

## **The use of antihypertensive drugs in the treatment of essential hypertension at outpatient installations, Puskesmas Karang Rejo, Tarakan**

**Salma Nara Fadhilla<sup>1\*</sup> and Dharma Permana<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Yarsi University, Jakarta Pusat 10510

<sup>2</sup>Departement of Pharmacology, Faculty of Medicine, Yarsi University, Jakarta Pusat 10510

\* Correspondence : *salma.fadhilla@gmail.com*

### **ABSTRACT**

**Background:** Essential hypertension is the most common type of hypertension, affecting 95% of hypertensive patients. Essential hypertension can be managed through a combination lifestyle changes and antihypertensive drugs. The aim of this study was to know the use of antihypertensive drugs in the treatment of essential hypertensive at outpatient installations, Puskesmas Karang Rejo, Tarakan.

**Methods:** The research method is descriptive by using secondary data from complete patient medical records of the essential hypertension patients undergoing outpatient treatment at Puskesmas Karang Rejo, Tarakan in the period of January-April 2017.

**Results:** A total of 557 medical records were selected, there were 72.53% (n = 404) female and 27.47% (n = 153) male; age ranged from 20-80 years (mean = 50.32 years). The most common of essential hypertension were 47.22% (n = 263) grade II hypertension and 45.42% (n = 253) grade I hypertension. The antihypertensive drugs were used single or in combination in the following order: Amlodipine (Calcium channel blockers), Captopril (ACE inhibitors), Hydrochlorothiazide/HCT (Diuretic), Methyldopa (alpha-2 adrenergic receptor agonist) and Isosorbid dinitrate (Vasodilator). Four hundred fifty four (81.51%) patients were treated with a single drug (monotherapy) and 103 (18.49%) patients were given combination therapy. Monotherapy and the combination of two antihypertensive drugs were used for prehypertension, grade I hypertension and grade II hypertension, with the most widely used drugs as monotherapy was amlodipine (67.86%, n = 378) and the mostly used combination therapy of two antihypertensive drugs was Amlodipine-Hydrochlorothiazide (15.80%, n = 88). The combination of antihypertensive Amlodipin-Hydrochlorothiazide-Captopril (0.35%, n=2) was used for hypertension grade II.

**Conclusion:** Amlodipine was the most widely used drug as monotherapy or combination drugs therapy in the treatment of essential hypertension at outpatient installations, Puskesmas Karang Rejo.

**Keywords:** *Essential hypertension, Antihypertensive Drugs and Puskesmas*

---

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Hipertensi esensial merupakan jenis hipertensi yang paling umum, meliputi sebanyak 90–95% dari seluruh kasus hipertensi. Penatalaksanaan dengan perubahan gaya hidup dan penggunaan obat antihipertensi. Tujuan penelitian untuk mengetahui penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo, Tarakan.

**Metode Penelitian:** Penelitian deskriptif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo Tarakan pada periode Januari-April 2017.

**Hasil Penelitian:** Hasil seleksi rekam medik didapatkan pasien hipertensi esensial sejumlah 557 pasien, terdiri dari 72,53% (n = 404) jenis kelamin perempuan dan 27,47% (n= 153) laki-laki; rentang usia 20-80 tahun (rata rata = 50,32 tahun). Hipertensi esensial sebagian besar adalah 47,22% (n = 263) hipertensi derajat II dan 45,42% (n = 253) derajat I. Obat antihipertensi yang digunakan dalam bentuk tunggal atau dalam bentuk kombinasi adalah sebagai berikut: Amlodipin (Calcium channel blockers), Captopril (ACE inhibitors), Hydrochlorothiazide/HCT (Diuretik), Methyldopa (alpha-2 adrenergic receptor agonist) and Isosorbid dinitrat (Vasodilator). Monoterapi digunakan untuk terapi 454 (81,51%) pasien dan terapi kombinasi digunakan terhadap 103 (18,49%) pasien. Monoterapi dan kombinasi 2 obat antihipertensi digunakan untuk prehipertensi, hipertensi derajat I, dan hipertensi derajat II, dengan obat yang paling banyak digunakan sebagai monoterapi adalah amlodipin (67,86%, n=378) dan kombinasi 2 obat yang paling banyak digunakan adalah Amlodipin-Hidroklorotiazid (15,80%, n = 88). Kombinasi Amlodipin-Hydrochlorothiazide-Captopril (0.35%, n=2) digunakan untuk hipertensi derajat II.

**Kesimpulan:** Amlodipin merupakan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi terhadap pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo, Tarakan.

**Kata kunci:** *Hipertensi esensial, Obat Antihipertensi dan Puskesmas*

---

## **PENDAHULUAN**

Hipertensi esensial merupakan jenis hipertensi yang paling umum, meliputi sebanyak 90–95% dari seluruh kasus hipertensi dan merupakan hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik) (Carretero, 2000 dan Oparil, 2003). Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi esensial. Penyebab multifaktorial meliputi faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivasi pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stress emosi, obesitas dan lain-lain (Oparil, 2003 dan Messerli, 2007).

Pada penderita hipertensi tujuan utama terapi hipertensi adalah mencegah komplikasi, menurunkan kejadian kardiovaskular, serebrovaskular, dan renovaskular, dengan kata lain menurunkan efek tekanan darah tinggi terhadap kerusakan end-organ (Tedjasukmana, 2012). Berdasarkan algoritma yang disusun *The Joint National Committee (JNC) VII*, terapi paling dini adalah mengubah gaya hidup. Jika hasil yang diinginkan tak tercapai maka diperlukan terapi dengan obat. Secara umum, golongan obat antihipertensi yang digunakan yaitu, Diuretik, ACE inhibitor (ACEI), Angiotensin-Receptor Blocker (ARB), Calcium channel Blocker (CCB), dan Beta blocker (Chobanian, 2003).

Berdasarkan Riskesdas 2013, prevalensi hipertensi nasional di Indonesia yang didapat berdasarkan pengukuran pada

penduduk umur > 18 tahun adalah 25,8% dengan prevalensi daerah tertinggi yaitu Bangka Belitung (30,9%), Kalimantan Selatan (30,8%), Kalimantan Timur (29,6) dan Jawa Barat (29,4%).

Data Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Utara 2016 dimana Puskesmas Karang Rejo Tarakan merupakan Puskesmas dengan pasien Hipertensi terbanyak di Kalimantan Utara. Tujuan penelitian untuk mengetahui penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo

## **METODE PENELITIAN**

Metode penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif kuantitatif dengan menggunakan data rekam medik pasien meliputi usia, jenis kelamin, klasifikasi hipertensi, golongan obat, jenis obat, serta penggunaan obat sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi.

Populasi adalah seluruh data rekam medik pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo Tarakan periode Januari-April 2017 dan pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling*.

Kriteria inklusi yaitu pasien hipertensi esensial rawat jalan yang baru pertama kali mendapat terapi obat antihipertensi di puskesmas tersebut dengan data rekam medik yang lengkap dan jelas.

Kriteria eksklusi adalah pasien hipertensi esensial rawat jalan yang mendapat terapi antihipertensi tetapi tidak memiliki data rekam medik yang lengkap, pasien hipertensi esensial yang pernah mendapatkan obat antihipertensi sebelumnya dan pasien hipertensi esensial dengan penyakit lain yang mendasari dan mendapat terapi selain obat antihipertensi

atau terapi obat lain untuk penyakit yang mendasarinya.

Analisis data disajikan secara deskriptif dengan menggunakan tabulasi dan dianalisis dengan menjelaskan karakteristik tiap variabel penelitian.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil dari data rekam medis pasien di Puskesmas Karang Rejo, Tarakan periode 1 Januari 2017 – 29 April 2017 diperoleh data sebanyak 26,947 pasien. Pasien yang di diagnosis hipertensi dan mendapat terapi obat antihipertensi sebanyak 2,618 pasien dengan 2,034 kasus hipertensi esensial dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 557 pasien.

### **Karakteristik Pasien**

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan penderita hipertensi esensial berjenis kelamin perempuan berjumlah 404 pasien (72,53%) dan berjenis kelamin laki-laki berjumlah 153 pasien (27,47%). Usia 29,62% (n=165) 20-44 tahun; 27,29% (n=152) 45-54 tahun; 14% (n=78) 55-59 tahun; 20,83% (n=116) 60-69 tahun; 8,26% (n=46) berusia diatas 70 tahun dan rata rata usia = 50,32 tahun. Derajat hipertensi: 7,36% (n=41) prehipertensi, 45,42% (n=253) hipertensi derajat I dan 47,22% (n=263) hipertensi derajat II (**Tabel 1**).

Kasus hipertensi esensial di Puskesmas Karang Rejo lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan jumlah pasien hipertensi esensial antara perempuan : laki laki mencapai 2,5 : 1. Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi kasus hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hipertensi pada wanita erat hubungannya dengan hormon estrogen pada perempuan. Wanita premenopause memiliki risiko dan kejadian hipertensi yang lebih rendah dibandingkan laki-laki dengan usia yang sama, tetapi risiko tersebut bertahap meningkat setelah menopause (Fitrianto, 2014 dan Gudmundsdottir, 2012). Peranan

hormone esterogen pada wanita sebagai faktor protektif pembuluh darah dengan meningkatkan kadar HDL yang merupakan faktor pelindung dalam pencegahan terjadinya proses aterosklerosis. Penambahan usia pada wanita hingga mengalami masa menopause keberadaan hormon estrogen mulai berkurang dan perubahan hormonal setelah menopause dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif seperti hipertensi (Pangaribuan, 2015 dan Gudmundsdottir, 2012 ). Hasil penelitian tentang pengaruh menopause terhadap tekanan darah menunjukkan bahwa pada wanita postmenopause tekanan sistolik lebih tinggi 45 mmHg dari pada wanita premenopause (Gudmundsdottir, 2012). Hipotesis lain terkait terjadinya hipertensi pada perempuan dapat disebabkan konsentrasi adiponectin yang disekresikan oleh jaringan adiposa lebih rendah pada perempuan. Adiponectin berfungsi sebagai antiatherosclerotic protein dan memiliki efek protektif terhadap pembuluh darah (Lee, 2007).

Hasil penelitian didapatkan penderita hipertensi esensial terbanyak pada kelompok usia > 44 tahun (70, 38 %, n=392), hal ini disebabkan beberapa faktor seperti elastisitas pembuluh darah yang berkurang dan fungsi ginjal sebagai penyeimbang tekanan darah akan menurun. Peningkatan prevalensi hipertensi sesuai dengan peningkatan usia dan biasanya pada usia  $\geq$  40 tahun (Fisher, 2005). Penelitian tentang karakteristik pasien hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD I Lagaligo Kabupaten Luwu Timur tahun 2014 menunjukkan penderita hipertensi pada usia  $\geq$  41 tahun (96%) lebih banyak dibandingkan dengan usia  $\leq$  41 tahun (4%) (Tandililing, 2017).

Penderita hipertensi esensial di Puskesmas Karang Rejo sebagian besar mengalami hipertensi derajat I dan hipertensi derajat II, dan hal tersebut berhubungan dengan sebagian besar penderita hipertensi esensial berjenis kelamin perempuan dan usia > 44 tahun.

Usia, obesitas dan stress merupakan faktor utama penyebab hipertensi esensial dan faktor risiko lainnya seperti konsumsi kafein, makanan (garam dan lemak), aktifitas fisik dan merokok (Chobanian, 2003 dan Lackland, 2015). Penelitian yang dilakukan Santosa, dkk (2016) tentang

faktor risiko kejadian hipertensi di Puskesmas Kendurian, Tuban dan hasil penelitian menunjukkan dimana usia, jenis kelamin perempuan, obesitas, merokok, kurang aktifitas fisik, konsumsi garam dan lemak merupakan faktor risiko hipertensi derajat I dan derajat II.

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien

Karakteristik	n =557	
	Jumlah Pasien	Persentase (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	404	72,53%
Laki laki	153	27,47%
<b>Usia (tahun)</b>		
20 – 44	165	29,62%
45 – 54	152	27,29%
55 – 59	78	14,00%
60 – 69	116	20,83%
70 - 80	46	8,26%
Rata rata = 50,32 tahun		
<b>Derajat Hipertensi</b>		
Prehipertensi	41	7,36%
Hipertensi derajat I	253	45,42%
Hipertensi derajat II	263	47,22%

**Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi**

Berdasarkan penelitian didapatkan obat antihipertensi yang digunakan dalam bentuk tunggal atau dalam bentuk kombinasi adalah sebagai berikut: Amlodipin (CCB), Captopril (ACEI), Hydrochlorothiazide/HCT (Diuretik), Methyldopa (alpha-2 adrenergic receptor agonist) and Isosorbid dinitrat (Vasodilator). Penggunaan obat antihipertensi sebagai monoterapi 81,51% (n=454) dan terapi kombinasi 18,49% (n=103) (**Tabel 2**).

Amlodipin (CCB) merupakan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan di Puskesmas Karang Rejo sebagai monoterapi 67,86% (n=378) dibandingkan dengan Captopril (ACEI) 9,34% (n=52), HCT (Diuretik) 3,77% (n=21) dan Methyldopa (alpha-2 adrenergic receptor agonist) 0,54% (n=3) (**Tabel 2**).

Berdasarkan panduan JNC VII (Chobanian, 2003) dan ESH-ESC 2018 (Williams, 2018) dimana ACEI, CCB dan Diuretik merupakan golongan obat antihipertensi lini pertama. Amlodipin merupakan golongan Calcium channel blockers (CCB) yang bersifat vaskulo selektif, memiliki bioavailabilitas oral yang relatif rendah, memiliki waktu paruh yang panjang, dan absorpsi yang lambat sehingga mencegah tekanan darah turun secara mendadak. Calcium channel blockers menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Calcium channel blockers tidak dipengaruhi asupan garam sehingga berguna bagi orang yang tidak mematuhi diet garam. Amlodipin sangat bermanfaat mengatasi hipertensi darurat karena dosis awalnya yaitu 10 mg dapat menurunkan tekanan darah dalam waktu 10 menit (Nafrialdi, 2012). Studi penggunaan obat

antihipertensi bagi pasien gagal ginjal kronik yang menjalani perawatan di RSUP Prof Dr. R.D Kandou Manado periode juli 2013 – juni 2014 menunjukkan obat antihipertensi yang sering digunakan pada kelompok terapi tunggal yaitu golongan CCB (Amlodipin) (58,3%), golongan Diuretik (Furosemid) (33,3%) dan golongan ACEI (Captopril) (8,3%) (Muchtar, 2015). Profil penggunaan obat antihipertensi di RSUD Lagaligo Luwu, amlodipin merupakan antihipertensi terbanyak yang digunakan sebagai monoterapi yaitu sebesar 44,27% (Tandililing, 2017). Hasil penelitian ini menunjukkan kesesuaian dengan penelitian sebelumnya bahwa penggunaan amlodipin sebagai monoterapi obat antihipertensi lebih tinggi dibandingkan antihipertensi golongan lainnya. Methyropa merupakan obat pilihan utama untuk hipertensi kronik parah pada kehamilan (tekanan diastolik lebih dari 110 mmHg) untuk dapat menstabilkan aliran darah uteroplasenta dan hemodinamik janin. Methyropa memiliki faktor resiko B pada kehamilan tetapi aman bagi ibu dan janin, dimana telah digunakan dalam jangka waktu yang lama dan belum ada laporan efek samping pada pertumbuhan dan perkembangan janin (Sibai, 1996).

Obat antihipertensi sebagai monoterapi diberikan untuk pasien dengan prehipertensi 6,64% (n=37), hipertensi derajat I 42,01% (n=234) dan hipertensi derajat II 32,86% (n= 183) (**Tabel 3**). Penggunaan monoterapi terhadap pasien dengan prehipertensi tidak sesuai dengan JNC VII, dimana pasien prehipertensi tidak diindikasikan penggunaan obat antihipertensi dan hanya dianjurkan untuk mengatur pola hidup sehat (Chobanian, 2003). Menurut ESH-ESC 2018, prehipertensi merupakan prekursor hipertensi derajat I. Penderita prehipertensi dengan faktor risiko CAD (Coronary Artery Disease) dan CVD (Cardiovascular Disease) dapat diberikan monoterapi dosis rendah untuk mencegah timbulnya

hipertensi derajat I (Williams, 2018). Penelitian yang dilakukan Julius dkk, 2006 dimana penggunaan monoterapi Angiotensin-Receptor Blocker (ARB) terhadap penderita prehipertensi efektif mencegah timbulnya hipertensi derajat I. Penggunaan monoterapi terhadap pasien hipertensi derajat I merupakan golongan obat antihipertensi lini pertama dan hal ini sesuai dengan JNC VII dan ESH-ESC 2018. Pada penelitian ini, monoterapi juga digunakan untuk pasien dengan hipertensi derajat II dan hal ini tidak sesuai dengan JNC VII. Berdasarkan ESH-ESC 2018, terapi hipertensi derajat II dapat dimulai dari monoterapi dosis tinggi dan jika tidak tercapai target terapi <140/90 mmHg dapat digunakan terapi kombinasi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ulfa, dkk (2018) di Poli Penyakit Dalam RS Bhayangkara Porong dimana amlodipin dapat menurunkan tekanan darah dari kategori hipertensi derajat II ( $\geq 160$  atau  $\geq 100$  mmHg) menjadi kategori prehipertensi (120-139 atau 80-89 mmHg) setelah 3 bulan terapi. Penelitian lain yang dilakukan di Puskesmas Baranti Kabupaten Sidenreng Rappang tahun 2013 terhadap penderita hipertensi derajat II dan setelah 30 hari terapi amlodipin dapat menurunkan tekanan darah pasien hipertensi sebesar 32,94/16,38 mmHg, captopril dapat menurunkan tekanan darah pasien hipertensi sebesar 29,16/11,83 mmHg dan hidrokloriazid dapat menurunkan tekanan darah pasien hipertensi sebesar 27,05/9,35 mmHg (Baharuddin, 2013).

Kombinasi obat antihipertensi digunakan terhadap 103 (18,50%) pasien di Puskesmas Karang Rejo dan yang paling banyak digunakan adalah kombinasi Amlodipin + HCT 15,80% (n=88) (**Tabel 2**). Terapi kombinasi 2 obat antihipertensi pada penelitian ini digunakan terhadap pasien hipertensi derajat II 14,00% (n=78), hipertensi derajat I 3,41% (n=19) dan prehipertensi 0,72% (n=4) (**Tabel 3**). Berdasarkan ESH-ESC 2018 terapi kombinasi yang disarankan adalah

golongan ACEI + Diuretik, ACEI + CCB, ARB + Diuretik dan ARB + CCB. Kombinasi golongan CCB+Diuretik termasuk dalam kombinasi dua obat yang dimungkinkan (Gradman, 2010). Kombinasi 2 obat antihipertensi digunakan untuk hipertensi derajat II dengan tujuan tercapai target terapi <140/90 mmHg. Kombinasi 3 obat hipertensi diberikan jika pada penggunaan dua kombinasi hipertensi tidak mencapai target terapi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Tandililing dkk, 2017 tentang profil penggunaan obat antihipertensi di RSUD Lagaligo Luwu dimana kombinasi Amlodipin + HCT merupakan antihipertensi terbanyak yang digunakan sebagai terapi kombinasi yaitu sebesar 15,17% (Tandililing, 2017). Penelitian lain tentang penggunaan obat antihipertensi bagi pasien gagal ginjal kronik yang menjalani perawatan di RSUP Prof Dr. R.D Kandou Manado dimana obat antihipertensi yang sering digunakan sebagai

terapi kombinasi golongan Diuretik+CCB (27,6%), Diuretik+ACEI (17,2%), dan ARB+CCB (13,8%) (Muchtar, 2015). Pada penelitian ini, kombinasi 2 obat antihipertensi juga digunakan terhadap penderita prehipertensi dan hal ini tidak sesuai dengan pedoman JNC VII dan ESH-ESC 2018. Penggunaan kombinasi 2 obat antihipertensi terhadap penderita hipertensi derajat I merupakan perpanjangan dari monoterapi, dimana pasien tidak dapat mengontrol gaya hidup dan kombinasi 2 obat antihipertensi dosis rendah dapat digunakan (Gradman, 2010 dan Egan, 2012).

### KESIMPULAN

Amlodipin merupakan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi terhadap pasien hipertensi esensial rawat jalan di Puskesmas Karang Rejo, Tarakan.

**Tabel 2.** Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi

Penggunaan Obat Antihipertensi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
<i>Monoterapi</i>		
Amlodipin (CCB)	378	67,86%
Captopril (ACEI)	52	9,34%
HCT (Diuretik)	21	3,77%
Methyldopa (alpha-2 receptor agonist)	3	0,54%
<i>Kombinasi 2 Obat</i>		
Amlodipin + HCT	88	15,80%
Captopril + HCT	9	1,62%
Amlodipin + Captopril	3	0,54%
Amlodipin + ISDN	1	0,18%
<i>Kombinasi 3 Obat</i>		
Amlodipin + Captopril + HCT	2	0,35%
<b>Total</b>	<b>557</b>	<b>100 %</b>

CCB = Calcium channel blockers, ACEI = ACE inhibitors, HCT = Hydrochlorothiazide, ISDN = Isosorbid dinitrat

**Tabel 3.** Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Menurut Derajat Hipertensi

Klasifikasi Tekanan Darah	Penggunaan Obat	Frekuensi	Persentase (%)
Prehipertensi	Monoterapi	37	6,64%
	Kombinasi 2 Obat	4	0,72%
Hipertensi derajat I	Monoterapi	234	42,01%
	Kombinasi 2 obat	19	3,41%
Hipertensi derajat II	Monoterapi	183	32,86%
	Kombinasi 2 obat	78	14,00%
	Kombinasi 3 obat	2	0,36%
Total		557	100 %

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimah kasih kepada pihak Puskesmas Karang Rejo Tarakan yang telah membantu dan memberikan informasi yang diperlukan kepada peneliti.

### DAFTAR PUSTAKA

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. (p: 88 – 90).

Baharuddin, Kabo P dan Suwandi D, 2013. *Perbandingan efektifitas dan efek samping Obat Anti Hipertensi terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien*. Master Tesis Program Biomedik, Universitas Hasanudin.

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2017. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from American Heart Association. *Circulation*. 135 (10):e146-e603.

Carretero OA and Oparil S. 2000. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 101 (3): 329–35.

Chobanian AV, et al. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 (6): 1206–52.

Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Utara. 2016. *Profil Kesehatan Provinsi*

*Kalimantan Utara*. Tanjung Selor: Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Utara.

Egan BM *et al.* 2012. Initial Monotherapy and Combination Therapy and Hypertension Control the First Year. *Hypertension*. 59:1124-1131.

Fitrinto H, Azmi S, Kadri H. 2014. Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Esensial di Poliklinik Ginjal Hipertensi RSUP DR. M. Djamil Tahun 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas* 3(1) : 45 – 48.

Fisher ND, Williams GH. 2005. "Hypertensive vascular disease". Di Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). New York, NY: McGraw-Hill. pp. 1463–81.

Gudmundsdottir H, et al. 2012. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 3(3): 137 –146.

Gradman AH *et al.* 2010. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 4(1), 42–50.

Julius S *et al.* 2006. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *New Engl J Med* 354:1685- 97.

James, Paul A, et al. 2013. "2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults". *JAMA*. 311 (5): 507–20.

Lackland DT, Weber MA. 2015. "Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core". *The*

- Canadian journal of cardiology*. 31 (5): 569–71.
- Lee, Hyun-Sook, Lee, Myoungsook, Hyojee, J. (2007). Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women. *Asian Pacific. Journal of Clinical Nutrition*, 16 (1), 10.
- Messerli, F. H, Williams, B, Ritz, E. (2007). "Essential hypertension : The Lancet". *Lancet*. **370** (9587): 591–603.
- Muchtar NR, Tjitrosantoso H dan Bodhi W. 2015. Studi penggunaan obat antihipertensi bagi pasien gagal ginjal kronik yang menjalani perawatan di RSUP Prof Dr. R.D Kandou Manado periode juli 2013 – Juni 2014. *Pharmacon* Vol 4, No. 3, 22-28.
- Nafrialdi. 2012. "Antihipertensi". *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologik dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (p: 341 – 360).
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA (November 2003). "Pathogenesis of hypertension". *Ann. Intern. Med.* **139** (9): 761–76.
- Pangaribuan, L., & Lolong, D. B. 2015. "Hubungan penggunaan kontrasepsi pil dengan kejadian hipertensi pada wanita usia 15-49 tahun di Indonesia tahun 2013 (analisis data riskesdas 2013)". *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 25(2), 89-96.
- Santosa LHK, et al. 2016. Faktor Risiko Kejadian Hipertensi di Puskesmas Kendurian, Tuban . *Jurnal Kedokteran Diponegoro* ,Vol 5 (4), 1182-1191.
- Sibai, B.M., 1996. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *The New England Journal of Medicine*, Vol 335, 257-265
- Tandililing S, Mukaddas A, Faustine I. 2017. "Profil Penggunaan Obat Pasien Hipertensi Esensial di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah I Lagaligo Kabupaten Luwu Timur Periode Januari – Desember Tahun 2014". *Galenika Journal of Pharmacy*. Vol. 3 (1) : 49 – 56.
- Tedjasukmana P. 2012. "Tatalaksana Hipertensi". *Cermin Dunia Kedokteran* 192, vol. 39 no. 4. pp 251 – 255.
- Ulfa NM, Prasetya RA, Adelia L. 2018. Profil Penurunan Tekanan Darah pada Terapi Obat Antihipertensi Golongan CCB Dihidropiridin Antara Amlodipin Dibandingkan Nifedipin Oral Osmotik. *Journal of Pharmacy and Science* Vol. 3, No.1, 34 – 39.
- Williams B *et al.* 2018. 2018 ESH-ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 3021–3104.