

Kajian Interaksi Obat Pasien Hipertensi Gagal Ginjal Kronis di RS X

Estrin Amalia Fadilah^{*}, Suwendar, Bambang Tri Laksono

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

estrinamaliaf@gmail.com, suwendarsuwendar48@gmail.com, bambangtrilaksono@unisba.ac.id

Abstract. Drug interactions refer to the alteration of a drug's effect due to the presence of other drugs, herbal products, food, or beverages. Hypertension with comorbid chronic kidney disease (CKD) contributes to the complexity of therapeutic management, often involving multiple drug combinations, thereby increasing the potential for drug interactions. This study aimed to determine the prevalence of drug interactions in patients with hypertension and comorbid CKD. A descriptive observational study with a cross-sectional design was conducted. The study subjects were patients diagnosed with hypertension and comorbid CKD during the period of January to December 2024. Data were collected retrospectively through a review of medical records. The prevalence of drug interactions in these patients was found to be 97.37%. Of these, interactions with pharmacodynamic mechanisms accounted for 94.20%, while pharmacokinetic mechanisms accounted for 5.80%. The majority of drug interactions were classified as moderate (94.20%), followed by major interactions (5.80%). The most frequent drug interaction occurred between calcium channel blockers (CCBs) and calcium supplements (96.05%), while the most common major interaction involved the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) (5.26%).

Keywords: *Drug Interactions, Hypertension, Chronic Kidney Disease.*

Abstrak. Interaksi obat berkaitan dengan perubahan efek dari suatu obat yang disebabkan karena adanya obat lain, herbal makanan dan minuman. . Hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis berperan dalam kompleksitas penatalaksanaan terapi dengan menggunakan berbagai kombinasi obat sehingga berpotensi menimbulkan prevalensi interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan prevalensi interaksi obat pada pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis. Penelitian ini menggunakan desain observasional deskriptif dengan metode penelitian *cross sectional*. Subjek pada penelitian adalah pasien hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis selama periode Januari-Desember 2024. Data yang dikumpulkan secara retrospektif dengan menelusuri rekam medis. Prevalensi interaksi obat pada pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis sebesar 97,37%. Prevalensi interaksi obat yang terjadi dengan mekanisme farmakodinamik (94,20%) sedangkan farmakokinetik (5,80%). Kategori interaksi obat paling banyak yaitu moderate (94,20%) sedangkan major (5,80%) dan jenis interaksi obat tertinggi pada penggunaan *calcium channel blocker* (CCB) + kalsium (96,05%) dan jenis interaksi kategori major major pada penggunaan obat *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) + *Angiotensin receptor II blocker* (ARB) (5,26%)

Kata Kunci: *Interaksi Obat, Hipertensi, Gagal Ginjal Kronis.*

A. Pendahuluan

Hipertensi merupakan penyakit yang tidak menimbulkan banyak gejala sehingga sering disebut *silent killer*. Prevalensi hipertensi menurut *World Health Organization (WHO)* dari 1000 miliar jiwa di dunia 54% terdiagnosis hipertensi sedangkan di Asia Tenggara terjadi progresifitas penderita hipertensi dari 29% menjadi 32% (WHO, 2023). Berdasarkan hasil survei kesehatan Indonesia pada tahun 2023 prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 8,0 % dengan (7,9-8,1) 95%CI dari 638.178 jiwa sedangkan di Jawa Barat sebesar 9,9% dengan (9,5-10,4) 95%CI dari 114.619 jiwa (Kemenkes, 2023).

Penyakit hipertensi disertai dengan penyakit penyerta seperti kardiovaskuler, gagal ginjal kronis dan diabetes. Penyakit hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis berdasarkan data *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2020 sebesar 61% (Pernefri, 2020). Penyakit kardiovaskuler termasuk hipertensi menjadi penyebab utama kematian pada pasien hemodialisa di Indonesia tahun 2020 dengan persentase 42% berdasarkan laporan tahunan registri ginjal Indonesia ke -11 (Pernefri, 2020).

Hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis berperan dalam kompleksitas penatalaksanaan terapi dengan menggunakan berbagai kombinasi obat atau polifarmasi. Polifarmasi berpotensi menimbulkan interaksi antar obat. Prevalensi potensi interaksi obat pasien gagal ginjal kronis sebanyak 76% dari 106 pasien yang menandakan 81 pasien yang menerima terapi obat berpotensi mengalami interaksi obat (Khusfiani et al., 2023).

Interaksi antar obat tidak hanya terjadi ketika obat tersebut diberikan secara kombinasi, namun dapat terjadi ketika kadar suatu obat terdapat dalam tubuh. Insufisiensi ginjal mempengaruhi ekskresi obat sehingga akan terjadi akumulasi obat dalam tubuh yang berpotensi meningkatkan potensi interaksi obat dan overdosis (Alldredge, 2018).

Mekanisme interaksi farmakokinetik berkaitan dengan proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Pada fase absorpsi terjadi interaksi obat di usus yang menyebabkan penurunan penyerapan obat sehingga efek farmakologi obat menurun. Setelah obat terabsorpsi terjadi proses distribusi obat. Pada fase distribusi terjadi ikatan obat pada protein plasma yang bersifat reversibel. Terdapat molekul obat yang tidak berikatan dan bersifat bebas sehingga memberikan efek farmakologis. Ketika molekul obat bebas mengalami metabolisme, molekul obat yang terikat menjadi tidak terikat dan memberikan efek farmakologis. Hal ini dapat meningkatkan jumlah molekul obat dalam plasma daripada di jaringan sehingga obat dengan volume distribusi rendah akan terpengaruh. Interaksi obat pada pengikatan protein tidak terjadi jika sebagian kecil obat dieliminasi dalam satu lintasan melalui organ eliminasi. Pada fase metabolisme terjadi perubahan konsentrasi obat yang diabsorpsi karena induksi enzim atau inhibisi enzim sitokrom P450 di dinding usus atau di hati dan pada fase ekskresi obat diekskresikan melalui urin maupun empedu, perubahan pH urin mempengaruhi konsentrasi obat yang terekskresi dan dapat meningkatkan konsentrasi obat yang tidak terekskresi. Mekanisme interaksi ini rendah karena sebagian besar obat bersifat asam atau basa lemah yang dimetabolisme oleh hati menjadi senyawa tidak aktif. Selain itu, obat yang menggunakan sistem transpor aktif dalam tubulus ginjal akan berkompetisi untuk terekskresi dan interaksi yang terjadi jika sintesis prostaglandin dihambat yang mengakibatkan ekskresi beberapa obat menurun (Miller, 2008).

Mekanisme interaksi farmakodinamik terjadi jika dua obat saling berinteraksi sehingga menghasilkan efek farmakologis yang sama atau bersifat aditif. Efek aditif terjadi jika efek utama dari obat maupun efek samping dari obat (Miller, 2008).

Interaksi obat berkaitan dengan perubahan efek dari suatu obat yang disebabkan karena adanya obat lain, herbal makanan dan minuman (Miller, 2008). Kategori interaksi obat terdiri dari major dan moderate. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada pasien hipertensi yang menjalani hemodialisa kategori interaksi moderate sebesar 62,5% dan major sebesar 8,33% (Akib Yuswar, n.d.).

Berdasarkan uraian tersebut dirumuskan masalah bagaimana prevalensi interaksi obat pada pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis dan bertujuan untuk menentukan prevalensi interaksi obat pada pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis. Penelitian ini memiliki manfaat untuk mengetahui informasi terkait prevalensi interaksi obat sehingga dapat mencegah efek yang merugikan dan menunjang keberhasilan terapi.

B. Metode

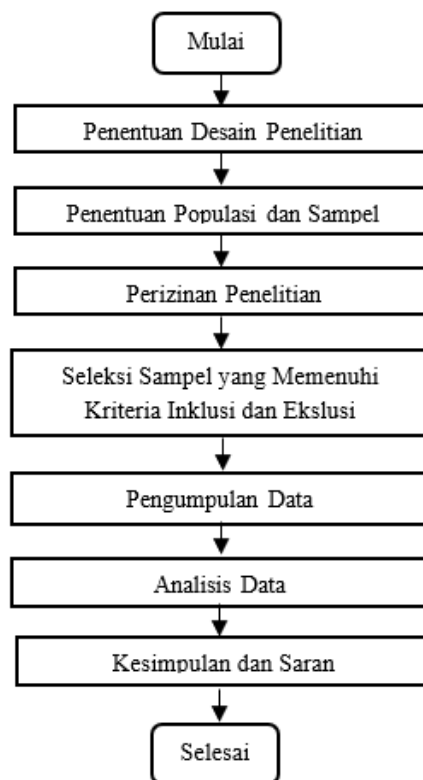
Penelitian dilakukan menggunakan desain observasional deskriptif mengenai interaksi obat pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis dengan metode penelitian *cross sectional* atau potong lintang (Sudigdo sastroasmoro, 2014). Penelitian dilaksanakan pada Februari – Juni 2025.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis di Rumah Sakit X yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis (Kode ICD.10.I12.9), Pasien rawat inap yang menjalani terapi hemodialisa, pasien mendapat terapi obat antihipertensi, pasien berusia 17 – 59 tahun dan pasien mengalami polifarmasi (Mendapat ≥ 5 obat dan eksklusi yaitu pasien ibu hamil dan menyusui, pasien mengalami gangguan hati dan pasien mendapat terapi CAPD. Teknik pengambilan sampel dengan metode non probability (Sugiyono & Puspanthani, 2020). Persetujuan penelitian atau *ethical clearance* dan perizinan penelitian di rumah sakit dilakukan sebelum pengumpulan data.

Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan menelusuri rekam medis pada periode januari – desember 2024. Data yang dikumpulkan berupa karakteristik pasien meliputi umur, jenis kelamin dan jumlah obat. Data karakteristik jenis obat yang didapatkan dari rekam medis diskriming dan dianalisis data secara deskriptif menggunakan situs drugs.com dan pustaka interaksi berupa *Stockley's drug interaction* sehingga menghasilkan data prevalensi interaksi obat.

Analisis data prevalensi interaksi obat menggunakan aplikasi *interaction checker* pada halaman website drugs.com dan menggunakan literatur interaksi obat *Stockley's drug interaction*.

$$\text{Prevalensi} = \frac{\text{Jumlah penderita baru}}{\text{Jumlah seluruh sampel}} \times 100 \quad (1)$$



Gambar 1. Alur Kerangka Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Karakteristik Pasien

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Kategori	n = 76(%)
Usia (Riskesdas 2018)	17 - 24	16 (21,05)
	25 - 34	8 (9,21)
	35 - 44	16 (21,05)
	45 - 54	30 (39,47)
	55 - 59	7 (9,21)
Jenis Kelamin	Laki - Laki	32 (42,11)
	Perempuan	44 (57,89)
Jumlah Obat	5	8 (10,53)
	6 - 9	57 (75)
	> 9	11 (14,47)

Ket : klasifikasi usia berdasarkan (Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2018)

Tabel diatas menunjukkan gambaran dari karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin dan jumlah obat. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa usia pasien terbanyak pada usia 45-54 tahun (39,47%). Jenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis dengan persentase 57,89% dibandingkan laki-laki (42,11%). Jumlah penggunaan obat paling banyak pada kelompok 6-9 jenis obat sebesar 75%.

Prevalensi, Mekanisme dan Kategori Interaksi Obat

Tabel 2. Mekanisme dan Kategori Interaksi Obat

Prevalensi Interaksi obat	n = 76(%)	Kategori Interaksi Obat	n= 138 (%)	Mekanisme Interaksi Obat	n= 138 (%)
Ada	97,37	Major	8 (5,80)	Farmakodinamik	130 (94,20)
Tidak ada	2,63	Moderate	130 (94,20)	Farmakokinetik	8 (5,80)

Tabel diatas menunjukkan prevalensi, mekanisme dan kategori interaksi obat. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa Prevalensi interaksi obat pada penelitian ini sebesar 97,37% dari total sampel 76 sampel. Kategori interaksi obat paling banyak yaitu moderate (94,20%) sedangkan major 5,80%. Mekanisme interaksi obat paling banyak yaitu farmakodinamik (94,20%) sedangkan farmakokinetik (5,80%).

Jenis Interaksi Obat

Tabel 3. Jenis Interaksi Obat

Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi	Kategori Interaksi	Efek Interaksi	Prevalensi n=76 (%)
ACEi + ARB	Farmakodinamik	Major	Hipotensi, hiperkalemia	4 (5,26%)
ACEi + MRA	Farmakodinamik	Major	Hiperkalemia	4 (5,26%)
CCB + Kalsium	Farmakodinamik	Moderate	Menurunkan efek CCB	73 (96,05%)
Betabloker + CCB	Farmakodinamik	Moderate	Efek aditif dalam menurunkan tekanan darah	20 (25%)
CCB + NSAID	Farmakodinamik	Moderate	Menurunkan efek CCB	18 (23,68%)
ARB + Heparin	Farmakodinamik	Moderate	Hiperkalemia	11 (14,47%)
CCB + Statin	Farmakokinetik	Moderate	Meningkatkan efek samping statin	8 (9,21%)

Tabel diatas menunjukkan jenis interaksi obat. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi ACEi + ARB dan ACEi dengan MRA sebesar 5,26%, interaksi antara CCB + Kalsium sebesar 96,05%, interaksi antara beta bloker + CCB sebesar 25%, interaksi antara CCB + NSAID sebesar 23,68%, interaksi antara ARB + Heparin sebesar 14,47% dan interaksi antara CCB + Statin sebesar 9,21%.

Analisis dan Pembahasan

Karakteristik Pasien

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa bahwa usia pasien terbanyak pada usia 45-54 tahun. usia merupakan salah satu faktor resiko hipertensi yang tidak dapat diubah. Hipertensi dengan gagal ginjal kronis dipengaruhi oleh bertambahnya usia yang menyebabkan fungsi fisiologi tubuh terjadi penurunan. Pada usia lebih dari 40 tahun dinding arteri akan terjadi penebalan karena penumpukan zat kolagen pada lapisan otot sehingga pembuluh darah akan menyempit dan menjadi kaku yang menyebabkan hipertensi karena elastisitas arteri mulai berkurang (Magfira Maulia et al., 2021). Perubahan pada arteri menjadi kaku menyebabkan kapasitas darah menjadi berkurang sehingga tekanan darah sistol meningkat. Gangguan sistem renin angiotensin aldosteron yang menyebabkan meningkatnya konsentrasi plasma perifer dan glomerulosklerosis (Nuraeni, 2019) serta bertambahnya usia menyebabkan fungsi ginjal menurun yang menyebabkan laju sekresi glomerulus berkurang (Hasanah et al., 2023).

Berdasarkan hasil penelitian jenis kelamin perempuan paling banyak mengalami hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis. Hal ini sesuai dengan survey yang dilakukan oleh riset kesehatan dasar tahun 2018 menunjukkan bahwa perempuan (36,85%) lebih banyak menderita hipertensi dibandingkan laki-laki (31,34%) . Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Subramaiman, dkk., (2018) penyakit hipertensi dengan komorbid gagal ginjal kronis didominasi oleh perempuan (61.6%). Hal ini berkaitan dengan perempuan mengalami menopause ketika usia > 45 tahun. Ketika menopause kadar estrogen menurun sehingga kadar kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) rendah yang menyebabkan kadar kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein) tinggi sehingga mempengaruhi proses aterosklerosis yang menyebabkan hipertensi (Podungge, 2020).

Berdasarkan jumlah penggunaan obat paling banyak pada kelompok 6-9 jenis obat. Menurut Kimura (Kimura et al., 2023) 69% pasien gagal ginjal kronis menggunakan lebih dari 5 obat. Penggunaan jumlah obat yang banyak berkaitan dengan peningkatan prevalensi interaksi obat.

Prevalensi, Kategori dan Mekanisme Interaksi Obat

Prevalensi terkait interaksi obat pada penelitian ini sebesar 97,37% dari total sampel 76. Kategori interaksi obat paling banyak yaitu moderate. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Akib Yuswar, n.d., (2017) bahwa level kemaknaan klinis yang paling sering terjadi yaitu moderate (62,50%). Kategori interaksi moderate berpotensi mungkin terjadi insidensi interaksi obat sedangkan major berpotensi sangat mungkin terjadi insidensi interaksi obat (Bailie et al., 2004). Oleh karena itu, interaksi obat dengan kategori moderate masih dapat digunakan dalam keadaan khusus. Namun, harus dilakukan pemantauan agar meminimalisir insidensi tersebut.

Mekanisme interaksi obat terbagi menjadi farmakodinamik dan farmakokinetik. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi paling banyak yaitu farmakodinamik. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Akib Yuswar, n.d., (2017) bahwa mekanisme interaksi obat yang paling banyak yaitu farmakodinamik (79,17%). Mekanisme farmakodinamik terjadi ketika suatu obat berikatan dengan reseptor obat lain (Stockley, 2010). Manajemen interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik disarankan untuk menghindari kombinasi obat tersebut apabila memiliki resiko yang lebih besar daripada manfaat (Ansari, 2017). Mekanisme interaksi farmakokinetik terjadi ketika proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Stockley, 2010). Manajemen interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik disarankan untuk memberikan jeda waktu pemberian obat (Ansari, 2017).

Jenis Interaksi Obat

Prevalensi interaksi *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dengan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dengan jenis obat ramipril dengan kandesartan. Interaksi antara *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dengan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) termasuk kategori interaksi major dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik yang memperkuat efek satu sama lain, sehingga dapat meningkatkan resiko hipotensi dan hiperkalemia (Gilmans, 2006). Manajemen klinis yang direkomendasikan dengan pemantauan tekanan darah dan kadar kalium secara rutin (Stockley, 2010). Berdasarkan tatalaksana hipertensi dengan gagal ginjal kronis *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dengan *angiotensin II receptor blocker* (ARB) tidak disarankan digunakan secara kombinasi (Kemenkes, 2021).

Prevalensi interaksi *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) dengan MRA dengan jenis obat ramipril dengan spironolakton. Interaksi antara *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) berinteraksi dengan spironolakton termasuk kategori interaksi major dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik ketika *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) mengurangi kadar aldosteron sehingga terjadi retensi kalium yang menyebabkan hiperkalemia (Stockley, 2010). Manajemen klinis yang direkomendasikan dengan pemantauan tekanan darah dan kadar kalium secara rutin (Stockley, 2010).

Prevalensi interaksi *calcium channel blocker* (CCB) dengan kalsium dengan jenis obat amlodipin dengan kalsium. Interaksi antara *calcium channel blocker* (CCB) dengan kalsium termasuk kategori interaksi moderate dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik. *Calcium channel blocker* (CCB) menghambat kontransporter Ca^{2+} sehingga menyebabkan relaksasi otot sedangkan jika berinteraksi dengan kalsium terjadi mekanisme yang antagonis terhadap *calcium channel blocker* (CCB) sehingga dapat menurunkan efektivitas *calcium channel blocker* (CCB) (Stockley, 2010). Manajemen klinis yang direkomendasikan dengan pemberian kalsium dosis rendah, pemberian jeda waktu 3-4 jam dan pemantauan tekanan darah (Akib Yuswar, n.d., 2017).

Prevalensi interaksi Beta blocker dengan *calcium channel blocker* (CCB) dengan jenis obat amlodipin dengan bisoprolol. Interaksi Beta blocker dengan *calcium channel blocker* (CCB) termasuk kategori interaksi moderate dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik ketika beta blocker dengan mekanisme kerja memblokir reseptor beta adrenergik sehingga memperlambat denyut jantung dan menghambat saluran Ca^{2+} yang menyebabkan relaksasi otot polos yang menyebabkan penurunan kontraktilitas otot jantung sehingga terjadi efek aditif dalam menurunkan tekanan darah (Gilmans, 2006). Namun, harus dilakukan pemantauan tekanan darah agar tidak terjadi penurunan tekanan darah yang signifikan sehingga menyebabkan hipotensi (Stockley, 2009).

Prevalensi interaksi *calcium channel blocker* (CCB) dengan NSAID dengan jenis obat amlodipin dengan metilprednisolon. Interaksi *calcium channel blocker* (CCB) dengan NSAID termasuk dalam kategori moderate dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik yaitu menghambat vasodilator dan prostaglandin di ginjal (Stockley, 2009). Manajemen klinis yang disarankan dengan pemantauan tekanan darah, durasi penggunaan NSAID dan jenis NSAID yang digunakan (Stockley, 2010).

Prevalensi interaksi antara *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dengan heparin dengan jenis obat kandesartan dengan heparin. Interaksi *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dengan heparin termasuk kategori moderate dan terjadi dengan mekanisme farmakodinamik yaitu golongan obat *angiotensin II receptor blocker* (ARB) memiliki efek samping hiperkalemia ((APhA), 2018). sedangkan heparin dapat menginduksi hiperkalemia dengan menghambat sekresi aldosteron (Singh et al., 2025).

Prevalensi interaksi antara *calcium channel blocker* (CCB) dengan statin dengan jenis obat amlodipin dengan atorvastatin. Interaksi *calcium channel blocker* (CCB) dengan statin termasuk kedalam kategori interaksi moderate dan terjadi dengan mekanisme farmakokinetik. *Calcium channel blocker* (CCB) menginduksi kenaikan statin dalam darah sehingga meningkatkan efek samping statin yaitu miopati dan rabdomyolisis (Khan et al., 2018). Atorvastatin memiliki resiko yang lebih rendah dalam menginduksi miopati karena tidak mengalami metabolisme prasistemik yang ekstensif seperti simvastatin dan lovastatin (Khan et al., 2018).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa prevalensi interaksi obat pada pasien hipertensi komorbid gagal ginjal kronis sebesar 97,37%. Prevalensi interaksi obat yang terjadi dengan mekanisme farmakodinamik (94,20%) sedangkan farmakokinetik (5,80%). Kategori interaksi obat paling banyak yaitu moderate (94,20%) sedangkan major (5,80%) dan jenis interaksi obat tertinggi pada penggunaan *calcium channel blocker* (CCB) + kalsium (96,05%) dan jenis interaksi kategori major major pada penggunaan obat *Angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) + *Angiotensin receptor II blocker* (ARB) (5,26%).

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing atas bimbingan dan arahnya dan kepada Rumah Sakit X atas izin dan fasilitas selama pelaksanaan penelitian.

Daftar Pustaka

- Akib Yuswar, M. (n.d.). *STUDY OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG INTERACTIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS AT YARSI HOSPITAL PONTIANAK IN 2017*.
- Ansari, J. (2010). Drug interaction and pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*, 2(3), 326–331. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66807>
- Bailie, G. R., Johnson, C. a., Mason, N. a., & Peter, W. L. St. (2004). *Medfacts; Pocket Guide Of Drug Interactions 2nd Edition*. 1–69.
- Hasanah, U., Dewi, N. R., Ludiana, L., Pakarti, A. T., & Inayati, A. (2023). Analisis Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Penyakit Ginjal Kronik Pada Pasien Hemodialisis. *Jurnal Wacana Kesehatan*, 8(2), 96. <https://doi.org/10.52822/jwk.v8i2.531>
- Ivan Fadillah, & Anggi Arumsari. (2022). Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Reduktor Kimia dan Biologi serta Uji Aktivitas Antibakteri. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 141–149. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.569>
- Kemenkes. (2021). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07 Tahun 2021 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hipertensi Dewasa. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–85.
- Khan, S., Khan, I., Novak, M., Regmi, A., & Difilippo, W. (2018). *The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis*. <https://doi.org/10.7759/cureus.2020>
- Khusfiani, T., Soetikno, V., Hustrini, N. M., & Nafrialdi. (2023). Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions and Association with Adverse Drug Reactions in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients at Indonesian National Referral Hospital. *Acta Medica Indonesiana*, 55(3), 277–284.
- Kimura, H., Tanaka, K., Saito, H., Iwasaki, T., Watanabe, S., Kazama, S., Shimabukuro, M., Asahi, K., Watanabe, T., & Kazama, J. J. (2023). Association of polypharmacy with incidence of CKD: a retrospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*, 27(3), 272–278. <https://doi.org/10.1007/S10157-022-02306-W>,

- Magfira Maulia, Henni Kumaladewi Hengky, & Herlina. (2021). Analisis Kejadian Penyakit Hipertensi Di Kabupaten Pinrang. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 4(3), 324–331. <https://doi.org/10.31850/makes.v4i3.614>
- Miller, D. R. (2000). Drug Interactions: A Source Book of Adverse Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. *Annals of Internal Medicine*, 133(9), 760. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00041>
- Muhammad Khalid Anshari, & Bertha Rusdi. (2022). Studi Literatur Senyawa Aktif Antibakteri dari Ekstrak Daun Salam Koja (*Murraya koenigii* (Linn) Spreng). *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 156–165. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.571>
- Nuraeni, E. (2019). Hubungan Usia Dan Jenis Kelamin Beresiko Dengan Kejadian Hipertensi Di Klinik X Kota Tangerang. *Jurnal JKFT*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.31000/jkft.v4i1.1996>
- PERNEFRI. (2020). 13th Annual Report of Indonesian Renal Registry 2020. *Indonesian Renal Registry (IRR)*, 13, 11.
- Podungge, Y. (2020). Hubungan Umur dan Pendidikan dengan Hipertensi pada Menopause. *Gorontalo Journal of Public Health*, 3(2), 154–161.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes* (p. hal 156).
- Singh, D., Mesalhy, O. A. E. A., & Cawley, M. J. (2025). Heparin-Induced Hyperkalemia Assessment Utilizing the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale: A 40-Year Systematic Review. *Pharmacy*, 13(2), 55. <https://doi.org/10.3390/pharmacy13020055>