



Kajian Retrospektif Potensi Interaksi Obat Hipertensi Pada Peresepan Pasien Poli Penyakit Dalam Di Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar

RETROSPECTIVE STUDY OF POTENTIAL INTERACTIONS OF HYPERTENSION DRUG INTERACTIONS ON PATIENT POTENTIAL AT PRIVATE X HOSPITAL IN DENPASAR

Putu May Astiti Eliani Tirta¹, Putu Prayascittadevi Empuadji², Putu Yudhistira Budi Setiawan³

^{1,2,3}Farmasi Klinis Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Bali Internasional,

Corresponding author : prayascittadevi@iikmpbali.ac.id

Received : Juli, 2023

Accepted : September, 2023

Published : Oktober, 2023

Abstract

Hypertension in Indonesia is a serious problem and tends to increase from year to year. The risk of hypertension in hypertensive patients increases with age and usually get more than 1 type of hypertension drug or drugs for other comorbidities. This also increases the occurrence of drug interactions so that the identification of drug interactions is very necessary because the period of use of hypertension drugs is relatively long to achieve the expected therapy. The purpose of this study was to determine the potential for hypertension drug interactions in the prescribing of internal medicine poly patients at X Private Hospital in Denpasar. The research conducted was a non-experimental descriptive study with a retrospective method and was conducted at the Pharmacy Installation of Private Hospital X in Denpasar using prescriptions from the Internal Medicine Polyclinic as many as 322 samples. Samples were analyzed for drug interactions using Drug Interaction Checker. The results of this study found 246 recipes that interacted. The most common interactions when viewed from the severity level are moderate (71.78%), minor (21.78%), major (6.45%). When viewed based on the type of interaction there are pharmacodynamic interactions (92.04%) and pharmacokinetic interactions (7.96%).

Keywords: hypertension, drug interaction, internal medicine

Abstrak

Hipertensi di Indonesia merupakan masalah serius dan cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Risiko hipertensi pada pasien hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia dan biasanya mendapatkan lebih dari 1 jenis obat hipertensi maupun jenis obat untuk penyakit penyerta lainnya. Hal ini juga meningkatkan terjadinya interaksi obat sehingga identifikasi interaksi obat ini sangat diperlukan karena jangka waktu penggunaan obat hipertensi relatif panjang untuk mencapai terapi yang diharapkan. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat hipertensi pada peresepan pasien poli penyakit dalam di Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif non-eksperimental dengan metode Retrospektif dan dilakukan di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar menggunakan resep dari Poliklinik Penyakit Dalam sebanyak 322 sampel. Sampel dilakukan analisis interaksi obat menggunakan Drug Interaction Checker. Hasil dari penelitian ini terdapat 246 resep yang berinteraksi. Interaksi yang paling banyak terjadi jika dilihat dari tingkat keparahan adalah interaksi moderate (71,78%), minor (21,78%), major (6,45%). Jika dilihat berdasarkan jenis interaksi terdapat interaksi farmakodinamik (92,04%) dan interaksi farmakokinetik (7,96%).

Kata Kunci: hipertensi, interaksi obat, penyakit dalam

1. LATAR BELAKANG

Hipertensi adalah suatu keadaan yang terjadinya peningkatan tekanan darah secara abnormal disebabkan karena beberapa faktor risiko yang tidak berjalan sebagaimana mestinya dalam mempertahankan tekanan darah secara normal (Wijaya & Putri, 2013). Hipertensi merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif dan memiliki potensi yang besar untuk terjadinya komplikasi, sehingga potensi untuk mengalami polifarmasi sangat besar. Kebanyakan penyakit hipertensi diderita pada usia dewasa dan geriatri, usia geriatri sendiri berada pada resiko yang signifikan untuk masalah terkait obat dan merupakan faktor resiko utama terjadinya interaksi obat. Interaksi obat-obat pada pasien hipertensi sangat penting untuk diidentifikasi karena penggunaan obat-obatannya dalam jangka waktu yang cukup panjang dan memiliki pengaruh terhadap tujuan terapi yang diharapkan, sehingga berpengaruh terhadap efektifitas pengobatan. Pada penelitian Salfitri *et al* (2018) yang berjudul “Kajian Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hemodialisis Di Rumah Sakit Umum Yarsi Pontianak Tahun 2017” ditemukan interaksi obat secara farmakokinetik yaitu penurunan absorpsi dan efek teraupetik dari furosemid dengan tingkat keparahan moderate pada kombinasi furosemid dan sukralfat. (Tatro, 2015).

Rata-rata peresepan hipertensi yang diberikan merupakan polifarmasi minor (mengandung 2-4 obat) dan polifarmasi mayor (mengandung 5 obat atau lebih) (Ramer *et al.*, 2008). Menurut Parulian dkk (2019) pada jurnal berjudul "Analisis Hubungan Polifarmasi Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Yang Mendapat Obat Hipertensi Di Rumah Sakit Paru. Dr. Ario Wirawan Periode Januari-Maret 2019" melaporkan jumlah interaksi obat-obat yang terjadi sebesar (51,39%). Interaksi obat dengan tingkat keparahan moderate sebanyak 20 kasus dengan obat yang paling banyak berinteraksi adalah digoxin dan spironolaktone. Dan interaksi obat dengan tingkat keparahan major sebanyak 12 kasus dengan obat yang paling banyak berinteraksi adalah digoxin dan furosemide.

Tindakan yang dapat dilakukan tenaga kesehatan untuk mengurangi terjadinya interaksi obat adalah dengan melakukan skrining resep yaitu melakukan *review* mengenai ketepatan indikasi, dosis, aturan, cara dan lama penggunaan obat, duplikasi, reaksi obat yang

tidak diinginkan (alergi, efek samping obat, manifestasi klinis lain), kontraindikasi dan interaksi obat. Pada peresepan poli penyakit dalam sering terjadinya interaksi dapat dilihat pada penelitian Siti dan Nur (2017) dalam penelitian tentang “Kajian Interaksi Obat Terhadap Resep Poli Penyakit Dalam Di RSUD Gunung Jati Cirebon” melaporkan terdapat interaksi obat dalam peresepan poli penyakit dalam sebesar 46,546 %.

2. METODE

Penelitian merupakan penelitian dekriptif non-eksperimental dengan menggunakan metode Retrospektif yaitu mengambil sampel dari resep rawat jalan di poli penyakit dalam bulan Oktober-Desember 2022 dengan teknik *purposive* sampling dan dilakukan bulan Maret - April 2023 di Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme. Populasi penelitian adalah resep rawat jalan di poli penyakit dalam bulan Oktober-Desember 2022 yang meresepkan obat hipertensi di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar yaitu berjumlah 322 sampel. Tahap identifikasi interaksi obat diidentifikasi menggunakan *Drug Interaction Checker* contohnya seperti *Drug.com*, *Medscape*, *Stockley*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Berdasarkan data dari Tabel 1, didapatkan bahwa karakteristik usia lebih didominasi oleh usia 56-65 tahun sebanyak 113 pasien (35%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Agnesia (2012) yang berjudul “Faktor Resiko Hipertensi Pada Masyarakat Di Desa Kabongan Kidul” melaporkan bahwa kejadian hipertensi makin meningkat dengan bertambahnya usia, dan perubahan alamiah dalam tubuh yang mempengaruhi jantung, pembuluh darah dan hormon.

Karakteristik jenis kelamin dari 322 sampel yang paling banyak yaitu perempuan, sebanyak 182 pasien (56,52%) dibandingkan laki-laki sebanyak 140 pasien (43,48%). Kejadian hipertensi pada perempuan dipengaruhi oleh penurunan kadar hormon estrogen saat memasuki usia tua (menopause) sehingga perempuan menjadi lebih rentan terhadap hipertensi (Yuliarti 2007). Menurut

Sutanto (2010) pada jurnal yang berjudul “Penyakit Modern Hipertensi, Stroke, Jantung, Kolesterol, dan Diabetes” melaporkan bila ditinjau dari segi perbandingan antara perempuan dan laki-laki, secara umum kaum perempuan masih lebih banyak menderita hipertensi dibandingkan laki-laki. Hipertensi berdasarkan gender ini dapat pula dipengaruhi oleh faktor psikologis. Perempuan seringkali menjalani perilaku tidak sehat seperti pola makan yang tidak seimbang sehingga menyebabkan kelebihan berat badan, depresi, dan rendahnya status pekerjaan.

Tabel 1: Karakteristik Pasien

NO	Karakteristik Pasien	Jumlah (n = 322)	%
1.	Jenis Kelamin		
	a. Laki-Laki	140	43,48
	b. Perempuan	182	56,52
2.	Usia		
	a. 17-25 tahun	2	0,62
	b. 26-35 tahun	10	3,11
	c. 36-45 tahun	17	5,28
	d. 46-55 tahun	82	25,47
	e. 56-65 tahun	113	35,09
	f. >65 tahun	98	30,43

Jumlah Resep yang Mengalami Interaksi

Berdasarkan penelitian ini dilihat pada Tabel 2, menunjukkan bahwa dari 322 sampel resep yang mengalami interaksi obat yaitu sebanyak 246 resep (76,40%) sedangkan resep yang tidak mengalami interaksi sebanyak 76 resep (23,60%). Hipertensi memiliki potensi besar untuk terjadinya komplikasi, sehingga potensi untuk mengalami polifarmasi sangat besar. (Funder, 2005).

Tabel 2. Jumlah resep yang mengalami interaksi

No	Pasien	Jumlah subjek (n=322)	%
1	Resep yang ada interaksi obat	246	76,40
2	Resep yang tidak ada interaksi obat	76	23,60

Jenis Golongan Obat Hipertensi Yang Sering Digunakan Di RS Swasta X Di Denpasar

Obat hipertensi sering kali diresepkan secara kombinasi apabila terapi obat hipertensi tunggal tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah. Terapi hipertensi kombinasi dapat menurunkan tekanan darah lebih efektif dan

melindungi organ target lebih baik dalam jangka panjang (Udayani dkk, 2018). Pada 322 sampel resep diperoleh 628 obat hipertensi dengan penggolongan obat yang dapat dilihat pada Tabel 3. Jenis golongan obat hipertensi yang paling banyak diresepkan pada pasien poliklinik penyakit dalam di Rumah Sakit Swasta X adalah golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) sebanyak 188 kasus (58,39%). *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) menyatakan *first line* terapi hipertensi untuk pasien dengan usia > 60 tahun adalah Diuretik atau ACEI atau ARB atau CCB tunggal atau kombinasi (James *et al*, 2014). Jenis obat golongan CCB yang paling banyak digunakan berdasarkan penelitian ini adalah Amlodipine sebanyak 134 obat. Amlodipine akan menjadi pilihan utama untuk pasien yang kontraindikasi dengan diuretik atau pasien yang mengalami angina atau gangguan ritme jantung (Nguyen *et al*, 2012). Golongan CCB ini juga mencegah stroke pada hipertensi geriatri. Sebuah meta-analisis terbaru menemukan bahwa *Calcium Channel Blocker* (CCB) dihidropiridin mengurangi stroke sebesar 10% dibandingkan dengan terapi aktif lainnya (Oparil, 2006).

Tabel 3. Jenis golongan obat hipertensi yang digunakan

Golongan Obat Nama Obat	Resep	Jumlah (n)	% ($\frac{n}{322} \times 100$)
<i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i>			
Amlodipine	134	188	58,39
Nifedipine	54		
<i>Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)</i>			
Candesartan	70	128	39,75
Valsartan	41		
Irbesartan	17		
<i>Beta-Blocker (BB)</i>			
Bisoprolol	106	115	35,71
Carvedilol	9		
<i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEi)</i>			
Lisinopril	51	102	31,68
Ramipril	49		
Captopril	2		
<i>Diuretik</i>			
Hydrochlorothi azide	89	95	29,50
Spirolactone	6		

Potensi Interaksi Obat Hipertensi Di RS Swasta X Di Denpasar

Berdasarkan Tabel 4 mengenai interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yang memiliki jumlah terbanyak adalah tingkat keparahan Moderate (sedang) sebanyak 412 kasus (71,78%), Minor (ringan) sebanyak 125 (21,78%), dan Major (berat) sebanyak 37 kasus (6,45%).

Tabel 4. Potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan

No	Jenis Interaksi	Jumlah Interaksi	%
1	Minor	125	21,78
2	Moderate	412	71,78
3	Major	37	6,45
TOTAL		574	

Pada tingkat keparahan minor terjadi interaksi sebanyak 125 (21,78%). Tiga kombinasi obat yang terbanyak menyebabkan interaksi minor disajikan pada Tabel 3. Interaksi paling banyak yaitu Hydrochlorothiazide dengan Amlodipine sejumlah 36 kasus. Efek yang terjadi biasanya pasien mengalami edema, mual, nyeri perut, dan lemas. Secara klinis interaksi minor tidak terlalu berbahaya jika digunakan dan tetap harus dilakukan pemantauan saat digunakan (Agustin, 2020).

Tabel 5. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan minor

No	Interaksi Obat	Jumlah Kejadian	%
1	Hydrochlorothiazide + Amlodipine	36	28,80%
2	Hydrochlorothiazide + Metformin	18	14,40%
3	Amlodipine + Ramipril	14	11,20%

Interaksi dengan tingkat keparahan moderate diperoleh 412 kasus (71,78%) dan interaksi yang banyak terjadi yaitu Amlodipine dengan Bisoprolol sejumlah 56 kasus dengan interaksi farmakodinamik yang terjadi dapat menyebabkan penurunan denyut jantung dan kontraktilitas jantung. Efek klinis yang terjadi adalah sakit kepala, pusing, pingsan. (Agustin, 2020).

Tabel 6. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan moderate

No	Interaksi Obat	Jumlah Kejadian	%
1	Amlodipine + Bisoprolol	56	13,59
2	Hydrochlorothiazide + Bisoprolol	42	10,19
3	Amlodipine + Metformin	25	6,07

Interaksi major terjadi sebanyak 37 kasus (6,45%) interaksi yang terbanyak terjadi yaitu Amlodipine dengan Simvastatin sejumlah 23 kasus. Interaksi yang terjadi saat menggunakan kedua obat secara bersamaan adalah rhabdomyolysis yang melibatkan kerusakan jaringan otot rangka. Interaksi major berpotensi mengancam jiwa sehingga sebaiknya kombinasi di hindari (Indriani, 2019).

Tabel 7. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan major

No	Interaksi Obat	Jumlah Kejadian	%
1	Amlodipine + Simvastatin	23	62,16
2	Allopurinol + Ramipril	8	21,62
3	Allopurinol + Lisinopril	6	16,22

Berdasarkan Tabel 8, mengenai interaksi berdasarkan mekanisme yang memiliki jumlah interaksi terbanyak adalah Farmakodinamik sebanyak 266 kasus (92,04%) dan Farmakokinetik sebanyak 23 kasus (7,96%).

Tabel 8. Potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme

No	Jenis Interaksi	Jumlah Interaksi	%
1	Farmakodinamik	266	92,04
2	Farmakokinetik	23	7,96
3	Farmasetik	0	-
TOTAL		289	100%

Berdasarkan penelitian yang dilakukan interaksi farmakodinamik yang terjadi sebanyak 266 kasus (92,04%) yang paling banyak terjadi yaitu Amlodipine dengan Bisoprolol sejumlah 56 kasus. Interaksi antara Amlodipine dengan Bisoprolol bila digunakan secara bersamaan dapat menyebabkan interaksi secara farmakodinamik dengan tingkat keparahan moderate dimana dapat menghambat metabolisme oksidatif beta bloker dan efek

farmakologi aditif dengan penurunan *blood pressure* dan detak jantung (Dasopang, 2014). Selain itu, beberapa penghambat saluran kalsium dapat menghambat metabolisme CYP450 dari penghambat beta yang dimetabolisme di hati, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum (Henry., et al 1985). Adapun manajemen yang disarankan untuk pasien dengan kombinasi obat bisoprolol dan amlodipine adalah dilakukan penyesuaian dosis atau pemantauan dokter terkait keamanan kombinasi obat tersebut. Efek samping pada penggunaan kedua obat ini antara lain adalah sakit kepala, pusing ringan, pingsan dan atau perubahan denyut nadi atau detak jantung (Gunawan, 2017).

Tabel 9. Interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakodinamik

No	Interaksi Obat	Jumlah Kejadian	%
1	Amlodipine + Bisoprolol	56	21,21
2	Amlodipine + Metformin	25	9,47
3	Nifedipine + Bisoprolol	22	8,33
4	Hydrochlorothiazide + Metformin	21	7,95

Tabel 10. Interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakokinetik

No	Interaksi Obat	Jumlah Kejadian	%
1	Amlodipine + Simvastatin	23	100

Pada penelitian ini diperoleh interaksi farmakokinetik dengan jumlah 23 kasus (7,96) dan interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu Amlodipine dengan Simvastatin sejumlah 23 kasus dengan interaksi yang terjadi yaitu amlodipine meningkatkan kadar simvastatin dengan menghambat metabolisme simvastatin melalui usus dan hati CYP450 3A4. Dampak yang terjadi akibat interaksi obat amlodipin dan simvastatin adalah risiko efek samping seperti kerusakan hati dan kondisi yang jarang namun serius yang disebut rhabdomyolysis yang melibatkan pemecahan jaringan otot rangka. Dalam beberapa kasus, rhabdomyolysis dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan bahkan kematian (Nishio *et al.*, 2005). Penggunaan kombinasi simvastatin dan amlodipin tidak perlu dihindari, namun disarankan agar

pengobatan dengan statin pada pasien hipertensi dimulai dengan dosis statin serendah mungkin. Produsen simvastatin menyarankan untuk membatasi dosis sampai 20 mg setiap hari. (Stockley, 2008).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian “Kajian Retrospektif Potensi Interaksi Obat Hipertensi Pada Peresepan Pasien Poli Penyakit Dalam Di Rumah Sakit Swasta X Di Denpasar” dapat disimpulkan sebagai berikut

1. Karakteristik pasien poli penyakit dalam di Rumah sakit Swasta X di Denpasar berjenis kelamin perempuan sebanyak 182 pasien (56,52%) dan usia yang paling banyak adalah Usia Lansia Akhir (56-65 tahun) sebanyak 113 pasien (35,09%).
2. Karakteristik peresepan di Rumah Sakit Swasta X di Denpasar dari 322 sampel terdapat 246 resep mengalami interaksi dan 76 resep tidak mengalami interaksi.
3. Gambaran potensi interaksi obat berdasarkan penggunaan obat antihipertensi terbanyak yaitu golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) sebanyak 188 obat (58,39%) dan jenis obat Amlodipine sebanyak 134 obat. Interaksi berdasarkan tingkat keparahan dimana yang paling banyak terjadi adalah moderate sebanyak 412 kasus (71,785) diikuti minor sebanyak 125 kasus (21,78%), dan major sebanyak 37 kasus (6,45%). Dan interaksi berdasarkan mekanisme nya yang paling banyak terjadi adalah interaksi farmakodinamik sebanyak 266 kasus (92,04) dan farmakokinetik sebanyak 23 kasus (7,96).

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, Ovi Amelia, and Fitrianiingsih. 2020. “Kajian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis Terhadap Pola Peresepan Pasien Rawat Jalan Di Apotek X Jambi.” *Electronic Journal E-SEHAD* 1, no. 1: 1–10. <https://online-journal.unja.ac.id/e-sehad/article/view/10759>.
- Agnesia, NK. 2012. Faktor Risiko Hipertensi Pada Masyarakat Di Desa Kabongan Kidul, Kabupaten Rembang. Program Pendidikan Sarjana.
- Dasopang, Eva S., Urip Harahap, and Dharma Lindarto. 2015. “Polipharmacy and Drug Interactions in Elderly Patients with Metabolic Diseases.” *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy* 4, no. 4: 235–41. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.4.235>

- Funder, John W. 2017. "Spironolactone in Cardiovascular Disease: An Expanding Universe?" *F1000Research* 6: 1–7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11887.1>.
- Gunawan YC. Kajian interaksi obat pada persepan pasien hipertensi geritri di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Panti Nugroho Yogyakarta Periode Januari-Juni 2016. Sanata Dharma University; 2017.
- Henry, Mark, Martin M Kay, and Peter Viccellio. 1985. "Cardiogenic Shock Associated with Calcium-Channel and Beta Blockers: Reversal with Intravenous Calcium Chloride." *The American Journal of Emergency Medicine* 3, no. 4: 334–36. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90060-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0735-6757(85)90060-9).
- Indriani Lusi, Emi Oktaviani. 2019. Kajian Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit di Bogor, Indonesia. Universitas Pakuan Bogor.
- James, P.A., Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., et al., 2014. 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) 2014 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.*, 311 (5), American Medical Association, E 10.
- JNC-8. 2014. The Eight Report of the Joint National Commite. Hypertension Guidelines: An In-Depth Guide. *Am J Manag Care*.
- Marini, Iswahyudi, Wijianto, B, 2012. Analisis Kelengkapan Penulisan Resep Dari Aspek Kelengkapan Resep Di Apotek Kota Pontianak Tahun 2012. Pontianak.
- Nguyen, Q.T., Anderson, S.R., Sanders, L., dan Nguyen L.D., 2012. Managing Hypertension in the Elderly: A Common Chronic Disease with Increasing Age. *Am Health Drug Benefits.*, 5 (3), 146-153.
- Nishio S., H. Watanabe., K. Kosuge., S. Uchida., H. Hayashi., And K. Ohashi. 2005. Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension. *Hypertens Res.* 28 (3). Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics and Department of Internal Medicine III, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.
- Oparil S., 2006. Hypertension in the Elderly: The Bottom Line: What Are the Best Treatments for Hypertension in the Elderly?. *Medscape Cardiology.*, 10(1), 5.
- Parulian Lamtiar., Listyanti Ening., Hati Kumala Anita., Sunnah Istianatus. 2019. Analisis Hubungan Polifarmasi Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Yang Mendapat Obat Hipertensi Di Rsp. Dr. Ario Wirawan Periode Januari-Maret 2019. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*.
- Salfitri, Nurmainah, and Yuswar Akib Muhammad. 2018. "Kajian Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hemodialisis Di Rumah Sakit Umum Yarsi Pontianak Tahun 2017."
- Siti Pandanwangi TW, Nur Rahmi Hidayati. 2017. Kajian Interaksi Obat Terhadap Resep Poli Penyakit Dalam Di RSUD Gunung Jati Cirebon Melaporkan Terdapat Interaksi Obat Dalam Peresepan Poli Penyakit Dalam RSUD Gunung Jati. *Akademi Farmasi Muhammadiyah Cirebon*.
- Stockley, I.H., (2008). *Drug Interaction* 5th ed., Cambridge University press,. London.
- Suheni, Y. 2007. Hubungan Antara Kebiasaan Merokok Dengan Kejadian Hipertensi Pada Laki-Laki Usia 40 Tahun Ke Atas Di Badan Rumah Sakit Daerah Cepu. Skripsi: Fakultas Ilmu Keolahragaan Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Negeri Semarang.
- Sutanto, 2010. *CEKAL Penyakit Modern Hipertensi, Stroke, Jantung, Kolesterol, dan Diabetes*. Yogyakarta; Penerbit ANDI.
- Tatro DS. 2015. *Drug interaction facts* 1stEdition. Facts & Comparisons. St. Louis: Wolters Kluwer Health
- Wijaya, A.S, and Y.M Putri. 2013. *Keperawatan Medikal Bedah*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Yuliarti. Mayo Clinic Hipertensi, Mengatasi Tekanan Darah Tinggi. Jakarta: PT Intisari Mediatama. 2007.