New York: McGraw-Hill Companies.
- [13] Lee, S.-W., Lien, H.-C., Lee, T.-Y., Yang, S.-S., Yeh, H.-Z., & Chang, C.-S. (2014). Etiologies of Dyspepsia among a Chinese Population: One Hospital-Based Study. *Open Journal of Gastroenterology*, 04(06), 249–254. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2014.46037>
- [14] Junaidi, I. (2012). *Pedoman Praktis Obat Indonesia (O.I.)*. Jakarta: Bhuana Ilmu Populer.
- [15] Bell, K., Twiggs, J., & Olin, B. R. (2015). Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations. *Alabama Pharmacy Association*, 1–8.
- [16] Widiyastuti R, Puspitasari CE, Dewi NMAR. (2018), Profil Penggunaan Antihipertensi pada di Instalasi Rawat Jalan RSUD Provinsi NTB *Journal Archives Pharmacia*. 2021;3(1):1-8.
- [17] Tiwaskar, M., Langote, A., Kashyap, R., & Toppo, A. (2018). Amlodipine in the Era of New Generation Calcium Channel Blockers. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 66(3), 64–69.
- [18] Bulsara, K. G. & Cassagnol, M. (2021). *Amlodipine*. Treasure Island StatPearls Publishing LLC.
- [19] Setyorini, A., & Setyaningrum, N. (2020). Illness Representation pada Pasien dengan Hipertensi. *Jurnal Kesehatan Al-Irsyad*, 13(1), 33-42.
- [20] Novitasari, D. & Wirakhmi, I. N. (2018). Penurunan Nyeri Kepala Pada Lansia Dengan Hipertensi Menggunakan Relaksasi Autogenik Di Kelurahan Mersi Purwokerto. *Jurnal Media Ilmu Kesehatan*.
- [21] Katzung, B. G. (2011). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Salemba Medika.
- [22] Tatro, D. S. (2009). *Drug Interaction Facts*. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health.
- [23] Akib, M Yuswar, Egida Rachmadani, Eka Kartika Untari, (2022), Identifikasi Dampak Interaksi Obat Antihipertensi terhadap Tekanan Darah pada pasien Hipertensi Geriatri Hipertensi yang Dirawat Inap di RSUD Dr. Soedarso Pontianak, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 163-172.
- [24] Hiatt, J., Brunson, J., Reed, A. (2016). Is Chronic NSAID Use Safe in Patients Who Have Baseline CVD?. *Evidence- Based Practice*, 19(12).
- [25] Syarif, A., Gayatri A., Estuningtyas, A., Setiawati, A., et al. (2012). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- [26] Bacic-Vrca, V., Marusic, S., Erdeljic, V., Falamic, S., Gojo-Tomic, N., & Rahelic, D. (2010). The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharmacy world & science: PWS*, 32(6), 815–821.
- [27] Fradgley, S. (2003). *Interaksi obat, dalam Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta: PT Elex Media Komputino.