

Profil Penggunaan Obat pada Pasien Hipertensi Geriatri Rawat Jalan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Kariadi Tahun 2021

Dian Oktianti^{a, 1*}, Eunike Panjaitan^{a, 2}, Putu Ayu Danung Ningrat^{a, 3}

^a Prodi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo, Jl. Diponegoro No.186, Ungaran, 50512

¹ di+n.oktianti@gmail.com ; ² eunikepanjaitan49@gmail.com; ³ putudanung@gmail.com

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Diterima :

21-11-2022

Revisi :

02-04-2023

Disetujui :

09-5-2023

Kata kunci:

Hipertensi

Antihipertensi

Geriatri

Rawat Jalan

ABSTRAK

Hipertensi adalah penyakit yang dapat menimbulkan penyakit yang serius terutama pada geriatri, yaitu meningkatnya resiko terkena penyakit arteri koroner, stroke, penyakit jantung kongestif, dan gangguan ginjal. Tatalaksana terapi hipertensi pada pasien geriatri bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pola penggunaan obat antihipertensi pada pasien geriatri di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi. Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian non eksperimental dengan pendekatan secara deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan rekam medis. Penelitian dilakukan pada bulan Mei-Juni tahun 2022. Data kemudian dianalisis secara univariat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 65,27% pasien di RSUD Kepahiang dan 57,89% pasien di RSUP dr Karyadi adalah wanita. Penggunaan obat di RSUD Kepahiang 38,95% obat tunggal, 47,37% kombinasi 2 antihipertensi dan 13,68 % kombinasi 3 antihipertensi. Di RSUP dr. Karyadi, pola penggunaan obat antihipertensi adalah 15,79% obat tunggal, 70,52% kombinasi 2 antihipertensi, 13,69% kombinasi 3 antihipertensi. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi, dapat disimpulkan bahwa pasien geriatri yang menderita hipertensi sebagian besar adalah wanita. Pola penggunaan antihipertensi yang paling banyak adalah pemberian secara kombinasi 2 antihipertensi. Di RSUD Kepahiang yang paling banyak digunakan adalah kombinasi ARB+CCB sedangkan di RSUP dr. Karyadi yang paling banyak adalah kombinasi ARB+ β blockers. Hal ini disebabkan adanya perbedaan karakteristik pasien di rumah sakit tersebut.

Key word:

Hypertension

Antihypertensive

Geriatric

Outpatient

ABSTRACT

Hypertension is a disease that can cause serious illness, especially in geriatrics, which increases the risk of coronary artery disease, stroke, congestive heart disease, and kidney disorders. Management of hypertension therapy in geriatric patients aims to improve the patient's quality of life. The purpose of this study was to describe the pattern of use of antihypertensive drugs in geriatric patients at Kepahiang Hospital and dr. Karyadi. The research method used is non-experimental research with a descriptive approach. Data collection was carried out retrospectively using medical records. The research was conducted in May-June 2022. The data was then analyzed univariately. The results of the study showed that 65.27% of the patients at the Kepahiang General Hospital and 57.89% of the patients at the Dr. Karyadi General Hospital were women. Drug use in Kepahiang General Hospital was 38.95% single drug, 47.37% a combination of 2 antihypertensives and 13.68% a combination of 3 antihypertensives. At RSUP dr. Karyadi, the pattern of use of antihypertensive drugs was 15.79% single drug, 70.52% a combination of 2 antihypertensives, 13.69% a combination of 3 antihypertensives. Based on the results of research conducted at the Kepahiang Hospital and dr. Karyadi, it can be concluded that the majority of geriatric patients who suffer from hypertension are women. The most common pattern of antihypertensive use is the administration of a combination of 2 antihypertensives. At Kepahiang Hospital the most widely used combination is ARB+CCB while at Dr. Karyadi the most common work is a combination of ARB+ β blockers. This is due to differences in patient characteristics at the hospital.



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Pendahuluan

Prevalensi kejadian hipertensi pada penduduk dengan usia > 18 tahun mengalami peningkatan dari 25,5% pada tahun 2013 menjadi 34,1 % pada tahun 2018. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa bertambahnya umur seseorang maka semakin beresiko mengidap hipertensi. Hipertensi menjadi salah satu faktor resiko terbesar penyebab morbiditas dan mortalitas dini (Kemenkes, 2018). Hipertensi adalah keadaan dimana tekanan darah arteri lebih dari 120 mmHg untuk tekanan darah sistolik dan lebih dari 90 mmHg untuk tekanan darah diastolik. Sedangkan untuk pasien dengan usia > 60 tahun hipertensi yang dimaksud adalah apabila tekanan darah >150/90 mmHg (JNC 8, 2014). Hipertensi adalah salah satu penyakit kronis yang paling sering ditemui dan dapat menjadi faktor resiko munculnya beberapa kondisi kedepannya. Hal yang dapat terjadi adalah penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak, karena 54% pasien stroke dan 47% pasien jantung koroner disebabkan oleh tekanan darah yang terlalu tinggi. Pasien geriatri mempunyai resiko terkena penyakit arteri koroner, stroke, penyakit jantung kongestif, gangguan ginjal, dan juga demensia. Tatalaksana terapi hipertensi pada pasien geriatri merupakan suatu tantangan tersendiri, karena bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (Arima, et al, 2011).

Terapi yang disarankan untuk pasien geriatri yang pertama adalah secara non farmakologis, seperti diet, olah raga, perubahan gaya hidup, dan mengelola stres. Akan tetapi hal ini sulit untuk mentapai target terapi yang diinginkan (Lionakis, 2012). Terapi farmakologi yang dapat digunakan untuk pasien geriatri adalah diuretik, *ACE Inhibitors*, *Angiotensin Receptor Blockers*, dan *Calcium Chanel Blockers* (Nguyen, 2012). Suatu penelitian menunjukkan bahwa setiap obat antihipertensi dapat secara efektif mengurangi tekanan juga dapat mengurangi risiko penurunan kognitif, demensia, dan penyakit Alzheimer (AD) pada pasien dengan hipertensi (Yang, 2021). Pengobatan hipertensi pada umumnya dapat berupa pemberian antihipertensi tunggal maupun kombinasi. Apabila pemberian obat tunggal belum dapat menurunkan tekanan darah maka dapat diberikan obat secara kombinasi (Febri, 2020). Umumnya pasien hipertensi memerlukan 2 kombinasi antihipertensi apabila disertai dengan penyakit penyerta yang lainnya (Parulian, 2019). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pola penggunaan obat antihipertensi pada

pasien hipertensi di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi.

Metode

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah pasien hipertensi geriatri rawat jalan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Kariadi. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: pasien geriatri dengan diagnosa hipertensi, memiliki data rekam medik yang lengkap, memiliki riwayat penggunaan obat hipertensi, sedangkan kriteria eksklusinya adalah rekam medis yang tidak dapat dibaca. Dari masing-masing rumah sakit diambil 95 sampel penelitian.

Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan ini adalah penelitian non eksperimental dengan pendekatan secara deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan rakam medis. Penelitian dilakukan pada bulan Mei-Juni tahun 2022. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara univariat untuk melihat data pemakaian obat di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi. Penelitian ini telah mendapatkan surat layak etik No. 282/KEPK/EC/2022 dari KEPK Universitas Negeri Semarang.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini, sampel yang diperoleh dari RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi masing-masing berjumlah 95 sampel, dimana karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Distribusi Frekuensi Pasien Geriatri Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	RSUD Kepahiang		RSUP dr. Kariadi	
	Jumlah	Persen (%)	Jumlah	Persen (%)
Perempuan	62	65,27	55	57,89
Laki-laki	33	34,73	40	42,11
	95	100	95	100

Dalam tabel I menunjukkan bahwa di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Kariadi pasien geriatri yang menderita hipertensi di dominasi oleh jenis kelamin perempuan. Banyaknya data pasien perempuan yang menderita hipertensi juga berkaitan

dengan lebih tingginya kesadaran perempuan dalam menjaga kesehatannya. Berdasarkan penelitian Zhang and Moran (2017) kesadaran pemeriksaan tekanan darah pada perempuan lebih tinggi 28% daripada pada laki-laki, hal ini bukan suatu fenomena yang unik, karena juga terjadi di Amerika Serikat, China, Korea Selatan dan Jerman. Pada awalnya sebelum usia 45 tahun wanita lebih sedikit menderita hipertensi, akan tetapi pada saat usia lebih dari 65 tahun lebih banyak wanita yang menderita hipertensi. Meningkatnya kejadian hipertensi pada wanita adanya pemakaian kontrasepsi oral kombinasi, efek menopause dan terapi penggantian hormon (*hormone replacement therapy* /HRT) dapat meningkatkan tekanan darah (Pimenta, 2011). Hal ini disebabkan karena telah mengalami masa menopause menyebabkan produksi hormone esterogen menurun, dimana hormon estrogen memiliki peran penting dan pemicu pasien mengalami hipertensi jika jumlahnya di dalam tubuh berkurang. Pasien yang berumur 60 tahun ke atas 50-60% memiliki tekanan darah yang lebih besar atau sama dengan 140/90 mmHg, dimana hal ini dipengaruhi oleh degenerasi yang terjadi pada orang yang usianya terus bertambah (Untari, 2018; Wulandari 2022).

Pembaharuan dari *European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension* (ESH/ESC) 2018 menganggap bahwa kerusakan organ merupakan komponen yang sangat penting, karena perubahan asimptomatik pada sistem kardiovaskuler dan ginjal merupakan tahap penting dalam rangkaian penyakit yang dapat menyebabkan kematian (Mancia, 2018). Strategi terapi pada pasien geriatri dengan hipertensi harus dapat mempertimbangkan efek dan manfaatnya pada kardiovaskuler. Modifikasi gaya hidup efektif pada populasi ini tapi akan sulit untuk mempertahankannya. Banyak penelitian yang menggunakan plasebo dan kontrol yang menunjukkan manfaat penggunaan terapi antihipertensi pada geriatri. Penggunaan antihipertensi seharusnya diawali dengan dosis awal yang rendah, kemudian dapat dinaikkan (Nguyen, 2012).

Terapi pengobatan hipertensi bersifat individual dengan memperhatikan bahwa setiap efek obat tidak sama setiap individu yang menerima terapi pengobatan hipertensi (JNC 8, 2014). Pada tabel 2 dan 3, penggunaan antihipertensi tunggal pada RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi berbeda sangat jauh yaitu 38,95% % di RSUD Kepahiang dan 15,79% di RSUP dr. Kariadi. Penggunaan antihipertensi tunggal pada geriatri

lebih sedikit dibandingkan penggunaan antihipertensi secara kombinasi. Hal ini disebabkan jarang ditemui pasien geriatri yang tekanan darahnya dapat terkontrol hanya dengan 1 jenis obat saja. Antihipertensi tunggal yang digunakan secara tunggal paling banyak adalah golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) dan *Angiotensin Reseptor Blocker* (ARB). CCB dapat digunakan sebagai pengobatan hipertensi lini pertama pada orang tua jika diuretik dikontraindikasikan atau jika pasien memiliki angina atau masalah irama/konduksi jantung. Secara umum, CCB ditoleransi dengan baik pada orang tua. Efek samping yang paling umum untuk CCB dihidropiridin adalah gejala vasodilatasi, seperti edema pergelangan kaki, sakit kepala, atau hipotensi postural. Efek samping umum untuk CCB nondihydropyridine termasuk sembelit, bradikardia, dan potensi blok jantung; dengan demikian, subkelas ini harus dihindari pada pasien usia lanjut dengan defek konduksi jantung yang mendasari atau dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri (Aronow, 2011).

Obat tunggal lain yang banyak digunakan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi adalah golongan ARB. ARB bekerja dengan menghalangi efek angiotensin II pada otot polos pembuluh darah, sehingga menyebabkan vasodilatasi. ARB juga menurunkan produksi aldosteron, sehingga menurunkan reabsorpsi natrium dan retensi cairan. ARB dianggap sebagai pengobatan lini pertama alternatif untuk hipertensi pada populasi lanjut usia ketika diuretik dikontraindikasikan. Pada pasien hipertensi usia lanjut dengan diabetes atau gagal jantung, ARB dianggap sebagai pengobatan lini pertama dan alternatif untuk ACE inhibitor (Nguyen, 2012).

Penggunaan kombinasi 2 antihipertensi di RSUD Kepahiang sebanyak 47,37% dan di RSUP dr. Karyadi sebanyak 70,52%. Kombinasi 2 antihipertensi paling banyak digunakan di kedua rumah sakit. Baik ESH/ESC 2009 yang sudah diperbarui dan Dokumen Konsensus Ahli ACCF/AHA 2011 tentang Hipertensi pada Lansia merekomendasikan kombinasi 2 obat untuk dipertimbangkan sebagai pengobatan awal setiap kali pasien hipertensi memiliki tekanan darah awal yang tinggi atau diklasifikasikan sebagai berisiko kardiovaskular tinggi. Pada terapi pengobatan dalam bentuk kombinasi pengobatan sebaiknya dipilih dari golongan obat yang berbeda mulai dari dosis yang lebih rendah dimana bertujuan untuk mengurangi insiden efek samping obat. Pada pasien yang mengidap hipertensi pada saat tekanan darah jauh dari target yang diharapkan, target sulit untuk dicapai, pasien yang lanjut usia, terapi pengobatan

hipertensi dalam bentuk kombinasi sering kali diperlukan (Aromow, 2011).

Data pada tabel 2 menunjukkan di RSUD Kepahiang kombinasi yang paling banyak digunakan adalah ARB+CCB, sedangkan di RSUP dr. Karyadi kombinasi 2 antihipertensi paling banyak adalah ARB+ β bloker. Menurut hasil penelitian Sato (2015) terapi kombinasi dengan ARB plus CCB mungkin lebih disukai daripada dengan ARB plus diuretik untuk mengurangi variabilitas tekanan darah sistolik. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kombinasi diuretik dengan ACE *inhibitor* atau antagonis reseptor angiotensin, dan kombinasi ACE *inhibitor* / antagonis kalsium (kombinasi antagonis reseptor angiotensin/ antagonis kalsium) tampak efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien geriatri (Aronow, 2011). Penggunaan kombinasi obat golongan ARB dan CCB pada penelitian ini sangat efektif dalam penatalaksanaan hipertensi pada pasien geriatri dimana penggunaan obat golongan ARB (Candesartan) tidak mempengaruhi frekuensi detak jantung, penghentian mendadak, tidak menimbulkan hipertensi *rebound*, dan efektif dalam menurunkan tekanan darah pada kondisi pasien yang memiliki kadar renin yang tinggi, dimana juga di kombinasikan dengan obat golongan CCB (Amlodipin) yang memiliki kelebihan yaitu penggunaannya hanya sekali sehari yang dapat membantu pasien geriatri dalam

meningkatkan kepatuhan untuk mengkonsumsi obat dan mengontrol tekanan darah selama 24 jam (Nurhikma, 2019). Di RSUP dr. Karyadi, kombinasi yang paling banyak ditemukan adalah kombinasi ARB+ β bloker. Penggunaan kombinasi ARB+ bloker berdasarkan hasil penelitian dapat meningkatkan hasil klinis pada pasien dengan gagal jantung ringan sampai sedang (Ouwarker, 2017). RSUP dr. Karyadi merupakan rumah sakit sebagai rumah sakit rujukan nasional di Propinsi Jawa Tengah, sehingga kemungkinan besar pasien yang dirujuk adalah pasien hipertensi yang sudah sampai mengganggu fungsi jantungnya.

Penggunaan kombinasi 3 obat antihipertensi untuk pasien geriatri di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi semuanya dikombinasikan dengan β bloker. Hal ini disebabkan karena β bloker menunjukkan lebih banyak perlindungan dari miocard infark, menurunkan tingkat stroke pada pasien hipertensi. β bloker juga dapat ditambahkan dalam terapi kombinasi dalam pengobatan pasien geriatri yang menderita hipertensi dengan komplikasi coronary artery disease, gagal jantung atau aritmia (Fleg, 2011). Penggunaan kombinasi 3 obat antihipertensi biasanya digunakan untuk pasien hipertensi yang sudah memiliki gangguan pada organ yang lain.

Tabel 2. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi di RSUD Kepahiang

	Golongan	Nama Obat	Jumlah	Persen (%)
Tunggal	CCB	Almodipin	27	28,42
	ARB	Candesartan	9	9,37
	ACEI	Captopril	1	1,10
Kombinasi 2 obat	ARB+CCB	Candesartan+Amlodipin	18	18,95
	ARB + Diuretik	Candesartan+Furosemide	10	10,53
	CCB+Diuretik	Almodipin+Furosemide	8	8,42
	ARB + β bloker	Candesartan+Bisoprolol	5	5,26
	CCB+ β bloker	Almodipin+ Bisoprolol	3	3,16
	ACEI+ β bloker	Captopril + Bisoprolol	1	1,10
Kombinasi 3 obat	Diuretik+ARB+ β bloker	Spironolactone + Candesartan + Bisoprolol	7	7,37
	Diuretik+CCB+ β bloker	HCT+Amlodipine+ Bisoprolol	4	4,21
	CCB+ARB+ CCB non DHP	Almodipin+Candesartan+Diltiazem	2	2,10

Total	95	100
-------	----	-----

Tabel 3. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi di RSUP dr. Kariadi

	Golongan	Nama Obat	Jumlah	Persen (%)
Tunggal	ARB	Candesartan	9	9,47
	CCB	Amlodipine	6	6,32
Kombinasi 2 obat	ARB+ β bloker	Candesartan+Bisoprolol	39	41,05
		Irbesartan+ Amlodipine	1	1,05
	ARB+CCB	Candesartan+Nifedipine	11	11,58
		Irbesartan+ Amlodipine	9	9,47
	ACEI+Diuretik	Candesartan+Amlodipine	5	5,26
		Ramipril+Spironolactone	2	2,11
Kombinasi 3 obat	ARB+ β bloker+CCB	Candesartan+Bisoprolol+Nifedipine	6	6,32
		Candesartan+Carvedilol+Nifedipine	1	1,05
	ARB+ β bloker+Diuretik	Valsartan+Carvedilol+Spironolakton	1	1,05
	ACEI+Diuretik+ β bloker	Perindopril+Furosemide+Bisoprolol	1	1,05
		Perindopril+Spironolakton+Bisoprolol	1	1,05
		Perindopril+Spironolakton+Bisoprolol	1	1,05
		Ramipril+Spironolactone+Bisoprolol	3	3,16
Total			95	100

Pasien geriatri yang menerima pengobatan menunjukkan bahwa memiliki lebih sedikit resiko mengalami stroke, serangan jantung dan gagal jantung kongestif dibandingkan mereka yang tidak mendapatkan pengobatan. Terapi hipertensi pada geriatri harus dimulai dengan dosis terendah dan kemudian dilakukan titrasi sesuai toleransi dari masing-masing pasien. Selain itu juga perlunya kewaspadaan terhadap efek samping yang dapat terjadi.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr. Karyadi, dapat disimpulkan bahwa pasien geriatri yang menderita hipertensi sebagian besar adalah wanita. Pola penggunaan antihipertensi yang paling banyak adalah pemberian secara kombinasi 2 antihipertensi. Di RSUD Kepahiang yang paling banyak digunakan

adalah kombinasi ARB+CCB sedangkan di RSUP dr. Karyadi yang paling banyak adalah kombinasi ARB+ β bloker. Hal ini disebabkan adanya perbedaan karakteristik pasien di rumah sakit tersebut. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah dapat dilakukan evaluasi rasionalitas penggunaan antihipertensi dengan melihat kondisi penyakit penyerta yang diderita, sehingga dapat diketahui apakah ketepatan pemilihan obat.

Daftar Pustaka

- Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens*. 2011;29 Suppl:S3–S7. doi: [10.1097/01.hjh.0000410246.59221.b1](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000410246.59221.b1)
- Aronow WA, Fleg JL, Pepine CJ, et al., (2011), ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. ;123: 2434–2506 [10.1161/CIR.0b013e31821daaf6](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31821daaf6)

- Febri Nilansari, A., Munif Yasin, N., & Puspendari, D. A., (2020), Gambaran Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap di RSUD Panembahan Senopati. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(2), 73. <https://doi.org/10.31764/lf.v1i2.2577>
- Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH., (2011), Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* ; 8: 13–28, [10.1038/nrcardio.2010.162](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.162)
- JNC 8 Hypertension Guideline: An In-Depth Guide [published online January 21, 2014]. *The American Journal of Managed Care*. 2014.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2018), Hasil Utama Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kearney, Patricia M; Whelton, Megan; Reynolds, Kristi; Whelton, Paul K; He, Jiang, (2004), Worldwide prevalence of hypertension a systematic review, *Journal of Hypertension*, https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2004/01000/Worldwide_prevalence_of_hypertension_a_systematic.3.aspx
- Lionakis, N., Mendrinou, D., Danidas, E., Favatas, G., Georgopolou, M., 2012, Hypertension in the elderly, *World J Cardiol*, 4(5): 135-147 [10.4330/wjc.v4.i5.135](https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i5.135)
- William, B., Mancía, G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, et al., (2018), 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) dan The European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, 40(5) 475, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Nguyen, Q.T., Anderson, S.R., Sanders, L., Nguyen, L.D., (2012), Managing hypertension in the Elderly: A common Chronic Disease with Increasing Age, *Am Health Drug Benefits*, 5(3): 146–153 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24991317/>
- Nurhikma, Eny, Wulaisfan, R., & Musdalipah, M. (2019). Cost Effectiveness Kombinasi Antihipertensi Candesartan-Bisoprolol dan Candesartan-Amlodipin Pada Pasien Rawat Jalan Penderita Hipertensi. *Jurnal Profesi Medika : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 13(2), 54–61. <https://doi.org/10.33533/jpm.v13i2.1284>
- Ouwarker, W., Voors, A.A., Cleland, SD., Dickstein, Filipatos, G., et al, (2017), Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study, *European Heart Journal*, 1883-1890, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>
- Parulian, L. P., Listyanti, E., Hati, A. K., & Sunnah, I. (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*, 2(2), 79–86. <https://doi.org/10.35473/ijpnp.v2i2.280>
- Pimenta E., 2011, Hypertension in women, *Hypertension Research*, 148–152 (2012), [10.1038/hr.2011.190](https://doi.org/10.1038/hr.2011.190)
- Sato, N., Saijo, Y., Sasagawa, Y., Morimoto, H., Takeuchi, T, Sano, H., et al, (2015), Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis, *Clinical and Experimental Hypertension*, 411-419, <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.995802>
- Untari, E. K., Agilina, A. R., & Susanti, R. (2018). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi di Puskesmas Siantan Hilir Kota Pontianak Tahun 2015. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(1), 32–39. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i6.678>
- Wulandari, A. (2022). Evaluasi Pemberian Dan Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Lansia Di Puskesmas Sukarami Palembang. *INPHARMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 5(2), 17. <https://doi.org/10.21927/inpharmed.v5i2.1919>
- Yang, W., Luo, H., Ma, Y., Si, S., Zhao, H., (2021), Effects of Antihypertensive Drugs on Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension: A Review, *Aging and Disease*, 12(3): 841–851, [10.14336/AD.2020.111](https://doi.org/10.14336/AD.2020.111)