

Kode>Nama Rumpun Ilmu :402/Farmakologi dan Farmasi Klinik

LAPORAN AKHIR PENELITIAN DOSEN
DANA PENELITIAN DIPA FAKULTAS



**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN
KOMBINASI 2 OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN
HIPERTENSI DI POLIKLINIK PENYAKIT DALAM
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

Oleh :

1. Dian Ayu Juwita, M.Farm, Apt (0009018601) (Ketua)
2. Prof. Dr. Almahdy, A. Apt (0026015806) (Anggota)
3. Yolanda Mayestika Wati (Anggota)

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
November, 2019

Dibiayai oleh Dana DIPA Fakultas Farmasi Universitas Andalas sesuai dengan surat perjanjian pelaksanaan Penelitian nomor : /UN.16.10.D/PT.01.03/KPT/2019

HALAMAN PENGESAHAN
PENELITIAN DOSEN

Judul Penelitian : Perbandingan Efektivitas Penggunaan Kombinasi 2 Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang

Kode>Nama Rumpun Ilmu : 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik

Ketua Peneliti:

a. Nama Lengkap : Dian Ayu Juwita, M. Farm, Apt
b. NIDN : 0009018601
c. Jabatan Fungsional : Lektor
d. Program Studi : Farmasi
e. Nomor HP : 081363001618
f. Alamat surel (e-mail) : dianayu121@gmail.com

Anggota Peneliti 1

a. Nama Lengkap : Prof. Dr. Almahdy, A. Apt
b. NIDN : 0026015806
c. Jabatan Fungsional : Guru Besar
d. Program Studi : Farmasi

Anggota peneliti 2

a. Nama Lengkap : Yolanda Mayestika Wati
b. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

Biaya Penelitian : Rp. 35.000.000

Padang, 15 November 2019

Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Ketua Peneliti


Lili Fitriani, M. Pharm, Sc, Apt
NIP. 198507172009122003


Dian Ayu Juwita, M. Farm, Apt
NIP. 198601092010122005

Menyetujui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas



Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt
NIP. 197404132006042001

engesahan Dipa faku...

HALAMAN PENGESAHAN
PENELITIAN DOSEN

Judul Penelitian : Perbandingan Efektivitas Penggunaan Kombinasi 2 Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP DR. M. Djamil Padang

Kode>Nama Rumpun Ilmu : 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik

Ketua Peneliti:

a. Nama Lengkap : Dian Ayu Juwita, M. Farm, Apt
b. NIDN : 0009018601
c. Jabatan Fungsional : Lektor
d. Program Studi : Farmasi
e. Nomor HP : 081363001618
f. Alamat surel (e-mail) : dianayu121@gmail.com

Anggota Peneliti 1

a. Nama Lengkap : Prof. Dr. Almahdy, A. Apt
b. NIDN : 0026015806
c. Jabatan Fungsional : Guru Besar
d. Program Studi : Farmasi

Anggota peneliti 2

a. Nama Lengkap : Yolanda Mayestika Wati
b. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

Biaya Penelitian : Rp. 35.000.000

Padang, 15 November 2019

Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Ketua Peneliti

Lili Fitriani, M. Pharm, Sc, Apt
NIP. 198507172009122003

Dian Ayu Juwita, M. Farm, Apt
NIP. 198601092010122005

Menyetujui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt
NIP. 197404132006042001

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	2
DAFTAR ISI	3
RINGKASAN	4
BAB 1 PENDAHULUAN	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
BAB 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	16
BAB 4 METODE PENELITIAN	17
BAB 5 HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	19
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	32
DAFTAR PUSTAKA	33

RINGKASAN

Keamanan pemakaian obat antihipertensi perlu diperhatikan. Tujuannya untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan meminimalkan ketidakamanan pemberian obat. Mekanisme pengamanannya bisa berupa pemantauan efektivitas obat. Pada saat ini, tantangan dalam pengobatan hipertensi seumur hidup membutuhkan penggunaan obat yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik.

Penurunan tekanan darah yang efektif dapat mencegah kerusakan pembuluh darah dan terbukti menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas. Penggunaan obat secara rasional, baik secara tunggal, atau kombinasi, dapat menurunkan tekanan darah. Kontrol tekanan darah dapat dicapai pada kebanyakan pasien dengan kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi.

Pada beberapa penelitian menunjukkan pada penggunaan terapi kombinasi terjadi respon yang lebih cepat pada sejumlah besar pasien (berpotensi menguntungkan pada pasien berisiko tinggi), probabilitas yang lebih besar untuk mencapai target tekanan darah pada pasien dengan nilai tekanan darah yang lebih tinggi dan probabilitas yang lebih rendah untuk menurunkan kepatuhan pasien dengan banyaknya perubahan pengobatan. Ada sinergi fisiologis dan farmakologis antara berbagai kelas agen obat, sehingga menyebabkan lebih sedikit efek samping dan dapat memberikan manfaat lebih besar daripada yang diberikan oleh agen tunggal¹³

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik deskriptif dengan pengambilan data secara prospektif selama 3 bulan. Data dikumpulkan dari rekam medik pasien dengan diagnosis hipertensi yang di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi : pasien dengan diagnosis hipertensi dengan komplikasi CKD (*Chronic Kidney Disease*) yang berusia 17- 65 tahun di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan tekanan darah 160- 180 mmHg yang mendapat terapi antihipertensi kombinasi 2. Data yang diperoleh selama penelitian terhadap pasien akan disajikan dalam bentuk tabel, sehingga didapatkan perbandingan efektivitas penggunaan obat antihipertensi kombinasi 2 pada pasien hipertensi di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan cara membandingkan rata-rata penurunan tekanan darah pasien dan dianalisis dengan program *SPSS for Windows* dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik, serta diharapkan dapat digunakan sebagai acuan bagi rumah sakit dalam evaluasi dan penetapan pola penggunaan obat

BAB 1. PENDAHULUAN

Menurut *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC), hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah yang melebihi atau sama dengan 140/90 mmHg¹. Hipertensi menyebabkan komplikasi seperti stroke, gagal jantung, gagal ginjal, diabetes melitus dan infark miokard yang berkaitan dengan penurunan usia harapan hidup².

Data dari WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa terdapat 9,4 juta orang dari 1 milyar penduduk di dunia yang meninggal akibat gangguan sistem kardiovaskular. Menurut WHO, pada tahun 2008 40% orang dewasa usia 25 tahun keatas didiagnosa hipertensi³. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi hipertensi di Indonesia pada pasien dengan umur 18 tahun keatas sebesar 25,8%⁴. Dinas Kesehatan Kota Padang menyatakan bahwa penyakit tidak menular seperti penyakit hipertensi sudah masuk kedalam sepuluh penyakit terbanyak pada tahun 2016. Jumlah penduduk Kota Padang \geq 18 tahun sebesar 623.376 jiwa dan pada 343.837 jiwa (15.16%) dilakukan pemeriksaan pengukuran tekanan darah. Hasil pemeriksaan didapatkan 7.880 jiwa (2.29%) menderita hipertensi⁵.

Apoteker berperan dalam memberikan pelayanan farmasi klinik, yaitu pelayanan langsung kepada pasien dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan resiko terjadinya efek samping karena obat⁶. Keputusan penggunaan obat selalu mengandung pertimbangan manfaat dan resiko. Keamanan pemakaian obat antihipertensi perlu diperhatikan, meminimalkan resiko pengobatan dengan meminimalkan masalah ketidakamanan pemberian obat. Tujuannya untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan resiko minimal. Mekanisme pengamanannya berupa pemantauan efektivitas obat⁷. Pada saat ini, tantangan dalam pengobatan hipertensi seumur hidup membutuhkan penggunaan obat yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik⁸.

Efektivitas ini menunjukkan seberapa jauh obat dapat mencapai efek yang di inginkan dalam praktek klinis. Sebagian besar studi klinis yang menunjukkan efektivitas dan manfaat dalam mengobati hipertensi didasarkan pada pengukuran tekanan darah⁹. Terapi hipertensi dikatakan efektif apabila mencapai tekanan darah target yaitu $< 140/90$ mm Hg pada pasien umum yang tidak mengalami komplikasi, $< 130/80$ mm Hg pada pasien dengan diabetes, $< 130/80$ mm Hg pada pasien dengan penyakit ginjal kronis¹.

Penurunan tekanan darah yang efektif dapat mencegah kerusakan pembuluh darah dan terbukti menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas. Penggunaan obat secara rasional, baik secara tunggal, atau kombinasi, dapat menurunkan tekanan darah¹⁰. Kontrol tekanan darah dapat dicapai pada kebanyakan pasien dengan kombinasi dua atau lebih obat antihipertensi¹⁰.

Terapi lini pertama pasien baru terdiagnosa hipertensi yaitu terapi monoterapi meliputi ACE Inhibitor, Angiotensin Reseptor Blocker (ARB), Calcium Chanel Blocker (CCB) dan diuretik tipe thiazid sedangkan β blocker tidak dianjurkan sebagai monoterapi lini pertama. Terapi lini kedua adalah terapi kombinasi seperti ACE inhibitor dan diuretik, ARB dan Diuretik, ACE Inhibitor dan CCB¹¹.

Dalam (*Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) ALLHAT, 60 % dari penderita dengan tekanan darah yang dikontrol hingga <140/90 mmHg menerima dua atau lebih kombinasi obat, dan hanya 30 % yang dikontrol menggunakan satu obat. Pada pasien hipertensi dengan sasaran tekanan darah yang lebih rendah atau dengan peningkatan tekanan darah yang tinggi, diperlukan tiga atau lebih kombinasi obat antihipertensi¹. Meta-analisis lebih dari 40 studi telah menunjukkan bahwa menggabungkan dua agen dari dua kelas obat antihipertensi meningkatkan pengurangan tekanan darah lebih banyak daripada dengan meningkatkan dosis satu agen obat saja. Pada penggunaan terapi kombinasi terjadi respon yang lebih cepat pada sejumlah besar pasien (berpotensi menguntungkan pada pasien berisiko tinggi), probabilitas yang lebih besar untuk mencapai target tekanan darah pada pasien dengan nilai tekanan darah yang lebih tinggi dan probabilitas yang lebih rendah untuk menurunkan kepatuhan pasien dengan banyaknya perubahan pengobatan. Kemudian ada sinergi fisiologis dan farmakologis antara berbagai kelas agen obat, sehingga menyebabkan lebih sedikit efek samping dan dapat memberikan manfaat lebih besar daripada yang diberikan oleh agen tunggal¹³.

Berdasarkan penelitian Udayani pada tahun 2018 di Tabanan, ditemukan perbedaan efektivitas tekanan darah pasien hipertensi yang mendapat terapi amlodipin tunggal dengan terapi amlodipin kombinasi dengan lisinopril, dimana terapi amlodipin kombinasi lisinopril jauh lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah daripada terapi amlodipin tunggal¹⁴. Pada penelitian tentang perbandingan efek terapi kombinasi 2 obat dengan 3 obat antihipertensi pada pasien hemodialisis di RS Akademik UGM, RSUD Sleman, dan RSAU dr. S. Hardjolukito Yogyakarta selama bulan April-Juni 2014 didapatkan hasil yaitu pasien yang mengalami penurunan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi sebanyak 33,33% dan sesudah diberi kombinasi 3 antihipertensi sebanyak 87,5%, sehingga dapat

disimpulkan penggunaan kombinasi 3 obat antihipertensi lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah¹⁵.

Berdasarkan penelitian Rofifah (2017) pada RSUP Dr. M. Djamil Padang, diketahui penggunaan obat hipertensi oral yang paling banyak dengan terapi kombinasi 2 obat adalah golongan *calcium channel blockers* dan *angiotensin receptor blockers* yaitu amlodipin dan kandesartan¹⁶. RSUP Dr. M. Djamil merupakan salah satu rumah sakit pemerintah yang terletak di kota Padang yang telah lama digunakan sebagai rumah sakit rujukan untuk wilayah Sumatera bagian tengah. Oleh sebab itu, kemungkinan jumlah penderita hipertensi yang mendapat terapi antihipertensi kombinasi 2 obat banyak di rumah sakit ini. Penelitian terkait membandingkan efektivitas dari penggunaan obat antihipertensi 2 kombinasi pada pasien hipertensi di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang belum dilakukan.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Pengertian

Menurut *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC), hipertensi didefinisikan sebagai tekanan yang melebihi atau sama dengan 140/90 mmHg¹. Hipertensi adalah tekanan darah tinggi yang abnormal dan diukur paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda¹⁷. Hipertensi merupakan salah satu faktor resiko utama untuk penyakit jantung koroner, kejadian stroke, gagal ginjal kronik, dan gagal jantung kongestif¹⁸.

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor- faktor yang dapat menyebabkan hipertensi adalah sebagai berikut¹⁹ :

- a. Faktor Genetik/ Riwayat Keluarga
- b. Umur
- c. Jenis Kelamin
- d. Etnis
- e. Obesitas
- f. Pola asupan garam dalam diet

2.1.3 Etiologi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Pada kebanyakan pasien etiologi patofisiologi-nya tidak diketahui (essensial atau hipertensi primer). Hipertensi primer ini tidak dapat disembuhkan tetapi dapat di kontrol. Kelompok lain dari populasi dengan persentase rendah mempunyai penyebab yang khusus, dikenal sebagai hipertensi sekunder. Banyak penyebab hipertensi sekunder; endogen maupun eksogen. Bila penyebab hipertensi sekunder dapat diidentifikasi, hipertensi pada pasien-pasien ini dapat disembuhkan secara potensial²⁰.

2.1.4 Epidemiologi

Menurut *National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES)*, insiden hipertensi pada orang dewasa di Amerika tahun 1999-2000 adalah sekitar 29-31%, yang berarti bahwa terdapat 58-65 juta orang menderita hipertensi, dan terjadi peningkatan 15 juta dari data NHNES III tahun 1988-1991. Umumnya tekanan darah bertambah secara perlahan dengan bertambahnya umur. Risiko untuk menderita hipertensi pada populasi ≥ 55 tahun yang tadinya tekanan darahnya normal adalah 90%¹. Kebanyakan pasien mempunyai tekanan darah prehipertensi sebelum mereka didiagnosis dengan hipertensi, dan kebanyakan diagnosis

hipertensi terjadi pada umur diantara dekade ketiga dan dekade kelima. Sampai dengan umur 55 tahun, laki-laki lebih banyak menderita hipertensi dibanding perempuan. Dari umur 55 s/d 74 tahun, sedikit lebih banyak perempuan dibanding laki-laki yang menderita hipertensi. Pada populasi lansia (umur ≥ 60 tahun), prevalensi untuk hipertensi sebesar 65.4 %²³.

2.1.5 Manifestasi Klinis

Sebagian besar manifestasi klinis terjadi setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun dan berupa¹⁷:

- a. Sakit kepala saat terjaga, kadang-kadang disertai mual dan muntah akibat peningkatan tekanan darah intrakranium.
- b. Penglihatan kabur akibat kerusakan hipertensi pada retina.
- c. Cara berjalan yang tidak mantap karena kerusakan susunan saraf pusat.
- d. Nokturia yang disebabkan peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus.
- e. Edema dependen dan pembengkakan akibat peningkatan tekanan kapiler.

2.1.6 Patofisiologi

Ada dua sistem dalam tubuh yang dapat mempertahankan tekanan darah yang normal. Salah satunya adalah sistem saraf simpatis yang menghasilkan *adrenalin* dan *nonadrenalin*. Sistem ini dapat membuka pembuluh darah (vasodilatasi) dan menutupnya (vasokonstriksi) yang bekerja merespon suatu masalah dengan mengkonsentrasikan tubuh jika dibutuhkan. Sistem penting lainnya adalah hormon yang dihasilkan oleh ginjal, disebut renin yang mengaktifkan enzim yang disebut angiotensin II yang menyebabkan pembuluh darah menyempit. Angiotensin juga merangsang pelepasan hormon yang disebut aldosteron yang menyebabkan ginjal menyimpan garam dan air sehingga meningkatkan tekanan darah²⁴.

2.1.7 Klasifikasi

Klasifikasi tekanan darah oleh JNC 7 untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis (Tabel 1). Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) < 120 mm Hg dan tekanan darah diastolik (TDD) < 80 mm Hg. Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat (stage) hipertensi, dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat¹.

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa umur ≥ 18 tahun menurut JNC 7

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	≥160	≥100

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi yang kemungkinan dapat menimbulkan atau telah terjadinya kelainan organ target. Biasanya ditandai oleh tekanan darah >180/120 mmHg, dikategorikan sebagai hipertensi emergensi atau hipertensi urgensi²⁵.

Pada *hipertensi emergensi* tekanan darah meningkat ekstrim disertai dengan kerusakan organ target akut yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus diturunkan segera (dalam hitungan menit – jam) untuk mencegah kerusakan organ target lebih lanjut. Contoh gangguan organ target akut: encephalopathy, pendarahan intrakranial, gagal ventrikel kiri akut disertai edema paru, *dissecting aortic aneurysm*, angina pectoris tidak stabil, dan eklampsia atau hipertensi berat selama kehamilan. *Hipertensi urgensi* adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ arget yang progresif. Tekanan darah diturunkan dengan obat antihipertensi oral ke nilai tekanan darah pada tingkat 1 dalam waktu beberapa jam s/d beberap hari¹².

2.1.8 Diagnosis

Diagnosis hipertensi didasarkan pada pengukuran berulang- ulang dari tekanan darah yang meningkat. Diagnosis diperlukan untuk mengetahui akibat hipertensi bagi penderita, tidak jarang untuk menetapkan sebab hipertensi itu sendiri²⁶.

Diagnosis hipertensi terbagi kepada tiga yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis adalah keluhan yang sering dialami, lama hipertensi, ukuran tekanan darah selama ini, riwayat pengobatan dan kepatuhan berobat, gaya hidup, riwayat penyakit penyerta dan riwayat keluarga. Pemeriksaan fisik termasuk pengukuran tekanan darah, pemeriksaan umum dan pemeriksaan khusus organ serta funduskopi. Selanjutnya dilakukan tahap pemeriksaan penunjang meliputi laboratorium rutin, kimia darah (ureum, kreatinin, gula darah, kolesterol, elektrolit) dan elektrokardiografi, serta radiologi dada²⁷.

2.1.9 Komplikasi

Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (infark miokard, angina), gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung²⁰.

2.1.1 Terapi Hipertensi

2.2.1 Tujuan Terapi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah penurunan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi¹. Menurut *guideline* ASH (American Society of Hypertension) yaitu mengatasi hipertensi dan mengidentifikasi faktor risiko lainnya yang menyebabkan penyakit kardiovaskular seperti gangguan lipid, diabetes, obesitas, dan merokok²⁸.

Target nilai tekanan darah yang di rekomendasikan dalam JNC VII¹:

- a. Kebanyakan pasien < 140/90 mm Hg
- b. Pasien dengan diabetes < 130/80 mm Hg
- c. Pasien dengan penyakit ginjal kronis < 130/80 mm Hg

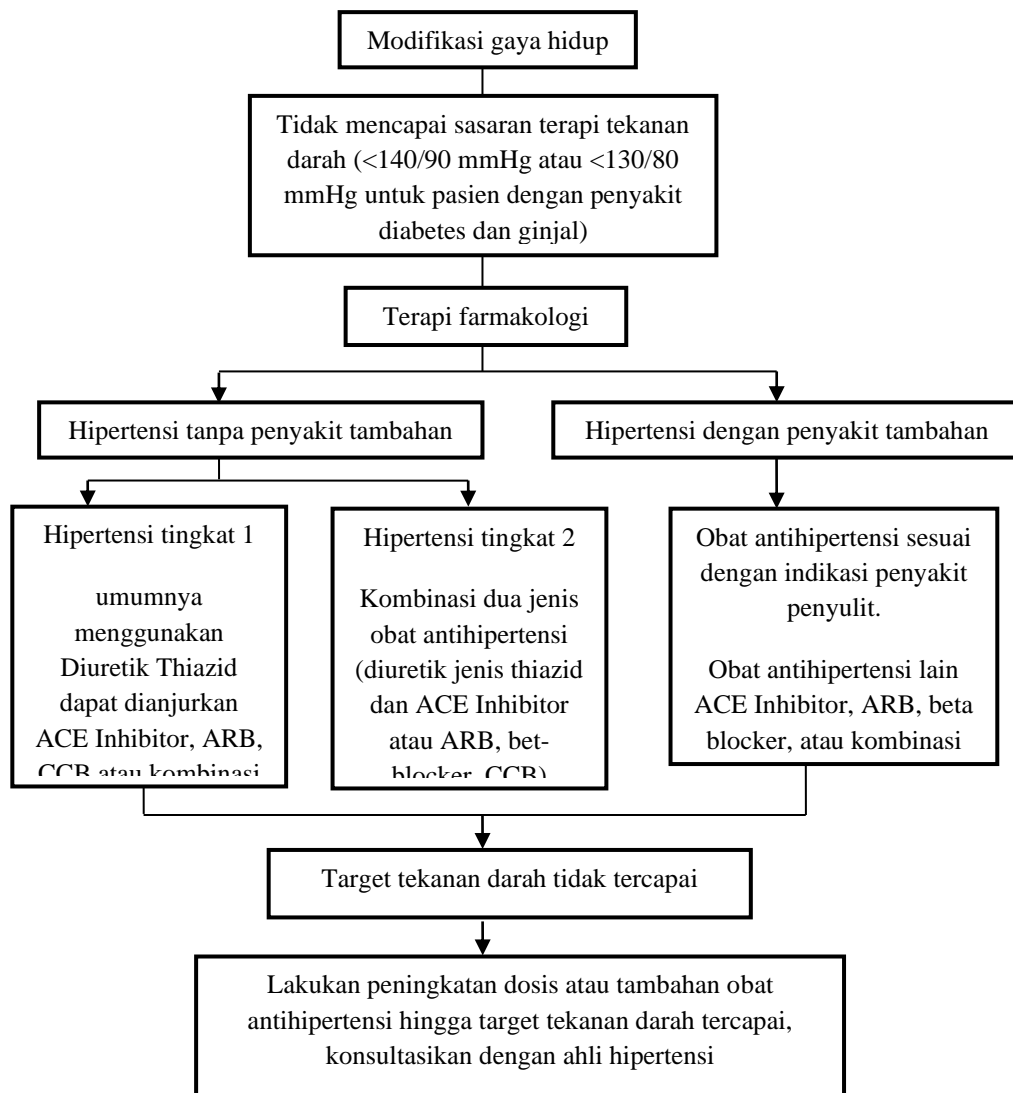
2.2.2 Terapi Nonfarmakologi

Modifikasi gaya hidup yang penting yang terlihat menurunkan tekanan darah adalah mengurangi berat badan untuk individu yang obes atau gemuk; mengadopsi pola makan DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang kaya akan kalium dan kalsium; diet rendah natrium; aktifitas fisik; dan mengkonsumsi alkohol sedikit saja. Pada sejumlah pasien dengan pengontrolan tekanan darah cukup baik dengan terapi satu obat antihipertensi; mengurangi garam dan berat badan dapat membebaskan pasien dari menggunakan obat²⁹. JNC VII menyarankan pola makan DASH yaitu diet yang kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak dengan kadar total lemak dan lemak jenuh berkurang. Natrium yang direkomendasikan < 2.4 g (100 mEq)/hari. Perubahan gaya hidup yang sesuai dapat mencegah terjadinya hipertensi dan penting dalam pengobatan hipertensi untuk mengurangi tingkat resiko tinggi penyakit yang lain. Selain dapat menurunkan tekanan darah, perubahan

gaya hidup juga terbukti meningkatkan efektifitas obat antihipertensi dan menurunkan resiko kardiovaskular¹³.

2.2.3 Terapi Farmakologi

Secara umum, terapi farmakologi pada hipertensi dimulai bila pada pasien hipertensi derajat 1 yang tidak mengalami penurunan tekanan darah setelah > 6 bulan menjalani pola hidup sehat dan pada pasien dengan hipertensi derajat ≥ 2 ³¹. Dalam pemilihan obat harus sesuai dengan keadaan fisik pasien, hal tersebut berpengaruh dalam persoalan harga, persepsian obat, dan regimen yang kompleks. Untuk mencapai target yang maksimal, pasien melaksanakan regimen terapi yang digunakan sekali sehari yang berupa persepsian, obat generik, dan kombinasi obat lainnya².



Gambar 1. Algoritma terapi antihipertensi berdasarkan JNC 7¹

a. Terapi lini pertama

1) Diuretik

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain mekanisme tersebut, beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya³⁰.

Diuretika Thiazid dianggap sebagai obat antihipertensi pilihan utama dan seyogyanya digunakan sebagai terapi awal bagi kebanyakan penderita tekanan darah tinggi, sebagai obat tunggal atau kombinasi dengan antihipertensi golongan lain yang meningkatkan efektivitasnya. Khususnya digunakan hidroklorthiazida (HCT), sering kali dikombinasi dengan diuretika penghemat kalium (spironolakton, amilorida, triamteren)³².

2) Penghambat Saluran Kalsium (CCB)

Ada dua jenis utama dari penghambat saluran kalsium: dihidropyridin, seperti amlodipin dan nifedipin yang bekerja dengan melebarkan arteri, dan nondihidropyridin seperti diltiazem dan verapamil yang agak kurang melebarkan arteri tetapi juga mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas²⁸. Pada terapi dehidropyridin bersifat vasodilator yang dapat merelaksasikan otot polos pada arteri dan menyebabkan edema perifer. Untuk mengatasi efek ini diperlukan Venodilator seperti ACE inhibitor atau ARB agar vasodilator seimbang. Terapi nondihidropyridin dapat menyebabkan bradikardia (terutama ketika diberikan dengan beta-blocker), sembelit, dan edema. Pengobatan untuk CCB termasuk risiko tinggi penyakit kardiovaskular dan penderita usia yang lebih tua².

3) ACE (*Angiotensin Converting Enzim*) Inhibitor

Obat-obat golongan ACE inhibitor bekerja dengan cara menghambat kerja enzim pengubah angiotensin I menjadi angiotensin II dan menyebabkan jumlah aldosteron juga menurun. Dengan menurunnya angiotensin II dan aldosteron dapat mengurangi kerusakan dari efek saraf hormonal termasuk menurunkan *remodelling ventricular*, fibrosis miokardial, apoptosis miosit, hipertrofi jantung, pelepasan norepinefrin (NE), vasokonstriksi, serta retensi garam dan air¹¹.

Dalam pengobatan awal dengan ACE inhibitor menyebabkan risiko hipotensi pada pasien yang sudah menggunakan terapi diuretik atau yang sangat diet rendah garam atau mengalami dehidrasi. Untuk pasien yang menggunakan terapi diuretik dan melewatkan terapi ACE inhibitor dapat membantu mencegah efek tekanan darah turun mendadak. ACE

inhibitor tidak disarankan digunakan dalam kehamilan, terutama pada trisemester kedua atau ketiga, karena dapat membahayakan perkembangan normal janin²⁸.

4) Antagonis Reseptor Angiotensin II (*Angiotensin Receptor Blocker, ARBs*)

ACEI hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)*, dimana ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalur. Oleh karena perbedaan ini, ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II yang berperan dalam vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstiksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblok reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2). Jadi efek yang menguntungkan dari stimulasi AT2 (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan¹².

Terapi ARB (Antagonis Reseptor Angiotensin II) secara signifikan dapat mengurangi perkembangan nefropati pada pasien DM tipe 2 dan nefropati. Terapi ARB juga efisien pada pasien gagal jantung kardiovaskular dengan kombinasi ACE inhibitor, β -Blocker, atau terapi untuk penderita yang toleran dengan ACE inhibitor¹¹. ARB dapat ditoleransi dengan baik karena tidak menyebabkan batuk dan jarang menyebabkan angioedema, serta memiliki efek dan manfaat serupa dengan ACE inhibitor. Pada umumnya terapi yang sering digunakan ACE inhibitor jika tersedia dan terjangkau. Seperti ACE inhibitor, *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* dapat meningkatkan kreatinin serum tetapi biasanya ini adalah perubahan fungsional yang reversibel dan tidak berbahaya²⁸.

5) Penghambat Reseptor Beta Adrenergik (β -Blocker)

Pedoman hipertensi terbaru Eropa telah ditetapkan β -blocker untuk terapi lini ke-4, setelah diuretik, penghambat sistem renin angiotensin (ACE Inhibitor, ARB), penghambat saluran kalsium (CCB) pada pasien dengan hipertensi tanpa komplikasi².

Sediaan β blocker yaitu atenolol, betaxolol, bisoprolol, mesoprolol yang merupakan kardioselektif pada dosis rendah dan mengikat baik pada reseptor β 1 daripada reseptor β 2¹¹. Yang terbaru dari β blocker memiliki sifat tambahan termasuk efek antioksidan (carvedilol) dan anti-endotelin (Nebivolol). Terapi ini cenderung menghasilkan terapi lebih baik dengan kontrol tekanan darah aorta sentral dari beta blocker lainnya Penghambat adrenoreseptor alfa (α -blocker)².

α -blocker 1 menurunkan tekanan darah dengan menghambat reseptor alpha pada otot polos arteri. Terapi ini termasuk doxazosin, prazosin, dan terazosin. Semua pada prinsipnya

digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien yang tidak respon obat dan pada pria dengan pembesaran prostat jinak, serta dapat menyebabkan hipotensi ortostatik².

Terapi ini kurang banyak digunakan sebagai tahap pertama dari kelas-kelas lain karena manfaat hasil klinis belum jelas ditemukan. Namun terapi ini dapat berguna dalam mengobati hipertensi resisten bila digunakan dalam kombinasi dengan agen seperti diuretik, β blocker, dan angiotensin converting enzyme inhibitor. Agar memperoleh hasil yang efektif dan maksimal terapi ini biasanya harus dikombinasikan dengan diuretik. Karena α -blocker dapat memiliki efek agak menguntungkan pada glukosa darah dan tingkat lipid, terapi berpotensi dapat menetralkan beberapa efek metabolik yang merugikan dari diuretik²⁸.

6) Vasodilator

Penderita hipertensi refrakter dapat dibantu dengan vasodilator langsung seperti hydralazine atau minoxidil, yang langsung melebarkan otot polos pembuluh darah. minoxidil adalah dianggap lebih kuat, tetapi memiliki efek samping yang lebih tinggi yaitu serositis, hirsutisme, dan edema². Dalam pengobatan vasodilator dapat menyebabkan retensi cairan. Fungsi hati juga harus di monitoring karena hydralazine dapat menyebabkan hepatitis dan *Systemic lupus erythematosus (SLE)*³⁴.

b. Terapi Kombinasi

Dalam JNC 7 sebagian besar pasien memerlukan terapi kombinasi paling sedikit dua obat, menegaskan bahwa pemilihan kombinasi obat dapat dipertimbangkan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau dengan tekanan darah tinggi sesuai Algoritma naranjo Gambar 1. Namun modifikasi dari JNC 7, untuk menekankan bahwa dengan penambahan obat harus diperhatikan pada obat yang menghasilkan senyawa yang terbukti tidak efektif atau sedikit efektif harus diganti, bukan dilanjutkan pemilihan kombinasi obat. Kombinasi obat yang dianjurkan atau dihindari diilustrasikan dalam Gambar 2.

BAB 3. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui bagaimana gambaran karakteristik demografi dan karakteristik klinis pasien hipertensi yang menerima obat antihipertensi 2 kombinasi di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil.
2. Mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan obat antihipertensi 2 kombinasi pada pasien hipertensi di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil.

3.2 Manfaat Penelitian

1. Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi sumber informasi mengenai penggunaan obat antihipertensi, evaluasi dan masukan bagi rumah sakit.
2. Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat digunakan dalam upaya untuk meningkatkan pelayanan kesehatan dan kualitas hidup pasien.

Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar bagi peneliti lain yang akan melakukan studi mengenai penggunaan obat antihipertensi.

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan selama 3 bulan di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.2 Metode Penelitian

4.2.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik deskriptif dengan pendekatan *cohort*. Pengambilan data dilakukan secara prospektif selama 3 bulan.

4.2.2 Sumber Data

Data dikumpulkan dari rekam medik pasien dengan diagnosis hipertensi yang di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

4.3 Penetapan Kriteria Penderita

4.3.1 Kriteria Inklusi

Pasien dengan diagnosis hipertensi dengan komplikasi CKD (*Chronic Kidney Disease*) stage 3,4 dan 5 yang berusia 17- 65 tahun di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan tekanan darah ≥ 160 mmHg selama periode Februari-April 2019 yang mendapat terapi antihipertensi kombinasi amlodipin+kandesartan atau kandesartan+furosemid.

4.3.2 Kriteria Eksklusi

Pasien hipertensi yang tergolong pada kelompok geriatri, pasien yang menerima terapi hipertensi tunggal, pasien hipertensi yang meninggal selama pengobatan, dan pasien hipertensi yang dirujuk ke Rumah Sakit lain.

4.4 Prosedur Penelitian

4.4.1 Perizinan Rumah Sakit

Perizinan dilakukan di Birokarsi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Dilakukannya pembuatan surat izin penelitian untuk meminta data rekam medik selama 3 bulan.

4.4.2 Pengambilan Data

Data yang diambil adalah data dari rekam medik pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Data- data yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain:

- I. Data Administrasi :
Nomor Registrasi
- II. Data Demografi

Identitas Pasien: Nama, jenis kelamin, umur, pekerjaan, pendidikan .

III. Data Klinik/ Laboratorium:

- a. Diagnosa
- b. Pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik pada kontrol bulan 1, 2 dan 3

IV. Data Terapi :

- a. Nama obat
- b. Semua data tersebut dicatat dalam lembar pengumpulan data pasien.

4.4.3 Pengolahan Data dan Analisis Data

Data yang telah diambil dianalisa secara deskriptif analisis dilakukan untuk mengetahui karakteristik demografi dan karakteristik klinik pada pasien. Data yang diperoleh selama penelitian terhadap pasien akan disajikan dalam bentuk tabel, sehingga didapatkan perbandingan efek penurunan tekanan darah penggunaan obat antihipertensi kombinasi 2 pada pasien hipertensi dengan CKD di poliklinik penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan cara membandingkan rata-rata penurunan tekanan darah pasien dan dianalisis dengan program *SPSS for Windows* dengan taraf kepercayaan 95%.

4.5 Penarikan Kesimpulan

Membandingkan efek penurunan tekanan darah dari penggunaan obat antihipertensi kombinasi amlodipin+kandesartan dengan kombinasi kandesartan+furosemid pada pasien hipertensi dengan CKD dengan membandingkan persen penurunan tekanan darah yang terjadi pada pasien selama penggunaan obat tersebut.

4.6 Definisi Operasional

- a. Efek penurunan tekanan darah adalah berapa persen penurunan tekanan darah yang dapat diberikan obat antihipertensi terhadap pasien rawat jalan selama melakukan kontrol dalam waktu 3 bulan.
- b. Obat antihipertensi merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi. obat antihipertensi yang digunakan meliputi golongan antihipertensi CCB, ARB, dan diuretik
- c. Kombinasi obat antihipertensi yang dimaksud adalah kombinasi 2 obat antihipertensi, yang meliputi kombinasi amlodipin+kandesartan dan kombinasi kandesartan+furosemid.
- d. Pasien hipertensi dengan CKD adalah pasien hipertensi dengan komplikasi CKD (*Chronic Kidney Disease*) stage 3,4 dan 5.

BAB 5. HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI

5.1 HASIL

Dari penelitian diperoleh 54 pasien yang kriteria inklusi, 27 orang pasien yang mengkonsumsi kombinasi amlodipin+kandesartan dan 27 pasien yang mengkonsumsi kombinasi kandesartan+furosemid. Dari data yang diamati didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin

No	Jenis Kelamin	Terapi Kombinasi				Jumlah Total	Total Persentase (%)	p ^a
		Amlodipin+ Kandesartan		Kandesartan+ Furosemid				
		Jumlah	Persentase(%)	Jumlah	Persentase(%)			
1	Laki-laki	12	44,4	18	66,7	30	55,6	0,100
2	Perempuan	15	55,6	9	33,3	24	44,4	
TOTAL		27	100,0	27	100,0	54	100,0	

^aChi-Square test

Dari Tabel 2 tersebut dapat dilihat terdapat 30 pasien (55,6%) laki- laki dan 24 pasien (44,4%) perempuan dari 54 pasien yang menerima terapi antihipertensi kombinasi 2. Ini menunjukkan sebagian besar pasien hipertensi adalah laki- laki. Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Chazova pada tahun 2011 dimana pasien yang lebih banyak menderita hipertensi adalah laki- laki (8). Hal ini disebabkan karena adanya hormon estrogen dalam tubuh perempuan, yang menjadi faktor pelindung dari penyakit kardiovaskuler. Dengan bertambahnya usia, hormon estrogen akan mengalami penurunan terutama setelah mengalami menopause. estrogen juga berperan dalam memperlebar pembuluh darah jantung sehingga aliran darah menjadi lancar dan suplai oksigen jantung tercukupi (42).

Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,100 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan terapi kombinasi yang diberikan. Hal ini berarti responden yang berjenis kelamin laki-laki dan perempuan mempunyai peluang yang sama dalam menerima kedua kombinasi terapi tersebut. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian di Taiwan pada tahun 2012 (43).

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur

N	Umur	Terapi Kombinasi		Jumlah	Total Persenta	p ^a
		Amlodipin+ Kandesartan	Kandesartan+ Furosemid			

o	(Th)	Jumlah	Persen tase (%)	Jumlah	Persen tase (%)	Total	se (%)	
1	17 – 25	0	0	1	3,7	1	1,8	0,391
2	26 – 35	2	7,4	1	3,7	3	5,6	
3	36 – 45	4	14,8	9	33,3	13	24,1	
4	46 – 55	8	29,6	5	18,5	13	24,1	
5	56 - 65	13	48,1	11	40,7	24	44,4	
TOTAL		27	100,0	27	100,0	54	100,0	

^aChi-Square test

Dari tabel 3 diketahui bahwa frekuensi terbesar pasien hipertensi adalah berusia 56-65 tahun yaitu sebanyak 24 orang (44,4%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Udayani pada tahun 2017 di Bali (13). Umumnya tekanan darah bertambah secara perlahan dengan bertambahnya umur (25). Hal ini disebabkan elastisitas dinding pembuluh darah semakin menurun dengan bertambahnya usia, sehingga pembuluh darah menjadi lebih sempit dan dinding pembuluh darah menjadi kaku (44). Tekanan darah arterial meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, terjadinya regurgitasi aorta, serta adanya proses degeneratif yang lebih sering pada usia tua (45).

Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,391 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan bermakna antara umur dengan terapi kombinasi yang diberikan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Lee tentang perbandingan efikasi dan profil keamanan dari kombinasi 2 obat antihipertensi agen amlodipin/ benazepril dengan valsartan/ hidroklortiazid, bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara umur dan terapi kombinasi yang diberikan kepada pasien (43).

Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan tingkat pendidikan

No	Tingkat Pendidikan	Terapi Kombinasi				Jumlah Total	Total Persentase (%)	p ^a
		Amlodipin+ Kandesartan		Kandesartan+ Furosemid				
		Jumlah	Perse ntase (%)	Jumlah	Perse ntase (%)			
1	Tidak Sekolah	0	0	1	3,7	1	1,8	0,564
2	SD	3	11,1	5	18,5	8	14,8	
3	SMP	5	18,5	2	7,4	7	13,0	
4	SMA	15	55,6	16	59,3	31	57,4	
5	Perguruan	4	14,8	3	11,1	7	13,0	

	Tinggi						
TOTAL		27	100,0	27	100,0	54	100,0

^aChi-Square test

Angka kejadian hipertensi yang paling besar adalah SMA yaitu 31 orang (57,4%) dari 54 orang total pasien. Penelitian ini sejalan dengan di desa hulu kecamatan pancur batu, status pendidikan tertinggi yaitu SMA sebanyak 52 orang (48,1 %) (48). Pendidikan mempengaruhi proses belajar dan berlangsung seumur hidup untuk mengembangkan kepribadian dan kemampuan seseorang baik di dalam maupun di luar sekolah, semakin tinggi pendidikan seseorang maka semakin mudah orang tersebut untuk menerima informasi, semakin banyak informasi yang diperoleh maka semakin banyak pengetahuan yang didapat (49). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,564 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan bermakna antara tingkat pendidikan dengan terapi kombinasi yang diberikan. Hal ini berarti responden dari semua tingkatan pendidikan mempunyai peluang yang sama dalam menerima kedua kombinasi terapi tersebut.

Tabel 5. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status pekerjaan

No	Status Pekerjaan	Terapi Kombinasi				Jumlah Total	Total Persentase (%)	p ^a
		Amlodipin+ Kandesartan		Kandesartan+ Furosemid				
		Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)			
1	Tidak bekerja	1	3,7	3	11,1	4	7,4	0,341
2	PNS	3	11,1	1	3,7	4	7,4	
3	Swasta	8	29,6	10	37,0	18	33,3	
4	IRT	11	40,7	6	22,2	17	31,5	
5	Lain- lain	4	14,8	7	25,9	11	20,4	
TOTAL		27	100,0	27	100,0	54	100,0	

^aChi-Square test

Pada status pekerjaan yang dapat dilihat pada Tabel 5, angka kejadian hipertensi yang paling besar adalah swasta yaitu 18 orang (33,3%) dari 54 orang total pasien. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Prasetyorini di Kediri, yaitu dengan status pekerjaan terbanyak adalah swasta, yaitu sebanyak 11 orang (38%) (52). Pada dasarnya pekerjaan berpengaruh kepada aktifitas fisik seseorang. Aktivitas fisik yang tinggi dapat mencegah atau memperlambat onset tekanan darah tinggi dan menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi (53). Dalam penelitian yang dilakukan Yuwono pada tahun 2017 dikatakan bahwa hampir semua orang mengalami stres dengan pekerjaan mereka karena

dipengaruhi dengan tuntutan kerja yang terlalu banyak dan memerlukan tanggung jawab yang sangat besar atas pekerjaannya sehingga merasa pikirannya terbebani dan memicu terjadinya tekanan darah tinggi (54). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,341 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan bermakna antara status pekerjaan dengan terapi kombinasi yang diberikan. Hal ini berarti responden dari semua kelompok pekerjaan mempunyai peluang yang sama dalam menerima kedua kombinasi terapi tersebut.

Tabel 6. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan diagnosa penyakit

No	Stage CKD	Terapi Kombinasi				Jumlah Total	Total Persen tase (%)	p ^a
		Amlodipin+ Kandesartan		Kandesartan+ Furosemid				
		Jumlah	Persen tase(%)	Jumlah	Persen tase(%)			
1	III	5	18,5	6	22,2	11	20,4	0,842
2	IV	3	11,1	4	14,8	7	12,9	
3	V	19	70,4	17	63,0	36	66,7	
TOTAL		27	100,0	27	100,0	54	100,0	

^aChi-Square test

Pada karakteristik klinis pasien hipertensi yang meliputi diagnosa pasien hipertensi dengan komplikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD) berdasarkan stage CKD terlihat pada Tabel 6 bahwa pasien hipertensi dengan CKD stage V adalah yang paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 36 orang (66,7 %). Hasil ini sesuai dengan literatur bahwa hipertensi sering terjadi pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD), kisaran prevalensinya dari 60% hingga 90% tergantung pada stage CKD dan penyebabnya (55). Hipertensi sangat lazim pada CKD, terutama pada pasien CKD stadium akhir yang menerima hemodialisis (40).

Diperkirakan 1 dari 3 orang dewasa di Amerika Serikat menderita hipertensi disertai CKD stage 1 sebesar 35,8%, hipertensi disertai CKD stage 2 48,1%, hipertensi disertai CKD stage 3 59,9% dan hipertensi disertai CKD stage 4-5 84,1%(56). Hipertensi merupakan salah satu faktor inisiasi yang mengawali kerusakan ginjal dan juga sebagai faktor progresif yang dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal. Hal ini karena volume darah yang mengalir melalui ginjal berkurang dan tekanan darah di glomerulus ginjal menurun karena penyempitan arteri setempat (9).

Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,842 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan bermakna antara stage CKD dengan terapi kombinasi yang diberikan. Hal ini berarti responden dari stage III, IV dan V mempunyai peluang yang sama dalam menerima kedua kombinasi terapi tersebut. Hal ini sejalan dengan penelitian Lee tahun 2012 di Taiwan,

dimana stage CKD tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan pemberian kombinasi terapi kepada pasien, kombinasi obat pada penelitian ini adalah amlodipin/benazepril dan valsartan/hidroklortiazid (43).

Tabel 7. Tekanan darah awal pasien hipertensi

Tekanan Darah	Terapi Kombinasi		Normalitas ^a	P ^b
	Amlodipin+kandesartan (mean±SD)	Kandesartan+furosemid (mean±SD)		
Sistolik (mmHg)	170,56±9,68	166,19±11,13	0,000	0,197
Diastolik (mmHg)	87,81±10,80	89,37±10,49	0,000	0,631

^aOne Sample Kolmogorov-Smirnov($\alpha=0,05$)

^bMann-Whitney test($\alpha=0,05$)

Dari data tekanan darah awal pasien pada Tabel 7 diatas, didapatkan rata-rata tekanan darah sistolik awal pada pasien yang menggunakan kombinasi amlodipin+kandesartan adalah 170,56±9,68 mmHg dengan rata-rata tekanan darah diastolik awal adalah 87,81±10,80 mmHg. Pada data pasien yang menggunakan kombinasi kandesartan+furosemid diperoleh hasil rata-rata tekanan darah sistolik awal 166,19±11,13 mmHg dengan rata-rata diastolik awal 89,37±10,49 mmHg. Dari hasil uji normalitas ditemukan bahwa data terdistribusi bebas, kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney diperoleh nilai p tekanan darah sistolik dan awal pasien sebesar 0,197 dan 0,631. Dari nilai p yang besar dari 0,05 tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai sistolik awal dan diastolik awal dikedua kelompok tidak berbeda signifikan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Utami di Yogyakarta, dimana tekanan darah awal pasien baik sistolik maupun diastolik dari kedua kelompok tidak berbeda signifikan (57).

Mekanisme hipertensi pada CKD meliputi kelebihan volume (cairan tubuh), aktivitas simpatik yang terlalu aktif, retensi garam, disfungsi endotel, dan perubahan dalam sistem hormonal yang mengatur tekanan darah (55). Tekanan darah dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti genetik, stres, cemas dan psikologis, lingkungan, gaya hidup maupun komplikasi penyakit (54). Menurut *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) 7, kebanyakan pasien dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 100 mmHg (hipertensi tingkat 2), disarankan menggunakan terapi 2 kombinasi obat antihipertensi(1). Menurut Mancina pada ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension, kombinasi CCB dengan ARB (amlodipin dengan kandesartan) dan kombinasi ARB dengan diuretik (kandesartan dengan furosemid)

merupakan kombinasi antihipertensi yang memungkinkan untuk digunakan (12). Menggunakan kombinasi antihipertensi dengan dosis yang rendah lebih efektif mengurangi timbulnya efek samping dibandingkan dengan menggunakan monoterapi antihipertensi dengan dosis yang tinggi (11).

Secara umum, untuk pasien dengan CKD, ACE inhibitor dan ARB merupakan agen antihipertensi lini pertama pada kebanyakan guideline, terutama pada pasien albuminuria (ekskresi albumin > 300 mg / hari). ACE inhibitor dan ARB menginduksi vasodilatasi pada arteriol eferen, yang menyebabkan pengurangan tekanan intraglomerular dan karenanya menekan proteinuria. Namun, kombinasi inhibitor ACE dengan ARB belum terbukti efektif memperlambat perkembangan CKD atau mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien dengan CKD. Karena kombinasi ini dapat menyebabkan hiperkalemia dan cedera ginjal akut (55).

Setelah menjalani terapinya selama satu bulan, pasien kembali melakukan kontrol ke poliklinik penyakit dalam RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Saat kontrol ini, pasien menjalani pemeriksaan tekanan darah kembali. Hasil pemeriksaan tekanan darah inilah yang kemudian akan dibandingkan dengan hasil pengukuran tekanan darah awal sebulan yang lalu, begitu juga dengan tekanan darah sebulan kemudian.

Tabel 8. Rata- rata penurunan tekanan darah pasien hipertensi setelah 1 bulan

Penurunan Tekanan Darah	Terapi Kombinasi		Normalitas ^a	P
	Amlodipin+kandesartan (mean±SD)	Kandesartan+furosemid (mean±SD)		
Sistolik (mmHg)	18,52±12,94	21,52±15,69	0,091	0,178 ^b
Diastolik (mmHg)	10,56±12,18	9,26±11,63	0,031	0,527 ^c

^aOne Sample Kolmogorov-Smirnov($\alpha=0,05$)

^bIndependent Sample t test($\alpha=0,05$)

^cMann-Whitney test($\alpha=0,05$)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata- rata tekanan darah sistolik awal pasien yang menggunakan amlodipin+kandesartan adalah 170,56±9,68 mmHg setelah menjalani terapi 1 bulan tekanan darah turun menjadi 152,04±13,31 mmHg. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien yang menggunakan kombinasi amlodipin+kandesartan mengalami penurunan tekanan darah sistolik sebesar 18,52±12,94 mmHg atau sebesar 10,86% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik, rata- rata tekanan

darah awal pasien adalah $87,81 \pm 10,80$ mmHg dan setelah penggunaan kombinasi amlodipin+kandesartan selama 1 bulan pasien mengalami penurunan tekanan darah diastolik menjadi $77,26 \pm 10,98$. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut pasien mengalami penurunan tekanan darah diastolik sebesar $10,56 \pm 12,18$ mmHg atau sebesar 12,02% dari tekanan darah awal.

Sama halnya dengan kombinasi amlodipin+kandesartan, pasien yang menggunakan kombinasi kandesartan+furosemid juga mengalami penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah menjalani terapi selama 1 bulan, yaitu pada tekanan darah sistolik mengalami penurunan sebesar $21,52 \pm 15,69$ atau 12,94% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik pasien yang menggunakan terapi kombinasi kandesartan+furosemid mengalami penurunan sebesar $9,26 \pm 11,63$ atau 10,35% dari tekanan darah awal.

Uji statistik dalam penelitian ini membandingkan kedua kelompok dengan menggunakan skala data numerik. Dari uji normalitas dengan *One Sample Kolmogorov-Smirnov*, diketahui bahwa nilai signifikansi (p) untuk data tekanan darah sistolik setelah 1 bulan menjalani terapi adalah sebesar 0,091 ($p > 0,05$) dan tekanan darah diastolik sebesar 0,031 ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data tekanan darah sistolik terdistribusi normal dan data tekanan darah diastolik terdistribusi bebas.

Karena tekanan darah sistolik terdistribusi normal, maka dilakukan uji statistik dengan uji t-independen. Sedangkan pada tekanan darah diastolik dapat dilakukan uji mann-whitney karena terdistribusi bebas. Berdasarkan Tabel 8 diatas, dapat diketahui nilai signifikansi dari uji t-independen pada tekanan darah sistolik adalah sebesar 0,178 ($p > 0,05$), dan nilai signifikansi dari uji mann-whitney pada tekanan darah diastolik sebesar 0,527 ($p > 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa setelah 1 bulan menjalani terapi tidak terdapat perbedaan efek penurunan tekanan darah pasien hipertensi yang mendapat terapi kombinasi amlodipin+kandesartan dan terapi kombinasi kandesartan+furosemid, dalam kata lain tidak ada kombinasi yang lebih baik dari kedua kelompok tersebut dalam memberikan efek penurunan tekanan darah.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Chazova pada tahun 2011, dimana pada 4 minggu pertama, kombinasi amlodipin/valsartan juga menunjukkan penurunan tekanan darah, yaitu tekanan darah sistolik sebesar 22,5 mmHg dan pada tekanan darah diastolik sebesar 11,2 mmHg (8). Pada penelitian ini juga menggunakan kombinasi obat dari golongan yang sama, yaitu golongan CCB dan ARB. Obat antihipertensi yang bekerja menghambat RAAS

(*Renin Angiotensin Aldosterone System*) seperti ARB atau ACEI telah banyak diteliti dan terbukti dapat menurunkan tekanan darah lebih baik sebagai kombinasi. Penambahan salah satu dari 2 inhibitor RAAS ini secara signifikan meningkatkan profil tolerabilitas CCB. Dengan adanya efek simpatetik dari inhibitor RAAS dapat meminimalisir peningkatan denyut jantung dan menetralkan edema perifer yang merupakan efek samping dari penggunaan CCB (58).

Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Lee pada tahun 2012 kombinasi valsartan/hidroklortiazid yang juga merupakan golongan yang sama yaitu ARB dan diuretik, juga terjadi penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10,2 dan diastolik sebesar 5,2 mmHg (43). Menurut Gradman, dalam terapi kombinasi antihipertensi lebih efektif dengan menggunakan golongan diuretik. Kombinasi diuretik dengan inhibitor RAAS terbukti dapat menimbulkan efek aditif menurunkan tekanan darah. Kombinasi diuretik dengan inhibitor RAAS dapat mengurangi volume intravaskuler dan mengurangi pengaktifan RAAS yang menyebabkan vasokonstriksi serta terjadinya retensi garam dan air, penambahan inhibitor RAAS ke penggunaan diuretik juga dapat meningkatkan profil keamanannya dengan mengobati hipokalemia yang diinduksi oleh diuretik (58).

CKD dikaitkan dengan peningkatan aktivitas dari RAAS. Berkurangnya aliran darah pada kapiler peritubular hilir dari glomeruli yang mengalami sklerosis. Akibat glomeruli di daerah ini mengalami hipersekresi renin, dengan demikian meningkatkan level angiotensin II yang bersirkulasi. Angiotensin II memiliki efek vasokonstriktor langsung, yang meningkatkan resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah. Karena jumlah glomeruli yang masih berfungsi pada CKD lebih sedikit, masing-masing glomerulus yang tersisa harus meningkat laju filtrasi glomerulus (LFG), meningkatkan tekanan arteri sistemik membantu meningkatkan tekanan perfusi dan LFG (55).

Setelah pasien menjalani terapi selama 2 bulan, pasien kembali melakukan kontrol di poliklinik penyakit dalam RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Saat kontrol, pasien menjalani pemeriksaan tekanan darah kembali. Hasil pemeriksaan tekanan darah ini kemudian akan dibandingkan dengan hasil pengukuran tekanan darah 1 bulan yang lalu.

Tabel 9. Rata- rata penurunan tekanan darah pasien hipertensi setelah 2 bulan

Penurunan Tekanan Darah	Terapi Kombinasi		Normalitas ^a	P
	Amlodipin+kandesartan	Kandesartan+furosemid		

	(mean±SD)	(mean±SD)		
Sistolik (mmHg)	8,33±16,53	6,41±22,06	0,005	0,959 ^b
Diastolik (mmHg)	0,81±11,00	1,67±11,34	0,560	0,780 ^c

^a*One Sample Kolmogorov-Smirnov*($\alpha=0,05$)

^b*Mann-Whitney test*($\alpha=0,05$)

^c*Independent Sample t test*($\alpha=0,05$)

Rata- rata tekanan darah sistolik pasien setelah kontrol kedua yang menggunakan amlodipin+kandesartan mengalami penurunan tekanan darah sebesar 8,33±16,53 mmHg atau sebesar 5,48% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik, rata- rata tekanan darah pasien setelah kontrol yang kedua mengalami penurunan tekanan sebesar 0,81±11,00 mmHg atau sebesar 1,04 % dari tekanan darah awal.

Sama halnya dengan kombinasi amlodipin+kandesartan, pasien yang menggunakan kombinasi kandesartan+furosemid juga mengalami penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah kontrol kedua, yaitu pada tekanan darah sistolik mengalami penurunan sebesar 6,41±22,06 atau 4,43% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik pasien yang menggunakan terapi kombinasi kandesartan+furosemid mengalami penurunan sebesar 1,67±11,34 atau 2,08% dari tekanan darah awal.

Uji statistik dalam penelitian ini membandingkan kedua kelompok dengan menggunakan skala data numerik. Dari uji normalitas dengan *One Sample Kolmogorov-Smirnov*, diketahui bahwa nilai signifikansi (p) untuk data tekanan darah sistolik setelah 2 bulan menjalani terapi adalah sebesar 0,005 ($p < 0,05$) dan tekanan darah diastolik sebesar 0,560($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa data tekanan darah sistolik terdistribusi bebas dan data tekanan darah diastolik terdistribusi normal.

Berdasarkan Tabel 9 diatas, dapat diketahui nilai signifikansi dari uji mann-whitney pada tekanan darah sistolik adalah sebesar 0,959 ($p >0,05$), dan nilai signifikansi dari uji t-independen pada tekanan darah diastolik sebesar 0,780 ($p >0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa setelah 2 bulan menjalani terapi tidak terdapat perbedaan efek penurunan tekanan darah pasien hipertensi yang mendapat terapi kombinasi amlodipin+kandesartan dan terapi kombinasi kandesartan+furosemid, dalam kata lain tidak ada kombinasi yang memberikan efek penurunan tekanan yang lebih baik dari kedua kelompok tersebut setelah menjalani terapi selama 2 bulan.

Berdasarkan penelitian Fogari di Italia, setelah 2 bulan menjalani terapi kombinasi hidrokortiazid yang dikombinasikan dengan telmisartan dan olmesartan, ditemukan kombinasi hidrokortiazid dengan telmisartan lebih baik dari pada dengan olmesartan, karena dapat menurunkan tekanan darah (sistolik dan diastolik) yang lebih besar (59). Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan Chazova pada tahun 2011, pada minggu ke 8 setelah penggunaan kombinasi antihipertensi amlodipin dan valsartan menunjukkan penurunan tekanan darah yang signifikan (8). Sehingga dari kedua kelompok golongan antihipertensi diatas sama- sama menunjukkan efek penurunan tekanan darah.

Kurangnya guideline mengenai terapi lini kedua yang optimal agen antihipertensi pada pasien dengan CKD, namun diuretik adalah pilihan yang masuk akal bagi kebanyakan pasien dengan CKD, terutama dalam pengaturan kelebihan beban volume. Sedangkan loop diuretik lebih disukai sebagai penurun GFR, terutama jika ada bukti volume yang berlebihan, tiazid adalah antihipertensi agen yang efektif, kemungkinan melalui mekanisme vasodilatori tidak langsung. Dari loop diuretik, bumetanide atau torsemide mungkin lebih disukai karena bioavailabilitas superiornya. Nondihydropyridine penghambat saluran kalsium memiliki efek antiproteinurik dan berguna pada pasien dengan CKD dan proteinuria (55).

Tabel 13. Rata-rata penurunan tekanan darah pasien hipertensi selama pengamatan

Penurunan Tekanan Darah	Terapi Kombinasi		Normalitas ^a	P
	Amlodipin+kandesartan (mean±SD)	Kandesartan+furosemid (mean±SD)		
Sistolik (mmHg)	26,85±17,26	27,93±18,39	0,200	0,824 ^b
Diastolik (mmHg)	11,37±12,21	10,93±12,49	0,000	1,000 ^c

^a*One Sample Kolmogorov-Smirnov*($\alpha=0,05$)

^b*Independent Sample t test*($\alpha=0,05$)

^c*Mann-Whitney test*($\alpha=0,05$)

Hasil pengamatan secara keseluruhan yaitu dengan menghitung penurunan tekanan darah pasien pada kontrol ketiga dengan kontrol pertama, seperti pengamatan sebelumnya. Pada Tabel 13 pasien yang mengkonsumsi kombinasi amlodipin+kandesartan, mengalami penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, yaitu pada tekanan darah sistolik mengalami penurunan sebesar 26,85±17,26 atau 15,74% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik pasien yang menggunakan terapi kombinasi amlodipin+ kandesartan mengalami penurunan sebesar 11,37±12,21 atau 12,95% dari tekanan darah awal.

Sama halnya dengan kombinasi amlodipin+kandesartan, pasien yang menggunakan kombinasi kandesartan+furosemid juga mengalami penurunan tekanan darah, yaitu pada tekanan darah sistolik mengalami penurunan sebesar $27,93 \pm 18,39$ atau 16,81% dari tekanan darah awal. Sementara untuk tekanan darah diastolik pasien yang menggunakan terapi kombinasi kandesartan+ furosemid mengalami penurunan sebesar $10,93 \pm 12,49$ atau 12,23% dari tekanan darah awal.

Hasil uji statistik pada kedua kelompok yaitu dari uji normalitas dengan *One Sample Kolmogorov-Smirnov*, diketahui bahwa data tekanan darah sistolik terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan data tekanan darah diastolik terdistribusi bebas ($p < 0,05$). Berdasarkan Tabel 13 diatas, dapat diketahui nilai signifikansi dari uji t-independen pada tekanan darah sistolik adalah sebesar 0,824 ($p > 0,05$), dan nilai signifikansi dari uji mann-whitney pada tekanan darah diastolik sebesar 1,000 ($p > 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa setelah 2 bulan menjalani terapi bila dibandingkan dengan tekanan darah pertama kali pasien kontrol, tidak terdapat perbedaan efek penurunan tekanan darah pasien hipertensi yang mendapat terapi kombinasi amlodipin+ kandesartan dan terapi kombinasi kandesartan+ furosemid, dalam kata lain tidak ada kombinasi yang memberikan efek penurunan tekanan darah yang lebih baik dari kedua kelompok tersebut setelah menjalani terapi selama pengamatan.

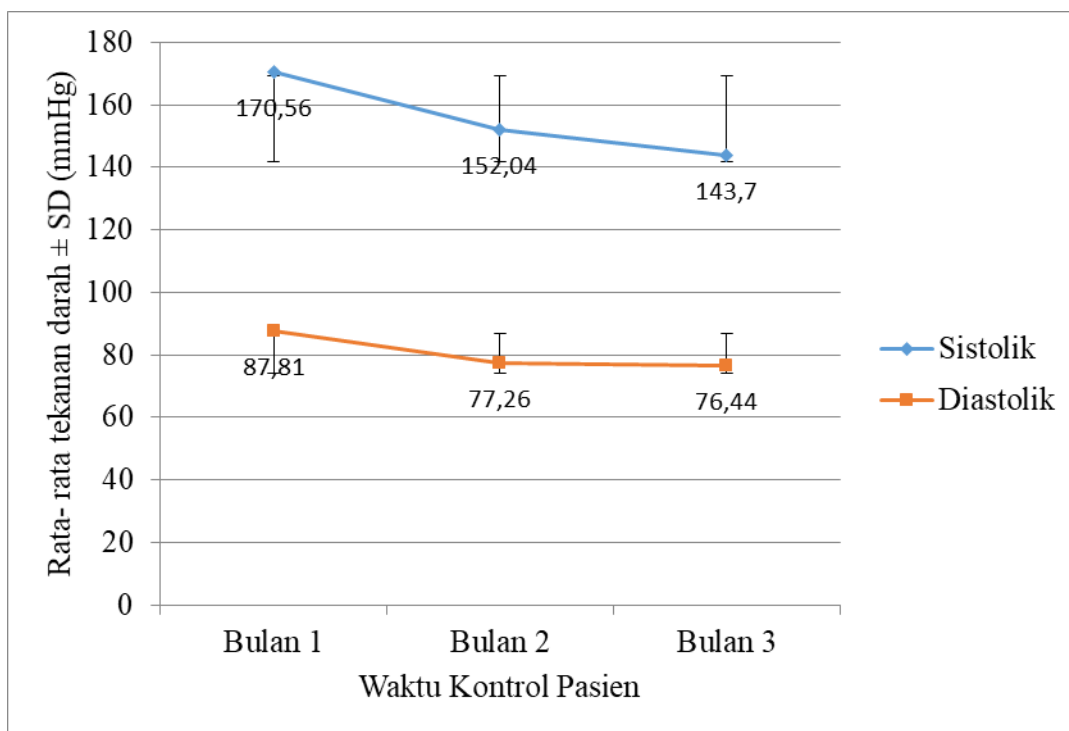
Sebuah studi menyatakan bahwa kombinasi ARB-diuretik juga menunjukkan penurunan Tekanan Darah Sistolik (TDS) dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) dibandingkan dengan monoterapi. Sebuah studi faktorial yang representatif mengevaluasi keefektifan rejimen olmesartan 10- 40 mg sehari, Hidroklortiazid 12,5 atau 25 mg sehari dan monoterapi olmesartan 40 mg. Efek penurunan tekanan darah terbesar yaitu adalah pada kelompok yang menerima olmesartan 40 mg dengan Hidroklortiazid 25 mg dimana TDS turun 23,5 mmHg dan TDD turun 13,7 mmHg lebih banyak dibandingkan monoterapi olmesartan 40 mg. Sehingga kontrol tekanan darah ($< 140/90$ mmHg) lebih besar pada pasien yang memakai dosis tertinggi agen kombinasi daripada pasien yang menggunakan dosis tinggi monoterapi (61).

Kombinasi antihipertensi yang tidak dapat diberikan menurut JNC 8 yaitu kombinasi antihipertensi golongan ACE inhibitor dan golongan ARB, karena kedua agen hipertensi ini dapat meningkatkan serum kreatinin dan dapat menghasilkan efek metabolik seperti hiperkalemia, terutama pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (62).

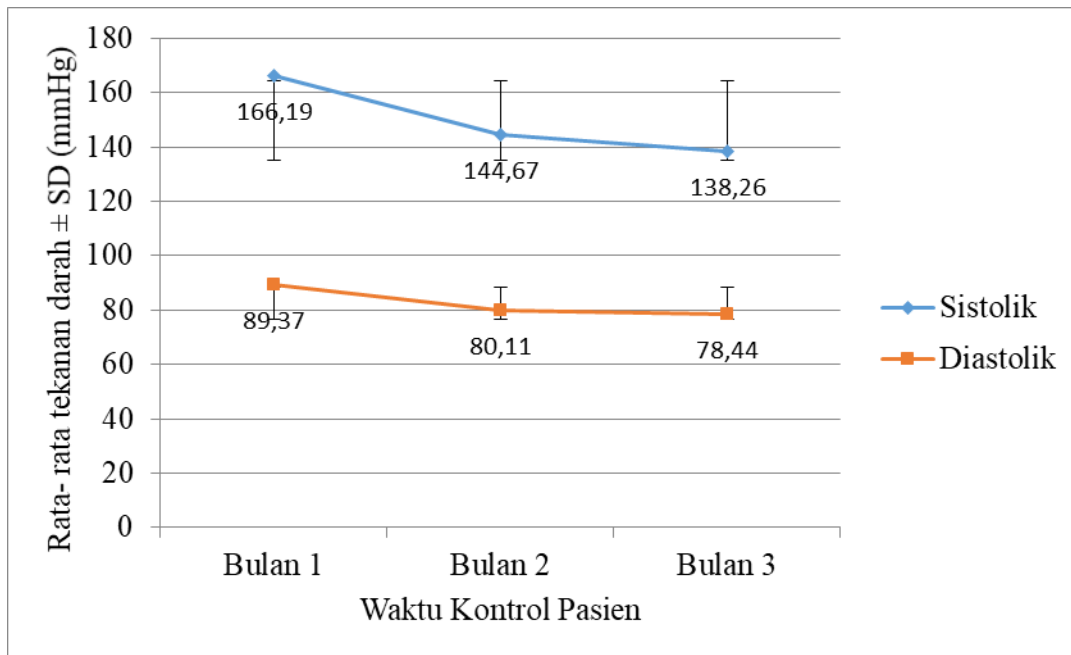
Ketidakpatuhan pengobatan adalah salah satu alasan utama untuk kontrol tekanan darah yang tidak adekuat pada pasien dengan CKD. Lebih dari 50% pasien dengan CKD

membutuhkan 2 atau lebih obat untuk mengontrol tekanan darah mereka, dan banyak pasien dengan CKD memiliki terapi dengan jumlah obat yang banyak karena pengobatan bersamaan yang diperlukan untuk asidosis metabolik, hiperfosfatemia, dan gejala penyerta CKD lainnya (55).

Keterbatasan penelitian ditemukan pada pasien yang tidak hadir atau hanya keluarganya saja yang datang ke rumah sakit untuk mengambil obat bulannya, sehingga tekanan darahnya tidak dapat diperiksa. Serta ada beberapa pasien yang tidak teratur kontrol setiap bulannya, sehingga data tekanan darah pasien tidak lengkap dan tidak dapat dimasukkan ke dalam kriteria inklusi.



Gambar 2. Rata-rata tekanan darah (sistolik dan diastolik) pasien hipertensi dengan CKD yang mengonsumsi kombinasi Amlodipin+Kandesartan



Gambar 3. Rata-rata tekanan darah (sistolik dan diastolik) pasien hipertensi dengan CKD yang mengonsumsi kombinasi Kandesartann+Furosemid

5.2 Luaran Yang dicapai

Data dari hasil penelitian ini telah di daftarkan untuk dipublikasi pada jurnal internasional Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences (dalam proses review) dengan judul “Effectiveness Comparison Between Combination Of Candesartan-Amlodipine And Candesartan-Furosemide In Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease”

BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan tentang perbandingan efek penurunan tekanan darah penggunaan kombinasi 2 obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan CKD di RSUP. Dr. M. Djamil Padang dapat disimpulkan bahwa :

1. Karakteristik sosiodemografi yang paling banyak adalah laki-laki, dengan umur 56-65 tahun, tingkat pendidikan yaitu SMA dan status pekerjaan adalah swasta. Sementara karakteristik klinis adalah pasien dengan diagnosa hipertensi dengan CKD stage V.
2. Pada perbandingan efek penurunan tekanan darah obat antihipertensi antara amlodipin+kandesartan dengan kandesartan+furosemid, keduanya sama-sama memberikan efek penurunan tekanan darah pada pasien, dan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

6.2 Saran

1. Disarankan dilakukan penelitian perbandingan efek penurunan tekanan darah penggunaan kombinasi 2 obat antihipertensi pada pasien geriatri dengan hipertensi.
2. Peningkatan Peran apoteker dalam memberikan konseling pada pasien gangguan ginjal dan geriatri tentang kepatuhan meminum obat agar efektivitas pengobatan tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Jones D, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *J Am Med Assoc.* 2003;289(19):1206–52.
2. National Heart Foundation of Australia. *Guideline For The Diagnosis and Management of Hypertension In Adults.* Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2016.
3. World Health Organization. *A Global Brief on Hypertension: silent killer, global public health crisis.* Switzerland: WHO Press; 2013.
4. Kementrian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar.* Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI; 2013.
5. Dinas Kesehatan Kota Padang. *Laporan Tahunan Tahun 2016 Edisi 2017.* Padang: Dinas Kesehatan Kota Padang; 2017.
6. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014.* Jakarta: Menkes RI; 2014.
7. Ikawati Z, Djumiani S, Putu I. Kajian keamanan pemakaian obat anti-hipertensi di poliklinik usia lanjut instalasi rawat jalan RS DR Sardjito. *Maj Ilmu Kefarmasian.* 2008;5(3):150–69.
8. Chazova IE, Dongre N, Vigdorichik A V. Real-life safety and effectiveness of amlodipine / valsartan combination in the treatment of hypertension. *Adv Ther.* 2011;28(2):134–49.
9. Tjay T, Rahardja K. *Obat- obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek- efek Sampingnya Edisi 4.* Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 2007.
10. Benowitz N. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 6.* Jakarta: EGC; 2001.
11. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach Seventh Edition.* United States: McGraw-Hill Companies; 2008.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 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 Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
13. Udayani N, Riastini N, Putra I. Perbedaan efektivitas penggunaan obat amlodipin tunggal dengan kombinasi amlodipin dan lisinopril pada pasien hipertensi rawat inap di RS X Tabanan tahun 2017. *Medicamento.* 2018;4(2):135–40.
14. Untari M, Nugroho A, Irijanto F. Perbandingan efek terapi kombinasi 2 obat dengan 3 obat antihipertensi pada pasien hemodialisis. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2014;

15. Rofifah G. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2015. [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2017.
16. Corwin J. Buku Saku Patofisiologi Edisi 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2009.
17. Supari S. Standar Pelayanan Medik RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita. Jakarta: RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita; 2003.
18. Anggraini AD, Ked S, Waren A, Ked S, Situmorang E, Ked S, et al. Faktor- faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien yang Berobat di Poliklinik Dewasa Puskesmas Bangkinang Periode Januari sampai Juni 2008. Pekanbaru: Fakultas Farmasi Universitas Riau; 2009. 0–41 p.
19. Dosh S. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *J Fam Pr.* 2001;(50):707–12.
20. Guyton, Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC; 2007.
21. Tyashapsari M, Zulkarnain A. Penggunaan obat pada pasien hipertensi di instalasi rawat inap rumah sakit umum pusat Dr. Kariadi Semarang. *Maj Farm.* 2012;8(2).
22. Hajjar I, Kotchen T. Trends in prevalence , awareness, treatment, and control of hypertension in the United States , 1988-2000. *JAMA.* 2003;290(2):199–206.
23. Beevers D. Tekanan Darah Penerjemah : Oscar H.Simbolon. Jakarta: Dian Rakyat; 2002.
24. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26.
25. Binfar. Asuhan Kefarmasian Untuk Penyakit Hipertensi. Jakarta: Direktur Bina Farmasi Komunitas dan Klinik; 2006.
26. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition. United States of America: McGraw- Hill; 2012.
27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care, pharmacological update. London: Royal College of Physicians; 2006.
28. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2014;16(1).
29. Hyman D, Pavlik V. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med.* 2001;345(7):479–86.
30. He J, Whelton P, Appel L, Charleston J, Klag M. Long-term effect of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension.* 2000;35(2):544–9.

31. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular Edisi Pertama. Jakarta: Centra Communication; 2015.
32. Martin J. Hypertension guidelines : revisiting the JNC 7 recommendations. *J Lancaster Gen Hosp.* 2008;3(3):91–7.
33. Carter BL, Ardery G, Dawson JD, James PA, Bergus GR, Doucette WR, et al. Physician/ pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med.* 2010;169(21):1996–2002.
34. Gormer B. Hypertension pharmacological management. *Hosp Pharm.* 2007;14:119–25.
35. Fares H, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Hear.* 2016;3(2):1–7.
36. Tiwaskar M, Langote A, Kashyap R, Toppo A. Amlodipine in the era of new generation calcium channel blockers. *J Assoc Physicians India.* 2018;66:59–64.
37. Husain A, Azim Md Sabir MS, Mitra M, Bhasin PS. A review on candesartan: pharmacological and pharmaceutical profile. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1(10):12–7.
38. Saad A. Formulation Science & Bioavailability Pharmacological Parameters Study on Loop Diuretic Drug - Furosemide. *J Formul Sci Bioavailab.* 2018;2(1):2–4.
39. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. New York: National Kidney Foundation Inc; 2002.
40. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in chronic kidney disease part 1 out-of-office blood pressure monitoring: methods, thresholds, and patterns. *Hypertension.* 2016;1093–101.
41. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2234–42.
42. Kusumastuty I, Widayani D, Wahyuni ES. Asupan protein dan kalium berhubungan dengan penurunan tekanan darah pasien hipertensi rawat jalan. *Indones J Hum Nutr.* 2016;3(1):19–28.
43. Lee I Te, Hung YJ, Chen JF, Wang CY, Lee WJ, Sheu WHH. Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Two Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, Amlodipine/Benazepril Versus Valsartan/Hydrochlorothiazide, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A 16-Week, Multicenter, Rando. *Clin Ther.* 2012;34(8):1735–50.
44. Wijayanto W, Satyabakti P. Hubungan tingkat pengetahuan komplikasi hipertensi dengan keteraturan kunjungan penderita hipertensi usia 45 tahun ke atas. *J Berk Epidemiol.* 2014;2(1):24–33.
45. Haendra F, Anggara D, Prayitno N. Faktor-faktor yang berhubungan dengan tekanan

- darah di puskesmas telaga murni, Cikarang Barat tahun 2012. *J Ilm Kesehat.* 2013;5(1):20–5.
46. Muniroh L, Wirjatmadi B, Kuntoro. Pengaruh pemberian jus buah belimbing manis dan mentimun terhadap penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik penderita hipertensi. *Indones J Public Heal.* 2007;4(1):25–34.
 47. Dharma S. Pengantar Studi Kasus Tentang Penggunaan Obat dan Penatalaksanaan Penyakit. Yogyakarta: GRE Publishing; 2015.
 48. Tarigan AR, Lubis Z, Syarifah. Pengaruh pengetahuan, sikap dan dukungan keluarga terhadap diet hipertensi di desa hulu kecamatan Pancur Batu tahun 2016. 2018;11(1):9–17.
 49. Wardhani NR, Martini S. Faktor yang berhubungan dengan pengetahuan tentang stroke pada pekerja institusi pendidikan tinggi. *J Berk Epidemiol.* 2014;2(1):13–23.
 50. Chiara T Di, Scaglione A, Corrao S, Argano C, Pinto A, Scaglione R. Association between low education and higher global cardiovascular risk. *J Clin Hypertens.* 2015;17(5):332–7.
 51. Yuliarti. Faktor- Faktor Yang Berhubungan Dengan Hipertensi Pada Usia Lanjut Di Posbindu Kota Bogor Tahun 2017. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2007.
 52. Prasetyorini HT, Prawesti D. Stres pada penyakit terhadap kejadian komplikasi hipertensi pada pasien hipertensi. *J STIKES.* 2012;5(1):61–70.
 53. Prasetyo DA. Faktor- faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada usia dewasa muda di wilayah puskesmas Sibela Surakarta.[Skripsi]. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2015.
 54. Yuwono GA, Ridwan M, Hanafi M. Pengaruh pendidikan kesehatan tentang hipertensi terhadap tingkat kecemasan pada penderita hipertensi di Kabupaten Magelang. *J Keperawatan Sudirman.* 2017;12(1):55–66.
 55. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD : core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;20:1–12.
 56. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam Jilid II. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
 57. Utami AN, Hakim L, Pramantara IDP. Perbandingan penurunan tekanan darah setelah pemberian lisinopril malam atau pagi hari. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2014;4(3):151–8.
 58. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens.* 2011;13(3):146–54.
 59. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Preti P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effectiveness of hydrochlorothiazide in combination with telmisartan and olmesartan in adults with moderate hypertension not controlled with monotherapy : a prospective , randomized , open-label , blinded end point (PROBE) , parallel-arm study. *Curr Ther Res.* 2008;69(I):1–15.

60. Haller H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker-based combination therapy in patients at high cardiovascular risk. *J Clin Pract.* 2008;62(5):781–90.
61. Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension : patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan – amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):653–64.
62. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Himmelfarb CD, Handler J, et al. 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;331(5).