

A. Pendahuluan

Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan di pembuluh darah naik secara persisten (WHO, 2015)¹.

Kebanyakan orang dengan hipertensi tidak mempunyai gejala atau keluhan sama sekali, ini mengapa hipertensi dikenal sebagai “*silent killers*” (WHO, 2015)¹. Hipertensi di layanan primer sudah dikenal sebagai penyakit tersering yang bisa menyebabkan penyakit yang lebih berbahaya seperti infark miokard, stroke, gagal ginjal, dan kematian jika tidak terdiagnosis segera dan tidak ditangani dengan benar (James et al., 2013)².

Sampai saat ini, hipertensi masih merupakan tantangan besar di Indonesia. Hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer kesehatan. Hal itu merupakan

masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi, yaitu sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas 2013 (Depkes RI, 2014)³.

Kebanyakan pasien hipertensi mempunyai faktor resiko lain yang menyertai seperti dislipidemia, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, obesitas, merokok, dan diabetes (Weber, 2013)⁴. Pasien diabetes mellitus dengan hipertensi mempunyai resiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular dan merupakan penyebab kematian prematur tertinggi pada pasien diabetik (Aksnes *et al.*, 2012)⁵.

Diabetes mellitus dan hipertensi merupakan penyakit yang saling berhubungan dan merupakan faktor predisposisi terkuat timbulnya aterosklerosis. Hipertensi dua kali lebih sering ditemukan pada pasien mempunyai diabetes mellitus

dibanding orang yang tidak memunyainya. Prevalensi hipertensi dengan diabetes meningkat dikarenakan hipertensi dan *non insulin dependent diabetes mellitus* meningkat seiring dengan usia. Diperkirakan 35-75% komplikasi kardiovaskular dan ginjal pada pasien diabetes mellitus dihubungkan dengan hipertensi.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif dengan pengumpulan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Subyek penelitian yang dipakai adalah seluruh pasien hipertensi dengan diabetes mellitus yang memiliki rekam medis yang lengkap dan di rawat di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 periode Januari 2015 – September 2016. Dengan menggunakan rumus

Keputusan terapi farmakologis selalu mengandung pertimbangan manfaat, resiko dan keamanan. Meminimalkan resiko pengobatan dengan meminimalkan masalah ketidakamanan pemberian obat antihipertensi dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan resiko minimal (Baharuddin *et al.*, 2013)⁶.

yang dikembangkan oleh Snedecor dan Cochran hasil perhitungan didapatkan besar sampel sebesar 46. Jadi besar sampel minimal pada penelitian ini adalah 46 catatan medik yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusif.

Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien terdiagnosis hipertensi dengan diabetes mellitus pada bulan Januari 2015 – September 2016, tercatat menggunakan antihipertensi dan

tercantumkan nilai tekanan darah dan kadar gula darah pada rekam medis sedangkan kriteria eksklusinya yaitu pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

C. Hasil Penelitian

Penelitian yang dilakukan pada pasien hipertensif dengan diabetes mellitus di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2, dengan total subjek berjumlah 49 pasien didapatkan hasil sebagai berikut :

Dari tabel 1 diketahui dari 49 sampel terdapat 27 pasien berjenis kelamin laki-laki (55,10%) dan 22 pasien berjenis kelamin perempuan (44,90%).

Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin

Variabel	Jumlah
Laki-laki	27
Perempuan	22
Jumlah	49

Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan usia

Usia	Jumlah
18-59 Th	25

20-50 Th	24
Jumlah	49

Dari Tabel 2, didapatkan jumlah pasien pada kategori usia 18-59 tahun sebanyak 25 orang (51,02%) dibanding kategori usia lebih dari 59 tahun yang berjumlah 24 orang (48,98%).

Dari Tabel 3, didapatkan 29 pasien terdiagnosis hipertensi dengan diabetes mellitus tanpa penyakit penyerta lain dan 20 pasien terdiagnosis hipertensi dengan diabetes mellitus dengan penyakit penyerta lainnya.

Tabel 3. Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis

Diagnosis	Jumlah
HT+DM	29
HT+DM+Komplikasi lain	20
Jumlah	49

Tabel 4. Karakteristik pasien berdasarkan komplikasi lain

Diagnosis	Jumlah
Gagal Jantung	10
CKD	4
Jumlah	3

Gagal	2
Jantung+CKD	1
Stroke	
IHD	
Jumlah	20

Dari tabel 4 di atas diperoleh pasien dengan penyakit penyerta gagal jantung sebanyak 10 pasien (50%), CKD sebanyak 4 pasien (20%), gagal jantung disertai CKD sebanyak 3 pasien (15%), stroke sebanyak 2 pasien (10%) dan IHD sebanyak 1 pasien (5%).

Tabel 5. Pola Penggunaan Obat

Antihipertensi	Jumlah
CCB	111
ARB	87
Diuretik	68
ACEI	25
Beta Bloker	15
Alfa2 Agonis	9

CCB merupakan jenis antihipertensi yang paling banyak digunakan, sebanyak 111 (35,46%), jenis yang paling banyak digunakan adalah Amlodipin sebanyak 87, diikuti Nifedipin 8, Perdipin 3, Adalat 8 dan Herbeser 5. ARB sebanyak 85

(27,16%) jenis yang digunakan adalah Valsartan sebanyak 43, Irbesartan 22 dan Candesartan 20 . Diuretik lain sebanyak 68 (21,73%), jenis yang digunakan adalah Furosemid sebanyak 52, Spironolacton 13 dan Manitol 3. ACEI sebanyak 25 (7,99%), jenis yang digunakan adalah Captopril sebanyak 20, Lisinopril 4 dan Ramipril 1. Beta Blocker sebanyak 15(4,79%), jenis yang digunakan adalah Bisoprolol sebanyak 12 dan Carvedilol 3. Alfa 2 Agonis sebanyak 9 (2,88%), jenis yang digunakan adalah Clonidin sebanyak 9 dan tidak didapatkan penggunaan diuretik thiazide dalam sampel penelitian ini.

Tabel 6. Ketepatan Terapi

Antihipertensi menurut JNC 8.

Hasil	Jumlah
Sesuai	45
Tidak Sesuai	4

Jumlah

Dari tabel 6 didapatkan 45 sampel (91,84%) yang sesuai dengan guideline terapi antihipertensi JNC 8 dan 4 (8, 16%) yang tidak sesuai.

Terdapat 5 poin rekomendasi JNC 8 yang berhubungan dengan topik penelitian ini yaitu rekomendasi 4, rekomendasi 5, rekomendasi 6, rekomendasi 8 dan rekomendasi 9.

1. Rekomendasi 5 dan 6

Rekomendasi 5 dan 6 berisi tentang target tekanan darah dan pemilihan jenis terapi inisial untuk pasien hipertensi dengan diabetes mellitus. Terdapat 16 pasien yang memenuhi rekomendasi 5 dan 6 dan 23 pasien yang memenuhi rekomendasi 6 saja.

2. Rekomendasi 4 dan 8

Rekomendasi 4 dan 8 berisi tentang target tekanan darah dan pemilihan jenis terapi inisial untuk

pasien dengan penyakit ginjal kronik (CKD). Terdapat 4 pasien memenuhi rekomendasi 8 namun rekomendasi 4 belum terpenuhi.

3. Hasil Evaluasi yang “Tidak Sesuai”

Hasil “Tidak Sesuai” didapatkan karena terdapat terapi pada pasien yang tidak sesuai dengan poin-poin rekomendasi JNC 8 yang berkaitan. Terdapat 4 pasien yang tidak sesuai rekomendasi JNC 8.

D. Pembahasan

1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia.

Semakin bertambah usia maka semakin tinggi juga risiko hipertensi, faktor utama dalam terjadinya hipertensi adalah elastisitas dinding pembuluh darah semakin menurun dengan bertambahnya umur (Hanifa, 2011)⁷. Oleh karena itu prevalensi hipertensi di kalangan usia lanjut

cukup tinggi yaitu sekitar 40% dengan tingkat kematian sekitar 50% di atas umur 60 tahun (Iqbal, 2011)⁸.

Dalam penelitian ini jumlah yang lebih tinggi meskipun tidak secara signifikan pada kategori usia 18-59 tahun sebanyak 25 orang (51,02%) dibanding kategori usia lebih dari 59 tahun yang berjumlah 24 orang (48,98%), hal ini bersesuaian dengan studi prevalensi Hipertensi pada Diabetes Mellitus tipe 2 oleh Venugopal tahun 2014 yang menyatakan 75,6% dari 250 total sampel yang diteliti berusia kurang dari 60 tahun.

2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 periode Januari

2015-September 2016 didominasi oleh pasien berjenis kelamin laki-laki meskipun tidak secara signifikan. Hal ini dikarenakan usia rata-rata sampel jenis kelamin laki-laki lebih tinggi yaitu 63,96 tahun dibanding rata-rata usia jenis kelamin perempuan yaitu 55,95 yang sesuai dengan teori faktor risiko usia, yaitu semakin meningkat usia maka semakin tinggi juga risiko hipertensi (Iqbal, 2011)⁸. Hal lain yang berkaitan dengan ini adalah hipertensi lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita pada usia produktif karena wanita mempunyai hormon estrogen yang dapat melindungi dari hipertensi dan komplikasinya. Namun ketika memasuki menopause, prevalensi hipertensi pada wanita dan pria cenderung setara karena terjadi penurunan kadar estrogen (Mansjoer, 2014)⁹.

3. Karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosis dan Komplikasi.

Dari hasil penelitian diperoleh data sebanyak 29 pasien (59,18%) menderita hipertensi dan diabetes mellitus tanpa penyakit penyerta lain yang merupakan yang terbanyak dibanding dengan 20 pasien (40,82%) yang terdiagnosis dengan hipertensi dan diabetes mellitus dengan penyakit penyerta lain. Hal ini dikarenakan diabetes mellitus sendiri merupakan salah satu penyakit penyerta hipertensi yang prevalensinya memang sudah diketahui lebih banyak dibanding dengan penyakit penyerta lain, namun pada penelitian ini sampel dengan diabetes mellitus dibandingkan dengan penyakit penyerta lain sehingga jumlah pasien terdiagnosis hipertensi dengan diabetes mellitus tanpa penyakit penyerta lain lebih tinggi.

Sedangkan penyakit penyerta selain diabetes mellitus yang tertinggi jumlahnya adalah gagal jantung sebanyak 10 pasien (20,40%). Hasil ini didapatkan karena hipertensi dan diabetes mellitus merupakan 2 dari 3 faktor risiko utama gagal jantung (Roger, 2014)¹⁰. Hal yang sama juga terjadi untuk CKD, hipertensi merupakan salah satu faktor risiko paling kuat terjadinya CKD ditambah dengan diabetes mellitus yang juga merupakan salah satu faktor risiko menengah untuk CKD (Singh et al., 2013)¹¹.

4. Pola Penggunaan Antihipertensi.

Berdasarkan hasil penelitian pada gambar 8, CCB merupakan jenis antihipertensi yang paling banyak digunakan diikuti dengan ARB, Diuretik lain, ACEI, Beta Blocker dan Alfa 2 Agonis. CCB merupakan antihipertensi yang paling banyak

digunakan karena merupakan vasodilator dengan aksi diuretik ringan, CCB dianggap sebagai pilihan terapi yang baik pada sebagian besar pasien hipertensi yang mengalami peningkatan *peripheral vascular resistancy*. (Vidt & Borazanian, 1991)¹².

Selain itu CCB dan ARB adalah rekomendasi lini pertama dalam pengobatan hipertensi menurut JNC 8 oleh karena itu jenis antihipertensi ini cukup umum digunakan namun untuk ACEI meskipun merupakan rekomendasi lini pertama JNC 8 mulai kurang umum digunakan karena beberapa hal, yaitu risiko efek samping yang ditimbulkan cukup mengganggu yaitu batuk kering dan menurut rekomendasi 9 JNC 8 tidak diperbolehkan digunakan bersama ARB (James et al., 2013)². Sedangkan jenis diuretik lain cukup banyak

digunakan dikarenakan adanya diagnosis penyerta seperti gagal jantung kongestif yang salah satu terapi lini utamanya adalah diuretik loop (Furosemid), thiazide maupun aldosterone antagonist (Spironolacton).

Untuk pemilihan jenis obat CCB yang paling banyak adalah Amlodipin, hal ini dikarenakan Amlodipin merupakan long-acting calcium antagonist sehingga lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi esensial dibanding dengan nifedipin yang merupakan short-acting (Cappuccio et al., 1993)¹³. Sedangkan untuk ARB jenis obat yang paling banyak digunakan adalah Valsartan dikarenakan Valsartan 160mg lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibanding Irbesartan 150mg dan lebih efektif

menurunkan tekanan darah diastolik dibandingkan dengan Candesartan 16mg (Nixon et al., 2009)¹⁴. Pemilihan jenis obat ACEI yang terbanyak adalah Captopril, selain karena memang obat yang paling umum digunakan oleh klinisi dalam menangani hipertensi dan tidak ada bukti-bukti yang mendukung bahwa Captopril tidak lebih baik dalam menurunkan tekanan darah dibanding ACEI lain namun Captopril diketahui sebagai ACEI yang terendah dalam kaitannya terhadap insidensi gagal ginjal dibanding ACEI lain (Sun et al., 2016)¹⁵.

5. Evaluasi Penggunaan Terapi Antihipertensi menurut JNC 8.

Evaluasi ini dilakukan dengan membandingkan sampel mulai dari target tekanan darah, jenis antihipertensi yang digunakan dan indikasi-indikasi lainnya dengan

rekomendasi-rekomendasi dan algoritma terapi menurut JNC 8.

Terdapat 5 poin rekomendasi JNC 8 yang berhubungan dengan topik penelitian ini yaitu rekomendasi 4 yang berisi tentang target tekanan darah dan inisiasi terapi pasien yang menderita CKD, rekomendasi 5 yang berisi tentang target tekanan darah dan inisiasi terapi pasien yang menderita diabetes mellitus, rekomendasi 6 yang berisi tentang pemilihan jenis antihipertensi pada pasien dengan diabetes mellitus, rekomendasi 8 yang berisi tentang pemilihan jenis antihipertensi pada pasien dengan CKD dan rekomendasi 9 yang menyimpulkan rekomendasi-rekomendasi sebelumnya.

1. Rekomendasi 5 dan 6

Jumlah pasien yang hasil evaluasinya memenuhi rekomendasi 5 dan 6 sebanyak 16 dan yang

memenuhi rekomendasi 6 saja sebanyak 23.

Pada rekomendasi 5 menyatakan bahwa pada populasi usia 18 tahun atau lebih dengan diabetes, inisiasi terapi farmakologi untuk menurunkan tekanan darah pada tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih, dan target terapi tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg. Rekomendasi 6 menyatakan bahwa pada populasi usia 18 tahun atau lebih dengan diabetes pemilihan jenis antihipertensi untuk inisial terapi harus termasuk diuretik thiazide, CCB, ACEI, atau ARB, oleh karena itu pasien nomor 5, 6, 7, 8, 14, 16, 23, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46 dan 47 tidak memenuhi rekomendasi 5 dikarenakan target tekanan darah

yang belum tercapai meskipun pemilihan terapi sudah memenuhi rekomendasi 6. Target tekanan darah yang ditetapkan pada rekomendasi 5 adalah <140/90 mmHg berdasarkan Expert Opinion dikarenakan tidak ada RCT yang memiliki data bahwa pasien diabetes dengan tekanan darah <140/90 mmHg memiliki outcome yang lebih baik dibanding yang tidak, namun terdapat 3 RCT (SHEP, Syst-Eur, UKPDS) yang menyatakan bahwa terapi pada target tekanan darah sistolik lebih rendah dari 150 mmHg meningkatkan hasil kesehatan kardiovaskular dan cerebrovaskular serta menurunkan mortalitas (James et al., 2013)². Untuk rekomendasi 6 yaitu tentang pemilihan jenis terapi didasarkan dari RCT yang hanya meneliti tentang satu jenis obat antihipertensi dengan lainnya yang bukan plasebo. Keempat obat yang

direkomendasikan ini dinilai dari angka mortalitas, *outcome* kardiovaskuler, serebrovaskuler dan ginjal yang pada akhirnya beta bloker tidak direkomendasikan untuk terapi inisial karena mempunyai angka kematian akibat kardiovaskular lebih tinggi dibanding 4 obat rekomendasi. Alfa 2 Antagonis juga tidak direkomendasikan sebagai terapi inisial karena memperburuk keadaan cerebrovaskular dan gagal jantung dibanding 4 obat rekomendasi JNC 8 (James et al., 2013)².

2. Rekomendasi 4 dan 8

Pada rekomendasi 4 dan 8 menyatakan bahwa pada populasi berumur 18 tahun atau lebih dengan penyakit ginjal kronik (CKD), inisiasi terapi farmakologi untuk menurunkan tekanan darah diastolik pada 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik kurang dari 90 mmHg atau

lebih, dan terapi dengan target tekanan darah sistolik <140 mmHg dan target tekanan darah diastolik <90 mmHg dan inisial (atau tambahan) terapi antihipertensi harus termasuk ACEI atau ARB. Ini berlaku untuk seluruh pasien CKD dengan hipertensi tanpa melihat ras atau status diabetes.

Pasien 17, 20, 21 dan 40 adalah pasien hipertensi dan diabetes mellitus dengan CKD oleh karena itu rekomendasi JNC 8 yang diterapkan pada pasien-pasien ini adalah rekomendasi 4 dan 8 yaitu pemilihan obat harus termasuk ACEI atau ARB dan target tekanan darah <140/90 mmHg. Pasien 17, 20, 21 dan 40 sudah memenuhi rekomendasi 8 namun untuk rekomendasi 4 masih belum terpenuhi dikarenakan kondisi tekanan darah yang naik turun setiap pengobatan hal ini kemungkinan

besar disebabkan kondisi CKD dari masing-masing pasien. Rekomendasi 4 yang menjelaskan tentang target terapi didasarkan dari bukti bahwa target tekanan darah < 130/80 mmHg tidak lebih baik atau hasilnya sama dengan target tekanan darah < 140/90 mmHg oleh karena JNC 8 merekomendasikan tekanan darah cukup dibawah 140/90mmHg. Sedangkan untuk pemilihan jenis antihipertensi ini didasarkan dari cara kerja dari obat jenis antihipertensi ini, ACEI dan ARB yang bekerja pada sistem renin angiotensin sehingga outcome terhadap ginjal lebih baik dibandingkan dengan antihipertensi jenis lain (James et al., 2013)².

3. Hasil Evaluasi yang “Tidak Sesuai”

Terdapat beberapa kesamaan antara sampel yang hasil evaluasinya “Tidak Sesuai”, pasien 3 pada P3

terapi yang diberikan yaitu kombinasi ACEI dan ARB, pasien 12 pada P1 terdapat terapi kombinasi antar ACEI dan ARB dan begitu juga pasien 19 pada P1. Hal ini berkaitan dengan rekomendasi 9 JNC 8 yang menyatakan tidak direkomendasikan untuk menggunakan antihipertensi jenis ACEI dan ARB pada satu pasien yang sama, meskipun penggunaan kombinasi ACEI dan ARB akan menurunkan 2 sampai 3 mmHg dibanding terapi tunggal namun untuk outcome jangka panjang risiko mengalami gangguan ginjal (renal impairment) lebih tinggi sehingga tidak disarankan untuk menggunakan terapi kombinasi ACEI dan ARB (Misra & Stevermer, 2009)¹⁶.

Untuk pasien 9 didapatkan hasil yang “Tidak Sesuai” dikarenakan tidak adanya ACEI atau ARB pada P3 yang mengakibatkan

ketidaksesuaian dengan rekomendasi

8. Penggunaan ACEI atau ARB pada pasien dengan CKD akan memberikan prognosis yang lebih baik karena diketahui bahwa ACEI atau ARB dapat mengurangi keparahan dari hipertrofi ventrikel kiri, dilatasi, remodeling, dan gagal jantung yang cukup umum pada pasien CKD oleh karena itu pemberian ACEI atau ARB pada pasien CKD akan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular. Selain itu ACEI atau ARB juga bisa sebagai agen renoprotective pada pasien CKD yang berkontribusi langsung terhadap perbaikan prognosis pasien CKD (Molnar et al., 2014)¹⁷.

E. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa evaluasi ketepatan terapi farmakologis antihipertensi pada pasien hipertensi

dengan diabetes mellitus di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 periode Januari 2015-September 2016, didapatkan 45 pasien (91,84%) sesuai dalam pemberian terapi antihipertensi dengan *guideline* JNC 8 dan 4 pasien (8,16%) tidak sesuai dalam pemberian terapi antihipertensi dengan *guideline* JNC 8.

F. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai evaluasi penggunaan antihipertensi pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus menurut JNC 8 dengan metode prospektif di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 agar memperoleh gambaran pada skala yang lebih besar.
2. Tenaga medis agar lebih mempertimbangkan mengenai penggunaan antihipertensi yang

diberikan kepada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus agar didapatkan *outcome* yang lebih baik.

3. Untuk pihak RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 agar lebih memperjelas penulisan data rekam medis seperti penulisan nama, dosis dan frekuensi pemberian obat agar lebih mudah dalam mendapatkan informasi yang bersumber dari data rekam medis.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. (2015). *Q&As on hypertension*. Dipetik April 1, 2016, dari WHO: <http://www.who.int/features/qa/82/en/>
2. James P.A., M., Suzanne Oparil, M., Barry L. Carter, P., William C.ushman, M., Cheryl Dennison-Himmelfarb, R. A., Joel Handler, M. Olugbenga Ogedegbe. (2013). *2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*, 508-515.
3. DEPKES RI. (2014). *Penyajian Pokok-pokok Hasil RISKESDAS 2013*. Dipetik April 4, 2016, dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/pokok2013.pdf>
4. Weber, M., Schiffrin, E. L., B. W. W., Mann, 3., & Lindholm, L. (2014). *Clinical Practice Guidelines or the Management of Hypertension in the Community .’ A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension*, 14-26.
5. Aksnes, T., Skfim, S., & Kjeldsen, S. (2012). *Treatment of hypertension in diabetes: what is the best therapeutic option?*, 727-734.
6. Baharudin, P. K., & Suwandi, D. (2013). *Perbandingan efektifitas dan efek samping obat antihipertensi terhadap penurunan tekanan darah pasien hipertensi*.
7. Hanifa, A. (2011). *Prevalensi Hipertensi Sebagai Penyebab Penyakit Ginjal Kronik Di Unit Hemodialisis RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2009*.
8. Iqbal, M. (2011), *Clinical Perspective on the Management of Hypertension*, Indian Journal of Clinical Medicine, p.2.
9. Mansjoer, A. (2014). *Kapita Selekta jilid 1* (4 ed.). Jakarta: Media Aesculapius.
10. Roger L. V. (2014). *Epidemiology of Heart Failure*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806290/>
11. Singh, K. A., Youssef M.F., Bharati V.M. & Kuyilan K.S. (2013). *Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India – results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study*. Di kutip Mei 2017 dari <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-114>
12. Vidt D.G., Borazanian R.A. (1991). *Calcium channel blockers in geriatric hypertension*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824630>
13. Cappuccio F.P, Markandu N.D, Singer D.R, (1993). *Double-blind comparison between nifedipine and amlodipine for the treatment of essential hypertension*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410927>
14. Nixon R.M., E Müller, A Lowy & H Falvey (2009). *Valsartan vs. Other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779985/>
15. Sun WP., HaiBin Z, JinCheng G, XueKun Z. (2016). *Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure* Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753869/>
16. Misra S. & Stevermer J. (2009). *ACE inhibitors and ARBs: One or the other—not both—for high-risk patients*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183919/>
17. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH & Lu JL (2014). *Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease*. Dikutip Mei 2017 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269363>

