

Evaluasi rasionalitas dan efek samping obat antihipertensi di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni tahun 2019

Ricci Alnadia^{1,*}, Nera Umilia Purwanti¹, Ressi Susanti¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat, Indonesia

*Korespondensi: riccialnadia@student.untan.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg. Seiring meningkatnya penyakit hipertensi, pemilihan obat harus rasional. Hal ini merupakan aspek penting dalam mencapai kualitas kesehatan. Pemberian obat yang tidak rasional akan menimbulkan efek samping. Efek samping obat merupakan reaksi yang terjadi pada suatu obat yang merugikan pada dosis yang biasanya digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas dan efek samping yang muncul pada pasien yang menggunakan obat antihipertensi serta persentase kejadian obat antihipertensi di Puskesmas Singkawang Utara II. **Metode:** Penelitian dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik dan wawancara yang memuat nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, diagnosis, tekanan darah, nama obat dan frekuensi pemberian obat di Puskesmas Singkawang Utara II dan sampel yang dianalisis adalah 73 rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. **Hasil:** Berdasarkan jenis kelamin tertinggi pada perempuan sebesar 78,09% dengan rentang usia 56-65 tahun. Penggunaan obat antihipertensi yaitu amlodipin sebesar 84,93% dan captopril sebesar 15,07% dan penggunaan obat non hipertensi yaitu NSAIDs sebesar 28,77%, analgesik sebesar 23,28%, vitamin 17,81%, dan PPI sebesar 17,81%. Rasionalitas dari 73 sampel didapatkan tepat indikasi 100%, tepat pasien 100%, tepat dosis 95,90%, tepat obat 86,30% dan efek samping obat antihipertensi captopril sebesar 4,11% dan amlodipin sebesar 8,22%. **Kesimpulan:** Evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi yang rasional di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 berdasarkan pedoman JNC 7 pengobatan yang memenuhi keempat kriteria penggunaan obat rasional adalah sebesar 95,55% dan potensi efek samping obat yang sering muncul yaitu captopril (batuk kering) dan amlodipin (sakit kepala).

Kata kunci: efek samping obat, hipertensi, tepat dosis, tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien

Evaluation of rationality and side effects of antihypertensive drugs at North Singkawang II Public Health Center for the period of January-June 2019

Abstract

Background: Hypertension is an elevated systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and diastolic ≥ 90 mmHg. As hypertension disease increase, drug selection must be rational. This is an important aspect in achieving health quality. Irrational drug administration will cause side effects. Drug side effects are reactions that happen to an adverse drug at doses that are usually used. This study aimed to determine the rationality and side effects that appear in patients who use antihypertensive drugs and the percentage of incidence of antihypertensive drugs at Puskesmas Singkawang Utara II. **Methods:** The study was conducted retrospectively using medical record data and interviews containing medical record numbers, age, gender, diagnosis, blood pressure, drug names and frequency of drug administration at the Singkawang Utara II Public Health Center and the samples analyzed were 73 patient medical records that met inclusion criteria. **Results:** Based on gender, the highest in women was 78.09% with an age range of 56-65 years. The use of antihypertensive drugs, namely amlodipine of 84.93% and captopril of 15.07% and the use of non-hypertensive drugs, namely NSAIDs of 28.77%, analgesics of 23.28%, vitamins 17.81%, and PPIs of 17.81%. The rationality of 73 samples obtained 100% accurate indication, 100% correct patient, 95.90% correct dose, 86.30% correct drug and the side effect of captopril antihypertensive drug was 4.11% and amlodipine was 8.22%. **Conclusions:** Evaluation of the rationality of the rational use of antihypertensive drugs at the North Singkawang Health Center for the period January-June 2019 based on the JNC 7 guidelines for treatment that meets the four criteria for rational drug use is 95.55% and the potential for

drug side effects that often arise is captopril (dry cough) and amlodipine (headache).

Keywords: drug side effects, hypertension, precise dosage, precise indication, precise drug, right patient

Pendahuluan

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah meningkatnya tekanan darah sistolik >140 mmHg dan diastolik >90 mmHg.¹ Data *World health organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan 1,13 Miliar orang di dunia terdiagnosis hipertensi.² Berdasarkan Riskesdas 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia pada penduduk usia 18 tahun keatas meningkat dari 25,8% menjadi 34,1%.³ Hasil Riset Kesehatan Dasar 2018 menunjukkan prevalensi tekanan darah tinggi di Kalimantan Barat sebesar 36,9% dan prevalensi hipertensi di Kota Pontianak sebesar 32,82%.^{4,5} Pemberian obat antihipertensi yang rasional diberikan agar mencapai kualitas hidup yang lebih baik.⁶ Efek samping obat adalah efek yang dapat merugikan dan tidak diinginkan yang terjadi pada manusia untuk pencegahan, diagnosis atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.⁷ Hasil penelitian pada jurnal Evaluasi Rasional Penggunaan Obat Antihipertensi di Puskesmas Siantan Hilir Kota Pontianak Tahun 2015 mendorong peneliti untuk melakukan evaluasi rasionalitas dan efek samping obat antihipertensi di Puskesmas Singkawang Utara II karena penyakit hipertensi menjadi penyakit nomor satu terbanyak di Puskesmas Singkawang Utara II.

Metode

Alat dan bahan

Alat pada penelitian ini adalah *Microsoft Excel* dan formulir pengumpulan data pasien serta kuesioner algoritma naranjo. Bahan pada penelitian ini yang digunakan adalah data rekam medik pasien hipertensi yang memuat nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, tekanan darah, nama obat dan frekuensi pemberian obat di Puskesmas Singkawang Utara II.

Metode

Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik dan wawancara yang memuat nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, diagnosis, tekanan darah, nama obat dan frekuensi pemberian obat di Puskesmas Singkawang

Utara II. Kriteria inklusi yaitu Diagnosis utama penyakit hipertensi, usia pasien ≥ 25 -65 tahun, pasien hipertensi dengan kode ICD-10 adalah I10 dan bersedia menjadi responden.

Hasil

Data karakteristik pasien

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Karakteristik Pasien	N=73	
	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	57	78,09
Laki Laki	16	21,91
Umur		
26-35	1	1,37
36-45	12	16,44
46-55	29	39,73
56-65	31	42,46

Pola penggunaan obat

Obat antihipertensi

Berdasarkan penelitian yang telah di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 dari 73 sampel obat antihipertensi yang digunakan adalah amlodipin sebesar 84,93% dan captopril sebesar 15,07%.

Obat non hipertensi

Tabel 2. Obat Non Hipertensi

Kelas Terapi	Jumlah	Persentase (%)
NSAIDs	21	28,77
Analgesik	17	23,28
Vitamin	13	17,81
PPI	13	17,81
Total	64	87,67

Evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi

Tepat indikasi

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 dari 73 pasien hipertensi didapatkan ketepatan dalam pemilihan obat antihipertensi berdasarkan tepat indikasinya yaitu 100% tepat indikasi.

Identifikasi senyawa dengan metode Kromatografi Lapis Tipis

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Singkawang Utara II periode

Januari-Juni 2019 dari 73 pasien hipertensi didapatkan ketepatan dalam pemilihan obat antihipertensi berdasarkan tepat indikasinya yaitu 100% tepat indikasi.

Tepat dosis

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 dari 73 rekam medis sebanyak 3 pasien (8,22%) tidak tepat dosis dan 70 pasien

(91,78%) tepat dosis.

Tepat obat

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 terdapat 63 pasien (86,30%) obat hipertensi yang digunakan telah sesuai standar literatur yang digunakan yaitu JNC 7 dan terdapat 10 pasien (13,70%) pemberian obat antihipertensi tidak sesuai dengan standar JNC 7.

Efek Samping Obat

Tabel 3. Distribusi frekuensi hasil kejadian efek samping obat

Terapi Obat	Efek Samping	Kriteria	Skor	N= 73	
			Naranjo	Jumlah	Persentase (%)
Amlodipin	sakit kepala	Ragu-ragu	0	5	6,85
		Cukup mungkin	1-4	45	61,64
		Mungkin	5-8	6	8,22
		Sangat mungkin	+9	6	8,22
Captopril	Batuk kering	Ragu-ragu	0	2	2,74
		Cukup mungkin	1-4	3	4,11
		Mungkin	5-8	3	4,11
		Sangat mungkin	+9	3	4,11

Pembahasan

Data karakteristik pasien

Pasien hipertensi dengan jenis kelamin perempuan mendapatkan hasil lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Dari total jumlah sampel yang diambil sebanyak 73 pasien, terdapat 57 pasien (75,32%) berjenis kelamin perempuan dan 16 pasien (24,68%) berjenis kelamin laki-laki. Faktor risiko pada tekanan darah tinggi yang tidak dapat diubah yaitu jenis kelamin.. Penelitian yang telah dilakukan sama dengan Eka (2015) di Puskesmas Siantan Hilir, yaitu pasien hipertensi berjenis kelamin perempuan 66 pasien (71,74%) dan pasien hipertensi berjenis kelamin laki-laki 26 pasien (28,26%).⁸ Jenis kelamin berkaitan erat dengan terjadinya hipertensi dimana pada perempuan lebih tinggi karena adanya hubungan faktor hormonal yang lebih besar.⁹ Risiko kejadian hipertensi pada perempuan *premenopause* lebih rendah dibandingkan laki-laki dengan usia sama tetapi keuntungan ini pelan-pelan akan hilang pada perempuan setelah menopause. Penyakit hipertensi dapat meningkat dikarenakan perubahan hormonal setelah *menopause*. Hasil penelitian tentang pengaruh *menopause* terhadap tekanan darah menunjukkan bahwa pada perempuan *postmenopause* tekanan sistolik lebih tinggi 4-5 mmHg dari wanita *premenopause*.¹⁰

Usia responden tertinggi pada penyakit hipertensi berdasarkan karakteristik usia pada rentang 56-65 tahun sebanyak 31 pasien (42,46%). Hal ini sejalan dengan penelitian Heriziana (2017) mengenai faktor risiko kejadian penyakit hipertensi bahwa pasien hipertensi terbanyak yaitu pada pasien dengan usia ≥ 56 tahun dengan jumlah 54 orang (60%) dan 36 pasien (40%) dengan usia < 56 tahun.¹¹ Penelitian yang telah dilakukan sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Mifbakhuddin (2015) dimana semakin bertambahnya usia seseorang maka risiko sangatlah besar untuk terkena tekanan darah tinggi, hal ini terjadi karena pada usia tua, arteri besar kehilangan kelenturan dan menjadi kaku sehingga darah dipaksa untuk melalui pembuluh darah yang sempit daripada biasanya dan mengakibatkan naiknya tekanan darah. Hipertensi banyak terjadi pada usia dewasa tengah yaitu diatas 40 tahun.¹²

Pola penggunaan obat

Obat antihipertensi

Obat terapi hipertensi yang digunakan terdiri dari delapan golongan dan setiap golongan mempunyai perbedaan baik secara sifat farmakologi maupun farmakodinamikanya. Obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan di Puskesmas Singkawang Utara II yaitu golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) dan *Calcium Channel Blocker* (CCB). Pemberian obat tekanan darah tinggi di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni

2019 paling banyak menggunakan obat golongan CCB yaitu amlodipin yaitu sebanyak 62 pasien (84,84%). Amlodipin memberikan efek farmakologis sebagai agen antihipertensi dengan mekanisme kerja *Calcium Channel Bloker* (CCB).¹³ Cara kerja Amlodipin dengan menghambat ion kalsium masuk ke dalam vaskularisasi otot polos dan otot jantung sehingga mampu menurunkan tekanan darah.¹⁴

Obat non hipertensi

Secara umum obat non hipertensi yang digunakan terdiri dari 4 jenis kelas terapi yang berbeda baik secara sifat farmakologinya maupun farmakodinamikanya. Berdasarkan tabel 16 obat non hipertensi yang sering diresepkan di Puskesmas Singkawang Utara II meliputi golongan kelas terapi NSAIDs sebanyak 21 pasien (28,77). Hasil ini sama dengan Penelitian yang dilakukan oleh Saidah (2018) Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien diabetes melitus tipe 2 komorbiditas hipertensi periode 2016-2017 didapat obat non hipertensi (NSAIDs) paling banyak digunakan yaitu sebesar 37 pasien (23%).⁽¹⁵⁾ Cara kerja NSAIDs yaitu dengan menghambat enzim cyclooxygenase-1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE2) dan prostasiklin (PGI2) yang merupakan mediator inflamasi yang dapat mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi.¹⁶

Evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi

Tepat indikasi merupakan pemberian obat yang tepat dengan gejala yang dirasakan oleh pasien dan diagnosa yang telah diberikan dan manfaat terapinya terbukti.¹⁷ Berdasarkan pedoman JNC 7, pemakaian obat antihipertensi apabila diukur berdasarkan tekanan darah dapat dilihat pada algoritma terapi hipertensi yaitu jika tekanan darah sistolik 140-159 mmHg atau tekanan darah diastolik 90-99 mmHg perlu diberikan antihipertensi monoterapi, jika tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 100 mmHg maka diberikan kombinasi obat.

Evaluasi tepat indikasi dengan melihat perlu atau tidaknya pasien diberikan obat antihipertensi berdasarkan tekanan darah. Menurut penelitian yang telah dilakukan di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 dari 73 pasien hipertensi didapatkan ketepatan dalam pemilihan obat antihipertensi berdasarkan tepat indikasinya yaitu 100% tepat indikasi. Pemberian obat antihipertensi dapat dikategorikan tepat indikasi karena ACE

Inhibitor dan CCB diberikan pada pasien yang didiagnosis hipertensi *stage 1* dan *stage 2*, hasil tepat indikasi pada penelitian ini 100%. Penelitian yang telah dilakukan sama dengan Salwa (2013) mengenai evaluasi penggunaan obat antihipertensi di instalasi rawat inap RS Dr.Moewardi pada tahun 2010 menghasilkan tepat indikasi 100%.¹⁸

Tepat pasien

Evaluasi tepat pasien yang telah dilakukan dalam penelitian ini dengan melihat kontraindikasi berdasar pada kondisi subjek yang dilihat dari penyakit komorbid yang dialami pasien maupun riwayat alergi yang terdapat pada rekam medis. Dalam penelitian ini penggunaan obat antihipertensi adalah 100% tepat pasien, dimana semua pasien tekanan darah tinggi yang menerima obat di Puskesmas Singkawang Utara II sudah tepat dengan keadaan tubuh dan fisik pasien berdasarkan informasi pada rekam medis. Penelitian yang telah dilakukan sama dengan Khotimah (2016) tentang evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi primer usia ≤ 45 tahun di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Depok didapatkan tepat pasien 100%.¹⁹

Tepat dosis

Tepat dosis dilihat dari penggunaan dosis obat antihipertensi pada rentang dosis yang telah ditentukan, dilihat dari dosis pemberian per hari yang didasari oleh kondisi khusus pasien. Tepat dosis dikatakan jika obat antihipertensi yang diberikan pada rentang dosis maksimum dan dosis perhari. Berdasarkan data yang diperoleh dari 73 rekam medis sebanyak 3 pasien (8,22%) tidak tepat dosis dan 70 pasien (91,78%) tepat dosis. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan Tyashapsari (2012) tentang penggunaan obat pada pasien hipertensi di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang didapatkan tepat dosis 95%.²⁰ Dalam penelitian ini diketahui masih terdapat tidak tepat dosis sebanyak 3 pasien (8,22%) diberikan obat antihipertensi yang tidak sesuai dengan dosis dan frekuensi pemakaiannya. Dosis lazim amlodipin menurut JNC 7 adalah 2,5-10 mg/hari, sedangkan menurut BNF dosis maksimal amlodipin adalah 10 mg/hari. Ketidaksesuaian atau ketidaktepatan dosis disebabkan oleh pemakaian atau pemberian frekuensi amlodipin yang berlebih dimana seharusnya pemberian amlodipin 10 mg /hari namun ditemukan pada rekam medis pemberian amlodipin sebesar 20 mg/hari. Hal ini

yang mendasari ketidaktepatan dosis pada penelitian ini.²¹

Tepat obat

Tepat obat adalah ketepatan penggunaan obat antihipertensi yang bisa ditimbang dari ketepatan kelas lini terapi, jenis dan kombinasi obat yang telah diberikan.²² Menentukan tepat obat pada penelitian ini adalah kesesuaian pemberian obat antihipertensi dan membandingkan dengan literatur yang ada pada JNC 7. Evaluasi tepat obat di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 terdapat 63 pasien (86,30%) obat hipertensi yang digunakan telah sesuai standar literatur yang digunakan yaitu JNC 7 dan terdapat 10 pasien (13,70%) pemberian obat antihipertensi tidak sesuai dengan standar JNC 7. Penelitian yang telah dilakukan sama dengan Dian (2019) tentang evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode tahun 2017 didapatkan hasil tepat obat sebesar 88,85%.²³

Tidak tepat obat dapat dikarenakan masih ada kesalahan dalam pemberian obat antihipertensi terdapat 10 pasien tekanan darah tinggi derajat 2 menerima terapi satu macam obat. Menurut literatur JNC 7 hipertensi derajat 2 yang memiliki karakteristik tekanan darah sistolik >160 mmHg atau tekanan darah diastolik >100 mmHg kurang efektif untuk menurunkan tekanan darah jika hanya diberikan satu macam obat sehingga perlu terapi kombinasi.²³

Efek samping obat

Berdasarkan pada tabel 8 diatas yang berisi Distribusi Frekuensi hasil kejadian efek samping pada pasien hipertensi di Puskesmas Singkawang Utara II berdasarkan algoritma naranjo. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan amlodipin merupakan obat yang paling banyak digunakan dalam terapi hipertensi didalam subyek penelitian. Kejadian efek samping sakit kepala pada penggunaan obat amlodipin dengan kriteria ragu-ragu sebanyak 5 pasien (6,85%) cukup mungkin 45 pasien (61,64%), mungkin 6 pasien (8,22) dan sangat mungkin 6 pasien (8,22%) . Jadi yang sangat mungkin dialami pasien akibat penggunaan obat antihipertensi amlodipin berdasarkan skor naranjo sebanyak 6 pasien (8,22%). Amlodipin bekerja dengan menghambat influx kalsium sepanjang membran sel dengan menghambat *channel* tipe L yang menyebabkan

vasodilatasi koroner dan perifer.²⁴ Penggunaan obat amlodipin dapat menyebabkan efek vasodilatasi dan mengakibatkan efek samping pusing.²⁵ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Syakri (2018) evaluasi farmakovigilans terhadap pengaruh pengobatan hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah Syekh Yusuf Gowa kejadian ADR yang paling besar pada amlodipin sebanyak 9 pasien.²⁶

Kejadian efek samping batuk pada obat antihipertensi golongan ACEI yaitu captopril dengan kriteria ragu-ragu sebanyak 2 pasien (2,74) cukup mungkin 3 pasien (4,11%), mungkin 3 pasien (4,11%) dan sangat mungkin 3 pasien (4,11%). Jadi pasien yang sangat mungkin mengalami efek samping akibat penggunaan obat antihipertensi amlodipin berdasarkan skor naranjo sebanyak 3 pasien (4,11). Hasil penelitian yang didapat sama dengan penelitian dari Halim (2015) yaitu sebesar 47,7%.²⁷ Efek samping batuk ini dihasilkan karena pada mekanisme kerjanya, captopril mempengaruhi bradikinin sehingga menimbulkan respon batuk. Hasil yang didapat sama dengan teori yang menyatakan bahwa penggunaan captopril golongan ACEI kaitannya erat dalam meningkatnya bradikinin yang dapat menimbulkan efek samping batuk kering. ACE atau kinase II mengkatalisasi pembentukan angiotensin II dari angiotensin I dengan melibatkan pemecahan bradikinin menjadi metabolit inaktif. Dengan dihambatnya ACE dan ACEI maka akan semakin besar metabolit aktif dari bradikinin. ACEI yang meningkatkan produk metabolit aktif bradikinin akan menstimulasi dan permeabilitas vaskular serta merangsang reseptor β_2 sehingga merangsang pelebaran pembuluh darah dan permeabilitas vaskular serta merangsang pelepasan zat P dari serat sensori, hal ini biasanya akan menimbulkan respon angioedema dan juga respon batuk.²⁸

Kesimpulan

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan maka dapat ditarik kesimpulan dimana evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi yang rasional di Puskesmas Singkawang Utara II periode Januari-Juni 2019 berdasarkan pedoman JNC 7 menunjukkan tepat pasien 100%, tepat indikasi 100%, tepat obat 86,30% dan tepat dosis adalah 95,90% dan potensi efek samping obat yang sering muncul di Puskesmas Singkawang Utara II

periode Januari-Juni 2019 yaitu captopril (batuk kering) sebesar 4,11% dan amlodipin (sakit kepala) sebesar 8,22%. Secara keseluruhan pengobatan yang memenuhi keempat kriteria penggunaan obat rasional adalah sebesar 95,55%.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan praktik klinis bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan primer. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014. Hal 31-51.
2. World Health Organization. Data Global Status Report on Communicable Diseases; 2015. Hal 5-12.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Rikesdas 2018. Jakarta: Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. Hal 38-55.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama Rikesdas 2018. Provinsi Kalimantan Barat: Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018. Hal 89-94.
5. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. laporan provinsi Kalimantan Barat RisKesdas 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. Hal 93-102
6. Cippole RJ, Strand LM and Morley PC. Pharmaceutical Care Practice: Patient-Centered Approach to Medication Management 3rd. New York City: McGraw Hill; 2012.
7. Masoli M, Denise F, Shaun H, Richard B. Global burden of asthma. Southampton: University of Southampton; 2010.
8. Eka KU, Alvani RA, Ressi S. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi di Puskesmas Siantan Hilir Kota Pontianak Tahun 2015. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018;5(1):32-9.
9. Agrina ss dan Hairitama. Kepatuhan Lansia Penderita Hipertensi dalam Pemenuhan Diet Hipertensi. *Jurnal Fakultas Keperawatan Pekanbaru*. 2011;6(1):46-53.
10. Chobaniam AV et al. *Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
11. Heriziana. Faktor Resiko Kejadian Penyakit Hipertensi di Puskesmas Basuki Rahmat Palembang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Jambi*. 2017;1(1):31-9.
12. Hartanti MP dan Mifbakhuddin. Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi pada Petani. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2015;10(1):30-7.
13. Anand B, Kumar V dan Sivasubramanian L. Simultaneous Estimation of Ramipril and Amlodipine in Pharmaceutical Dosage Form by RP-HPLC Method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011;3(4):196-8.
14. Lakshmi S dan Lakshmi, KS. Simultaneous Analysis of Losartan Potassium, Amlodipine Besylate and Hydrochlorothiazide in Bulk and in Tablets by High-Performance Thin Layer Chromatography with UV-Absorption Densitometry. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2012;1(2): 1-5.
15. Saidah F. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Komorbiditas Hipertensi Periode 2016-2017. [Skripsi]: Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang; 2018. Hal 73-74.
16. Lovell A and Ernst M. Drug Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(39):1-12.
17. Andriyana ND. Evaluasi Terapi Penggunaan Obat Antihipertensi pada pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2016 [Naskah Publikasi]: Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2018.
18. Salwa A. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi dengan Gagal Ginjal di Instalasi Rawat Inap RS "X" Tahun 2010. [Naskah Publikasi]: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2013.
19. Khotimah SEYN dan Musnelina L. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Primer Usia ≤45 Tahun di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kota Depok. *Sainstech Farma*. 2016;9(1): 30-34.
20. Tyashapsari WE dan Abdul KZ. Penggunaan Obat pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. *Majalah Farmaseutik*; 2012;8(2).
21. British National Formulary for Children Septewmber 2018-19. London: BMJ group and RPS Publishing; 2018.
22. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Peraturan Kepala BPOM RI tentang Penerapan Farmakovigilans bagi Industri Farmasi. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2011.
23. Dian S. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode Tahun 2017. skripsi. Malang: Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang; 2018.
24. Fauci dan Longo. *Harrison's principles of Internal Medicine Seventeenth Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008.
25. American Heart Association-America Stroke Association. *Heart Disease and Stroke Statistic: AHA National Center*; 2016.
26. Syakri S, Fitrah M dan Nurjayanti. Evaluasi Farmakovigilans Terhadap Pengaruh Pengobatan Hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah Syekh Yusuf Gowa. *Jurnal Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*. 2018;6(1):1-9.
27. Halim MC, Andrajati R, Supardi S. Risiko Penggunaan ACEi Terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi di RSUD Cengkareng dan RSUD Tarakan DKI Jakarta. *JKMI*. 2015;5(2): 113–22.
28. Straka BT, Ramirez C, Byrd J. Effect of Bradykinin

Receptor Antagonism on ACE Inhibitor-Associated
Angioedema. *Clin Allergy Clin Immunol.*
2016;2(4):28-32.