
MAJALAH FARMASEUTIK

(Journal of Pharmaceutics)

Diterbitkan 3 kali setiap tahun oleh Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

DAFTAR ISI

- ABSORPSI IN VITRO SULFAMETOKSAZOL DENGAN POLISORBAT 80: 1-6**
TINJAUAN TERMODINAMIKA
Siti Aminah dan Nusratini
- OBSERVASI PERESEPAN ANTIBIOTIKA UNTUK PASIEN RAWAT 7-9**
INAP DI RUMAH SAKIT SWASTA SELANGOR, MALAYSIA, PERIODE
OKTOBER SAMPAI DESEMBER 2004
Riswaka Sudjaswadi dan Azimah Mohd. Nor
- EVALUASI PENGELOLAAN OBAT TAHUN 2005 10-14**
Satibi dan Yeti Wahyuni
- PENINGKATAN EFEK BAKTERISIDA DISPERSI PADAT AMPISILIN- 15-18**
POLI-ETILEN GLIKOL-TWEEN 80 (PT) TERHADAP
STAPHYLOCOCCUS AUREUS DAN ESCHERICHIA COLI
Riswaka Sudjaswadi¹, Maria DJ² dan Tri W.
- GAMBARAN EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN 19-25**
HIPERTENSIDI INSTALASI RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH
YOGYAKARTA PERIODE OKTOBER-NOVEMBER 2009
Septimawanto Dwi Prasetyo dan Dewinta Chrisandyan

GAMBARAN EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA PERIODE OKTOBER-NOVEMBER 2009

DESCRIPTION OF SIDE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG ON INPATIENTS IN PKU MUHAMMADIYAH HOSPITAL OF YOGYAKARTA IN OCTOBER-NOVEMBER 2009 PERIOD

Septimawanto Dwi Prasetyo dan Dewinta Chrisandyani
Fakultas Farmasi UGM

ABSTRAK

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular. Hipertensi terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu, sehingga sering disebut sebagai "silent killer". Tanpa disadari penderita mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak ataupun ginjal. Efek samping obat (ESO) sering merupakan kejadian yang menyertai terapi obat. ESO yang tidak terdeteksi pada uji awal mungkin terlihat bila pemakaiannya sudah lebih luas. Namun yang menjadi masalah utama adalah pelaporan ESO yang sangat sedikit ($\pm 10\%$). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase kejadian dan jenis efek samping obat antihipertensi pada pasien dengan diagnosa hipertensi di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009.

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian deskriptif non eksperimental. Pengambilan data dilakukan secara prospektif pada pasien rawat inap dengan diagnosis hipertensi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009, melalui kartu rekam medik pasien dan wawancara kepada sejumlah 50 pasien. Data kemudian dianalisis menggunakan metode dekriptif.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek samping terjadi pada 23 pasien (48%) dengan total sebanyak 34 kejadian, yang meliputi efek samping kaptopril sebanyak 9 kejadian (8,9%), furosemid sebanyak 4 kejadian (3,9%), amlodipin sebanyak 11 kejadian (11,9%), nifedipin sebanyak 1 kejadian (1%), vasaltran sebanyak 2 kejadian (2%), irbesartan sebanyak 2 kejadian (2%), losartan sebanyak 3 kejadian (2,9%), klonidin sebanyak 2 kejadian (2%), propranolol dan HCT tidak ada yang mengalami efek samping obat.

Kata Kunci : Hipertensi, Efek Samping Obat, RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRACT

Hypertension is known widely as cardiovascular disease. Hypertension may be detected at physical examination due to certain disease, so it is often called as "silent killer". Patient may undergo complication on vital organs such as heart, brain or kidney. This research was intended to identify incidence percentage and side effect of antihypertensive drug that affect therapy effectiveness on inpatients

diagnosed with hypertension in PKU Muhammadiyah Hospital, Yogyakarta in October-November 2009 period.

This research used non experimental descriptive design. Data was taken retrospectively on inpatients diagnosed with hypertension in PKU Muhammadiyah Hospital from October to November 2009 from medical record and interview with 50 patients. Data was then analyzed descriptively.

Results indicated that side effect occurred on 23 patient (48%) with 34 incidents, consisting of captopril side effect (9 incident, 35%), valsatran (2 incident, 22%), furosemide (4 incident, 24%), amlodipin (11 incident, 44%), irbesartan (2 incidents, 100%), losartan (3 incidents, 27%), chlonydin (2 incidents, 66%), nifedipine (1 incident, 17%), propranolol and HCT did not indicated side effect.

Key words: *hypertension, drug side effect, prospective, PKU Muhammadiyah Hospital of Yogyakarta*

PENDAHULUAN

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular. Diperkirakan telah menyebabkan 4,5% dari beban penyakit secara global, dan prevalensinya hampir sama besar di negara berkembang maupun di negara maju. Pada kebanyakan kasus, hipertensi terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu, sehingga sering disebut sebagai “*silent killer*”. Tanpa disadari penderita mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak ataupun ginjal (Anonim, 2006).

Efek samping obat (ESO) sering merupakan kejadian yang menyertai terapi obat. ESO yang tidak terdeteksi pada uji awal mungkin terlihat bila pemakaiannya sudah lebih luas. Namun yang menjadi masalah utama adalah pelaporan ESO yang sangat sedikit ($\pm 10\%$). Hal ini mungkin disebabkan oleh ketidaktahuan tentang apa yang harus dilaporkan dan keraguan dalam mengambil keputusan bahwa suatu obat adalah penyebab efek samping yang terjadi, oleh karena banyaknya obat yang dipakai sekaligus dan akan lebih sulit lagi bila efek samping baru timbul lama setelah pemberian obat (Chobanian dkk., 2004).

METODOLOGI

Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian non-eksperimental bersifat deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dan keseluruhan proses pengambilan data dalam penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan berupa buku-buku referensi yang membantu dalam menganalisis efek samping obat antihipertensi yang terjadi pada pasien yaitu *Drug Informatorium Handbook, Pharmaceutical Care* untuk Pasien Hipertensi, Algoritma Naranjo dan JNC VII. Sedangkan bahan yang digunakan yaitu rekam medis dan catatan wawancara dengan pasien hipertensi rawat inap pada periode penelitian.

Jalan Penelitian

Populasi yang diambil dalam penelitian ini yaitu semua pasien hipertensi rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009. Pengumpulan data dilakukan dengan cara survei langsung (observasi), dengan cara pengambilan data pengobatan pasien dari kartu rekam medis dan dokumen yang diperlukan, kemudian melakukan wawancara dengan pasien atau keluarga pasien dan diskusi dengan klinisi untuk membantu analisis efek samping obat antihipertensi yang timbul pada beberapa pasien hipertensi.

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan 50 sampel yang telah terkumpul. Data yang dianalisis berupa demografi subyek penelitian, pola pengobatan antihipertensi pada pasien hipertensi, Identifikasi jenis efek samping obat antihipertensi yang ditemukan pada pasien hipertensi rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009.

Perhitungan persentase tiap jenis efek

samping pada masing-masing obat antihipertensi dilakukan dengan cara menjumlahkan kejadian efek samping pada masing-masing obat antihipertensi dan dibagi dengan jumlah total penggunaan obat antihipertensi, kemudian dikalikan 100%. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan metode deskriptif. Data disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

HASIL DAN PEMBAHASAN
Demografi Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia Pasien

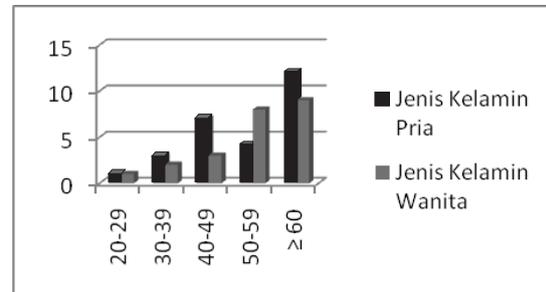
Dari 50 sampel pasien hipertensi rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009, didapatkan bahwa pasien pria lebih banyak dibanding dengan pasien wanita yaitu 27 pasien pria, serta 23 pasien wanita.

Pada gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan mengenai kejadian hipertensi pada pasien pria ataupun wanita berdasarkan pada usia pasien, dimana jumlah pasien pria yang mengalami hipertensi akan meningkat tajam daripada pasien wanita pada usia 40-49 tahun, dan akan lebih tinggi pada pasien wanita daripada pasien pria pada usia 50-59 tahun.

Pria mempunyai risiko lebih tinggi untuk menderita hipertensi lebih awal. Persentase pria yang memiliki tekanan darah tinggi akan lebih tinggi pada usia 45 tahun, tetapi setelah usia 55 tahun persentase wanita akan lebih banyak daripada pria (Dipiro dkk., 2009). Hal ini mungkin disebabkan karena gaya hidup pria masa kini yang tidak sehat, seperti merokok, konsumsi makanan yang mengandung garam berlebih dan kurangnya olahraga dikarenakan kesibukannya.

Peningkatan prevalensi wanita untuk menderita hipertensi selain disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat dan konsumsi makanan mengandung garam berlebih, dapat disebabkan pada usia tersebut wanita telah mengalami *post menopause*. Pada masa ini terjadi perubahan hormonal yaitu penurunan estrogen yang dapat memicu peningkatan tekanan darah. Kekurangan estrogen menyebabkan ketidakseimbangan antara *nitric oxide* (NO) dan

Angiotensin II mengakibatkan gangguan keluar masuknya natrium ginjal sehingga menyebabkan hipertensi (Lacy dkk., 2008).



Gambar 1. Persentase Pasien Hipertensi Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Oktober-November 2009 Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia Pasien

Semakin bertambahnya usia, tekanan darah semakin meningkat akibat pengapuran atau pengerasan dinding pembuluh darah, sehingga elastisitas pembuluh darah berkurang. Ini dapat mengakibatkan tekanan darah lebih tinggi daripada pembuluh darah yang masih elastis (Tan dan Rahardja, 2007).

Pola Pengobatan Hipertensi
1. Penggunaan obat antihipertensi secara tunggal

Pada penelitian ini, terdapat 20 pasien hipertensi yang mendapatkan obat antihipertensi secara tunggal. Obat antihipertensi yang banyak digunakan secara tunggal adalah golongan ARB dengan jenis losartan sebanyak 7 pasien (14%).

ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol eferen 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 penggunaan ARB (Anonim, 2006).

Tabel I. Golongan dan Jenis Obat Antihipertensi yang Digunakan pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Secara Tunggal di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Oktober-November 2009

No.	Golongan Obat	Jenis Obat	Persentase (%)
1	Diuretik	Furosemid	6
2	ACE inhibitor	Kaptopril	10
3	ARB	Losartan	14
4	CCB	Amlodipin	8
		Nifedipin	2
Total			40

ARB mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. ARB tidak menghambat pemecahan bradikinin sehingga tidak menyebabkan batuk kering persisten yang mengganggu terapi sehingga obat antihipertensi golongan ARB merupakan alternatif yang berguna untuk pasien yang harus menghentikan ACE inhibitor akibat batuk yang persisten (Anonim, 2000).

2. Penggunaan obat antihipertensi secara kombinasi

Pada penelitian ini didapatkan bahwa golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan secara kombinasi yaitu golongan CCB (*Calcium Channel Bloker*) yaitu sebanyak 24 pasien (48%).

Golongan obat yang paling banyak digunakan secara kombinasi adalah golongan CCB, obat ini banyak digunakan karena banyak pasien hipertensi yang menjalani rawat inap di RS Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009 sudah mengalami beberapa komplikasi dan penyakit penyerta sehingga rumah sakit sering menggunakan kombinasi golongan CCB dengan agen antihipertensi lain dalam pengobatan hipertensi dikarenakan golongan CCB merupakan antihipertensi poten.

CCB memiliki efek antihipertensi yang baik pada kasus hipertensi ringan maupun sedang. Efek antihipertensi golongan CCB berhubungan dengan dosis, bila dosis ditambah maka efek antihipertensi semakin besar dan tidak menimbulkan efek toleransi. Golongan CCB tidak dipengaruhi oleh asupan garam sehingga berguna bagi orang yang tidak

mematuhi diet garam. Dibandingkan kombinasi β -bloker dan diuretik, kombinasi CCB dan ACE inhibitor lebih baik dalam menurunkan kejadian hipertrofi ventrikel kiri yang merupakan risiko independen pada hipertensi. CCB merupakan obat yang aman dan sama efektifnya dengan obat antihipertensi lain dalam terapi hipertensi. CCB baik untuk hipertensi dengan penyakit penyerta seperti diabetes melitus, asma bronkhial dan renovaskular (Aziza, 2007). Oleh karena itu CCB lebih diutamakan untuk pengobatan hipertensi pada pasien yang mengalami komplikasi atau penyakit penyerta.

Tabel II. Golongan Obat Antihipertensi yang Digunakan pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Secara Kombinasi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Periode Oktober-November 2009

No.	Golongan Obat	Persentase (%)
1	Diuretik + ACEI	2
2	Diuretik + ARB	6
3	Diuretik + CCB	4
4	ACEI + CCB	12
5	ARB + CCB	4
6	Diuretik + ACEI + CCB	10
7	Diuretik + ACEI + α 2-sentral	2
8	Diuretik + ACEI + ARB	2
9	Diuretik + ARB + CCB	4
10	ACEI + ARB + CCB	10
11	Diuretik + ACEI + α 2-sentral + CCB	2
12	Diuretik + ARB + α 2-sentral + BB+CCB	2
Total		60

Kejadian Efek Samping Obat Antihipertensi

Analisis terhadap efek samping obat (ESO) dilakukan berdasarkan literatur *Drug Information Handbook* (DIH) 2008 dan *Pharmaceutical Care* untuk Penyakit Hipertensi.

1. Efek samping yang terjadi pada penggunaan obat antihipertensi

Efek samping yang aktual terjadi pada pasien hipertensi rawat inap yang menggunakan obat antihipertensi di RS PKU Muhammadiyah periode Oktober-November 2009 terdapat 23 pasien (48%) dari jumlah total 50 pasien, angka tersebut relatif besar sehingga perlu dilakukan monitoring terhadap efek samping obat yang digunakan untuk mengurangi kejadian efek samping tersebut.



Gambar 2. Persentase Efek Samping yang Terjadi pada Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009

2. Gambaran efek samping yang terjadi pada penggunaan obat antihipertensi

Pada tabel III dapat dilihat bahwa efek samping terbesar terjadi pada penggunaan obat antihipertensi golongan CCB, yaitu sebesar 11,5% yang meliputi kejadian efek samping pada amlodipin sebanyak 11 kejadian dan efek samping pada nifedipin sebanyak 1 kejadian. Efek samping ini dapat disebabkan oleh penggunaan obat tersebut dalam jangka waktu panjang, atau dapat pula disebabkan oleh dosis penggunaan obat yang berlebihan.

Penggunaan diuretik dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia sehingga terjadi pengendapan asam urat, radang sendi akut, nefrolitiasis. Peningkatan asam urat ini dapat terjadi pada pasien yang telah menderita asam urat sebelumnya ataupun pasien yang tidak menderita asam urat sebelumnya. Peningkatan asam urat ini hanya bersifat sementara saja dan nilai asam urat akan kembali normal jika penggunaan furosemid ini dihentikan atau dapat juga digunakan allopurinol untuk mengatasi peningkatan asam urat yang signifikan (Wells dkk., 2000).

ACE inhibitor memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesa zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACE inhibitor, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI (Anonim, 2006).

Tabel III. Persentase dan Jenis Efek Samping pada Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Oktober-November 2009

Golongan Obat	Nama Obat	Jenis Efek Samping	Persentase (%)
Diuretik	HCT	Tidak ada	2
	Furosemid	Tidak ada	12,7
ACE inhibitor	Kaptopril	Hiperurisemia	3,9
		Tidak ada	16,7
		Batuk	5,9
CCB	Amlodipin	Hipotensi	1
		Rash	1
		Hiperkalemia	1
		Tidak ada	13,8
		Pusing	2
		Udem perifer	2,9
		Dispepsia	2,9
		Nyeri perut	0,9
		Dyspnea	0,9
		Palpitasi	0,9
BB	Nifedipin	Tidak ada	4,9
		Palpitasi	1
ARB	Propranolol	Tidak ada	1
		Diare	2
		Tidak ada	7,8
		Insomnia	2,9
		Vasaltran	Tidak ada
α-2 sentral	Klonidin	Vertigo	1
		Nausea	1
		Tidak ada	1
		Mulut kering	1
		Konstipasi	1
Total			100

Tabel IV. Nilai Algoritma Naranjo Untuk Tiap Kejadian Efek Samping Obat Antihipertensi

No.	Kejadian Efek Samping Obat	Banyak Kejadian	Nilai	Kategori
1	Hiperurisemia	2	3	Possible
		2	5	Probable
2	Udem perifer	1	4	Possible
		2	5	Probable
3	Dyspnea	1	5	Probable
4	Mulut kering	1	5	Probable
5	Pusing	1	4	Possible
6	Dispepsia	1	3	Possible
		2	4	Possible
7	Hipotensi	1	5	Probable
8	Batuk	3	5	Probable
		2	6	Probable
		1	7	Probable
9	Hiperkalemia	1	5	Probable
10	Konstipasi	1	4	Possible
11	Diare	2	5	Probable
12	Nyeri perut	1	4	Possible
13	Palpitasi	1	4	Possible
		1	5	Probable
14	Rash	1	3	Possible
15	Vertigo	1	5	Probable
16	Insomnia	1	3	Possible
		2	4	Possible
17	Pusing	1	3	Possible
18	Nausea	1	5	Probable

Gambaran Efek Samping Obat...

Golongan ACE *inhibitor* seperti kaptopril dapat menyebabkan hiperkalemia karena kaptopril bekerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga menyebabkan penurunan produksi aldosteron dan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kalium, sehingga suplementasi kalium dan penggunaan diuretik hemat kalium harus dihindari jika pasien mendapat terapi ACE *inhibitor* (Anonim, 2006).

Klonidin dapat menyebabkan efek samping obat berupa mulut kering dengan gejala bibir terasa kering dan pecah-pecah. Ini dapat disebabkan karena penurunan produksi saliva atau air liur karena kelenjar saliva tidak bekerja sebagaimana mestinya.

Dalam mengidentifikasi kejadian efek samping obat, selain dengan melakukan wawancara dengan pasien dan analisis melalui data laboratorium, juga dapat dilakukan perhitungan dengan algoritma naranjo. Keterbatasan penggunaan algoritma naranjo adalah tidak semua pertanyaan dalam algoritma naranjo dapat dijawab karena memerlukan kerjasama yang baik antara peneliti dan klinisi kesehatan di rumah sakit.

Tabel V. Persentase Kejadian Tiap Nilai pada Algoritma Naranjo

No.	Nilai	Kategori	Banyak Kejadian	Persentase (%)
1	3	possible	6	17,6
2	4	possible	9	26,5
3	5	probable	16	47,1
4	6	probable	2	5,9
5	7	probable	1	2,9

Berdasarkan tabel V dapat dilihat bahwa banyak kejadian efek samping yang ditemukan termasuk kategori *probable* sebanyak 19 kejadian (55,9%) yaitu kejadian yang memungkinkan terjadinya efek samping obat pada pasien sehingga perlu monitoring dan pengawasan agar tidak terjadi efek samping obat. Sedangkan kejadian efek samping obat yang merupakan kategori *possible* sebanyak 15 kejadian (44,1%) yaitu kejadian yang mungkin merupakan efek samping obat

KESIMPULAN

1. Hasil penelitian menunjukkan efek samping obat antihipertensi terjadi pada 23 pasien (48%).

2. Kejadian efek samping pada penggunaan obat antihipertensi, meliputi :
 - a. Penggunaan obat antihipertensi golongan diuretik
 - i. Dari 2 pasien yang menggunakan HCT, kedua pasien tersebut tidak mengalami efek samping obat.
 - ii. Dari 17 pasien yang menggunakan furosemid sebanyak 4 pasien (3,9%) yang mengalami kejadian efek samping obat.
 - b. Penggunaan obat antihipertensi golongan ACE *inhibitor*
 - i. Dari 26 pasien yang menggunakan kaptopril, sebanyak 9 pasien (8,9%) yang mengalami efek samping obat.
 - c. Penggunaan obat antihipertensi golongan CCB
 - i. Dari 22 pasien yang menggunakan amlodipin, terdapat 11 kejadian (11,9%) efek samping obat yang meliputi 5 pasien mengalami 1 kejadian efek samping obat dan 3 pasien mengalami 2 kejadian efek samping obat.
 - ii. Dari 6 pasien yang menggunakan nifedipin, sebanyak 1 pasien (1%) mengalami efek samping obat.
 - d. Penggunaan obat antihipertensi golongan β -bloker
 - i. Dari 1 pasien yang menggunakan propanolol, pasien tersebut tidak mengalami efek samping obat.
 - e. Penggunaan obat antihipertensi golongan ARB
 - i. Dari 11 pasien yang menggunakan losartan, sebanyak 3 pasien (2,9%) mengalami efek samping obat.
 - ii. Dari 9 pasien yang menggunakan vasaltran, sebanyak 2 pasien (2%) mengalami efek samping obat.
 - iii. Dari 2 pasien yang menggunakan irbesartan, kedua pasien tersebut (2%) mengalami efek samping obat.
 - f. Penggunaan obat antihipertensi golongan agonis α_2 sentral
 - i. Dari 3 pasien yang menggunakan klonidin, sebanyak 2 pasien (2%) yang mengalami efek samping obat..

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Hal. 47-57, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2006, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hipertensi*, Hal. 4-61 Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Aziza, L., 2007, Peran Antagonis Kalsium Dalam penatalaksanaan Hipertensi, *Majalah Kedokteran Indonesia*, Volum 57, Nomor 8, hal 259-264, Depertemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., dan Joseph, L. I., 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, The U.S. Department of Health and Human Services, USA.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Mazke, G.R., Wels, B.G., Posey, L.M., 2009, *Hypertension dalam Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, 7th Ed., 139-168, McGraw-Hill, San Fransisco.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2008, *Drug Information Handbook*, 17th Ed., 96-1612, Lexi-Comp Inc., Ohio.
- Tan, T. H. dan Rahardja, K., 2007, *Obat–Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek–Efek Sampingnya*, 538-565, PT Gramedia, Jakarta.
- Wells, B.G., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., and Hamilton, C.W., 2000, *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Ed., 185-216, Appleton and Lange, Connecticut.