



PERESEPAN BERPOTENSI TIDAK TEPAT, LUARAN KLINIS DAN EFEK SAMPING OBAT PADA PASIEN GERIATRI DENGAN TERAPI ANTIHIPERTENSI

Submitted : 28 Desember 2024

Edited : 4 Mei 2025

Accepted : 28 Mei 2025

Muh. Irham Bakhtiar¹, Dinny Seppraudiva²

^{1,2}Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Fakultas Farmasi

Email: mib705@umkt.ac.id

ABSTRAK

Hipertensi pada pasien geriatri merupakan tantangan klinis karena perubahan fisiologis terkait usia meningkatkan risiko penggunaan obat yang tidak tepat atau *Potentially Inappropriate Medication* (PIM), efek samping obat (ESO), serta kesulitan mencapai target tekanan darah. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi persepan antihipertensi yang berpotensi tidak tepat menggunakan kriteria STOPP versi Indonesia, pencapaian target tekanan darah berdasarkan pedoman NICE 2019, JNC 8, dan ACC/AHA 2017, serta kejadian ESO yang dinilai dengan algoritma Naranjo. Penelitian dilakukan secara observasional deskriptif dengan pendekatan prospektif melalui telaah rekam medis dan wawancara pada pasien geriatri rawat inap di Rumah Sakit X Samarinda. Hasil menunjukkan prevalensi PIM sebesar 23,08% yaitu penggunaan furosemid tanpa indikasi jelas, clonidine sebagai antihipertensi, dan kombinasi diuretik berisiko tinggi. Ketidaktercapaian target tekanan darah tercatat sebesar 35,71% (NICE 2019), 28,57% (JNC 8 tahun 2014), dan 78,57% (ACC/AHA tahun 2017), menunjukkan bahwa semakin ketat target yang ditetapkan, semakin sulit dicapai pada populasi lanjut usia. Terdapat tiga kejadian ESO (21,43%), yaitu dua kasus disfungsi ginjal terkait Candesartan dan satu kasus nyeri perut akibat Furosemide. Penilaian kausalitas dilakukan menggunakan algoritma Naranjo dan divalidasi oleh apoteker klinis dengan acuan *Drug Information Handbook* edisi 30 tahun 2021. Penelitian ini menekankan pentingnya evaluasi terapi antihipertensi secara individual pada pasien geriatri untuk menghindari PIM, mengoptimalkan luaran klinis, dan mencegah efek samping. Diperlukan keterlibatan aktif apoteker klinis serta dukungan sistem pengambilan keputusan berbasis data untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas pengobatan pada lansia.

Kata Kunci : Kriteria STOPP Versi Indonesia, Luaran Klinis, Efek Samping Obat

ABSTRACT

Hypertension in geriatric patients poses a clinical challenge due to age-related physiological changes that increase the risk of Potentially Inappropriate Medications (PIM), adverse drug events (ADE), and difficulty in achieving target blood pressure. This study aimed to evaluate potentially inappropriate antihypertensive prescribing using the Indonesian version of the STOPP criteria, assess blood pressure target achievement based on three guidelines (NICE 2019, JNC 8, and ACC/AHA 2017), and identify ADEs assessed using the Naranjo algorithm. This was a descriptive observational study with a prospective approach conducted through medical record review and interviews with hospitalized geriatric patients at Hospital X in Samarinda. The results showed a 23.08% prevalence of PIM, including the use of furosemide without clear indication, clonidine as an antihypertensive, and high-risk diuretic combinations. Failure to achieve blood pressure targets was found in 35.71% (NICE 2019), 28.57% (JNC 8, 2014), and 78.57% (ACC/AHA, 2017), indicating that stricter targets are more difficult to achieve in older adults. There were three ADE cases (21.43%), consisting of two cases of renal dysfunction associated with candesartan and one case of abdominal pain due to furosemide. Causality was assessed using the Naranjo algorithm and validated by clinical pharmacists using the 30th edition of the Drug Information Handbook (2021). This study highlights the importance of individualized antihypertensive therapy evaluation in elderly patients to prevent PIM, improve clinical outcomes, and reduce adverse events. Active involvement of clinical pharmacists and data-driven clinical decision support systems are essential to enhance medication safety and therapeutic effectiveness in the geriatric population.

Keywords: Indonesian STOPP Criteria, Clinical Outcomes, Adverse Drug Events



PENDAHULUAN

Hipertensi disebut sebagai *the silent killer* karena sering tidak menunjukkan gejala yang jelas sampai terjadi kerusakan serius pada organ vital dengan mekanisme antara lain tekanan darah yang terus-menerus tinggi memberikan tekanan berlebih pada dinding arteri menjadi kaku dan sempit atau *aterosklerosis* dan jantung harus bekerja lebih keras untuk memompa darah. Tekanan darah tinggi perlahan merusak organ penting, seperti otak yaitu dengan meningkatkan risiko stroke dan demensia vaskular serta menyebabkan pembesaran pada jantung (hipertrofi), gagal jantung dan serangan jantung. Hipertensi dapat merusak ginjal sampai gagal ginjal dan kerusakan retina mata bahkan kebutaan tanpa gejala jelas hingga terjadi komplikasi berat, sehingga disebut "*silent*". Beberapa sistem tubuh yang ikut berperan dalam mekanisme ini adalah *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) dengan meningkatkan retensi garam dan air, menyempitkan pembuluh darah, sistem saraf simpatik dengan meningkatkan denyut jantung dan merusak tekanan pembuluh darah dan endotel serta menyebabkan disregulasi aliran darah⁽¹⁾.

Geriatri umumnya didefinisikan sebagai individu berusia ≥ 60 tahun oleh *Joint National Committee 8 (JNC 8)* tahun 2014 namun pedoman terbaru seperti *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* tahun 2017 dan *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESH/ISH)* tahun 2018 mendefinisikan batas ≥ 65 tahun dalam konteks penatalaksanaan hipertensi^(2,3). Banyak pasien geriatri mengalami hipertensi bisa dilihat dari perubahan fisiologis akibat proses penuaan dan faktor lainnya dimana arteri menjadi lebih kaku atau kurang elastis, lebih aktifnya sistem Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS) pada lansia yang menyebabkan retensi natrium dan air, konsumsi garam berlebih, kurang aktivitas fisik, dan adanya komorbiditas serta obat-obatan tertentu. Fungsi baroreseptor sebagai sensor tekanan darah di arteri pada usia tua, fungsinya menurun dan membuat tubuh lebih lambat merespons perubahan

tekanan darah sehingga menyebabkan fluktuasi dan peningkatan tekanan darah serta hipertensi menjadi penyakit kardiovaskular yang paling banyak ditemukan di Indonesia dan terus meningkat dari tahun ke tahun⁽⁴⁾.

Pasien geriatri memang memiliki hubungan erat dengan peningkatan potensi efek samping obat (ESO), terutama dalam penggunaan obat antihipertensi karena terjadi perubahan farmakokinetik. Adanya teori penurunan fungsi ginjal dan hati sehingga memperlambat metabolisme dan ekskresi obat serta obat bisa menumpuk dalam tubuh dan meningkatkan risiko toksisitas. Adanya perubahan farmakodinamik berupa respons tubuh terhadap obat berubah dimana lansia bisa menjadi lebih sensitif terhadap efek tertentu seperti penurunan tekanan darah dan gangguan elektrolit. Faktor lain seperti polifarmasi dan potensi interaksi antar obat yang tinggi⁽⁵⁾.

Prevalensi peresepan berpotensi tidak tepat atau *potentially inappropriate medication* (PIM) pada populasi ini dapat berkisar antara mulai 28% hingga 73%⁽⁶⁾. PIM adalah obat-obatan yang berisiko memberikan dampak negatif lebih besar pada pasien geriatri dibanding manfaatnya sehingga identifikasi PIM sangat penting dalam praktek klinis untuk menghindari efek samping yang berbahaya dan meningkatkan kualitas hidup pasien lansia⁽⁷⁾. Kriteria *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* (STOPP) versi Indonesia sangat berguna untuk membantu dokter dan apoteker maupun farmasi dalam mengidentifikasi obat diantaranya antihipertensi yang tidak tepat atau berpotensi berbahaya bagi pasien geriatri dengan beberapa kelebihan diantaranya adaptasi konteks lokal, identifikasi obat yang tidak tepat secara komprehensif dalam memberikan rekomendasi sehingga memudahkan serta mendukung individualisasi terapi dalam mencegah overmedikasi dan polifarmasi⁽⁸⁾.

Adanya perubahan respon fisiologis pada geriatri sehingga target tekanan darah tidak bisa disamakan dengan pasien yang lain dan harus disesuaikan agar tidak menimbulkan komplikasi atau diharapkan penggunaan obat tetap aman dan efektif. Konsep pendekatan target tekanan darah yaitu terapi yang

mengedepankan basis individu pasien. Target tekanan darah adalah tolak ukur keberhasilan terapi antihipertensi^(2,9-11). Monitoring ESO pada pasien geriatri merupakan kewajiban farmasis sesuai Permenkes 73/2016 & 26/2020, sebagai bagian dari pelayanan farmasi untuk memastikan terapi yang aman, efektif, dan rasional melalui deteksi, pelaporan dan pencegahan efek samping obat⁽¹²⁾.

Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan obat yang berpotensi tidak tepat (PIM) pada pasien geriatri masih cukup tinggi, terutama pada terapi antihipertensi, yang dapat meningkatkan risiko efek samping serius^(13,14). Studi WHO dan Riskesdas menunjukkan bahwa proporsi lansia dengan hipertensi yang belum mencapai target tekanan darah masih signifikan, yang menunjukkan perlunya evaluasi lebih lanjut terhadap efektivitas dan kesesuaian pengobatan antihipertensi^(15,16). Penggunaan antihipertensi yang tidak sesuai pada lansia dapat meningkatkan risiko efek samping obat (ESO), seperti hipotensi ortostatik dan gangguan elektrolit, yang dapat berdampak pada kualitas hidup dan risiko jatuh^(17,18).

Meskipun beberapa data nasional telah tersedia, data terkait penggunaan antihipertensi yang berpotensi tidak tepat menggunakan kriteria STOPP versi Indonesia, pencapaian target tekanan darah, serta kejadian ESO di kalangan pasien geriatri masih terbatas di tingkat daerah, termasuk di wilayah Samarinda. Kondisi ini mendorong peneliti perlunya dilakukan penelitian di wilayah Samarinda untuk mengevaluasi sejauh mana gambaran PIM, target tekanan darah dan kejadian ESO pada pasien geriatri yang menggunakan terapi antihipertensi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan observasional deskriptif non-eksperimental yang dilakukan di rumah Sakit X Samarinda. Penelitian ini telah mendapatkan ijin ethical clearance dari RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda Dengan No:131/KEPK-AWS/VI/2023. Pengumpulan data secara prospektif melalui pengamatan data rekam medis serta wawancara dengan pasien atau keluarga

pasien yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi penelitian. Kriteria inklusi, yaitu berusia ≥ 60 tahun, memiliki hipertensi baik dengan komplikasi ataupun tidak, memiliki laboratorium penunjang dan catatan keluhan pasien, menjalani perawatan di rawat inap periode Mei sampai Juni 2023. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang tidak bersedia diwawancarai dan tidak kooperatif selama proses wawancara.

Analisis terhadap peresepan obat yang berpotensi tidak tepat atau *potentially inappropriate medication* (PIM) dengan menggunakan kriteria STOPP Versi Indonesia. Luaran klinis dianalisis dengan mengevaluasi pencapaian target tekanan darah berdasarkan perbandingan 3 *guideline* antara lain *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) tahun 2019, *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) tahun 2014 dan *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) tahun 2017. Penggunaan tiga pedoman dalam penelitian ini bertujuan untuk memberikan perbandingan komprehensif terhadap target tekanan darah, mengingat belum ada satupun *guideline* yang secara universal diterapkan di semua negara, termasuk Indonesia. Efek samping obat dianalisis menggunakan Algoritma Naranjo dengan mengacu pada informasi potensi efek samping obat antihipertensi yang tercantum pada *Drug Information Handbook* (DIH) edisi 30 Tahun 2021 terhadap obat-obat antihipertensi yang diterima pasien selama perawatan obat lainnya secara bersamaan^(12,19,20).

Drug Information Handbook (DIH) sebagai referensi dalam menganalisis efek samping obat dipercaya karena menyediakan informasi komprehensif yang telah dievaluasi secara profesional dan berbasis bukti (*evidence based*). DIH menampilkan profil efek samping dengan perincian frekuensi kejadian terperinci seperti $>10\%$, $1-10\%$, atau tanpa persentase. Penggunaan DIH meningkatkan validitas dalam menentukan apakah efek samping disebabkan oleh obat tertentu. Algoritma Naranjo, sebagai metodologi standar internasional, membantu menilai hubungan sebab-akibat antara obat dan efek samping secara objektif dan

terstruktur. Efek samping obat dievaluasi berdasarkan skor probabilitas dengan kriteria sangat mungkin (>9), besar kemungkinan (5-8), kemungkinan (1-4), dan meragukan (0) dari obat antihipertensi yang dicurigai.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel Penelitian

Berdasarkan data yang diperoleh selama penelitian di rawat inap Rumah Sakit X Samarinda dari bulan Mei sampai Juni 2023, terdapat 14 pasien yang memenuhi kriteria. Data karakteristik pasien dapat dilihat pada (Tabel 1) di mana kelompok usia yang paling banyak mengalami hipertensi adalah pasien berusia 60–74 tahun (92,86%).

Dalam penelitian ini, kategori usia dibagi menjadi dua kelompok sesuai dengan distribusi data, yaitu 60–74 tahun dan 75–90 tahun. Jumlah pasien berdasarkan usia tidak terdistribusi merata pada dua kategori tersebut, namun menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi meningkat seiring usia tapi tidak selalu terdata. Menurut ACC/AHA, 2017 dan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), prevalensi hipertensi meningkat secara progresif mulai usia 40 tahun dan mencapai puncak pada usia 60–74 tahun, lalu cenderung stagnan atau sedikit menurun diperkirakan bukan karena risikonya menurun, tetapi karena kemungkinan pasien lansia tua lebih jarang mengakses layanan kesehatan secara aktif^(9,21).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

No.	Karakteristik Subjek	Jumlah (%)	Peresepan Obat Berpotensi Tidak Tepat (%)	Efek Samping Obat (%)
1	Usia (tahun)			
	a. 60-74	13 (92,86)	8 (57,14)	3 (21,43)
	b. 75-90	1 (7,14)	-	-
2	Jenis Kelamin			
	a. Laki-laki	12 (85,71)	6 (42,86)	2 (14,29)
	b. Perempuan	2 (14,29)	2 (14,29)	1 (7,14)
3	Lama Rawat Inap (hari)			
	a. 1-4	6 (42,86)	2 (14,29)	1 (7,14)
	b. 5-9	8 (57,14)	6 (42,86)	2 (14,29)
4	Penyakit Penyerta			
	a. Dengan Penyakit Penyerta	14 (100)	8 (57,14)	3 (21,43)
	b. Tanpa Penyakit Penyerta	-	-	-

Kemungkinan karena adanya beberapa teori tertentu, dikarenakan secara historis berdasarkan studi *Systolic Hypertension in the Elderly Program* dan *Systolic Hypertension in Europe* menyatakan bahwa pasien hipertensi kategori lanjut usia tua memilih untuk tidak mengobati penyakitnya karena mereka takut ada efek samping yang tidak diinginkan dan takut tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah⁽²²⁾. Diperkirakan alasan pada rentang usia 75-90 tahun lebih sedikit terdata di rumah sakit x karena mereka kurang berminat ingin berobat ke rumah sakit

dan lebih memilih untuk berada di rumah. Teori lain adalah teori akses dan kemauan berobat pada lansia usia lanjut, di mana WHO dan studi oleh Charles et al. (2018) menunjukkan bahwa pasien lansia tua (>75 tahun) cenderung menolak perawatan intensif karena merasa tidak ingin memperpanjang hidup melalui intervensi medis yang bersifat invasif^(23,24). Selain itu kemungkinan adanya gejala hipertensi pada lansia tua yang kurang terlihat (*silent symptoms*) menjelaskan bahwa pasien >75 tahun sering mengalami gejala hipertensi yang tidak khas atau tidak

dirasakan secara signifikan, sehingga ketika datang ke fasilitas kesehatan, mereka bisa saja sudah dalam kondisi komplikasi dan langsung memerlukan perawatan di ICU tanpa melalui perawatan umum terlebih dahulu⁽²⁵⁾.

Proporsi pasien hipertensi rawat inap yang lebih banyak pada laki-laki (85,71%) dibanding perempuan (14,29%). Hal ini sesuai dengan beberapa teori dan temuan epidemiologis dari studi sebelumnya baik dari aspek biologis, perilaku kesehatan maupun akses layanan kesehatan⁽²⁶⁾, dimana laki-laki cenderung memiliki resistensi terhadap insulin yang lebih tinggi, lebih banyak massa otot, dan perbedaan dalam cara tubuh mereka mengelola garam dan cairan, yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Faktor genetik ini mempengaruhi regulasi pembuluh darah dan bisa membuat laki-laki lebih rentan terhadap hipertensi sejak usia muda^(27,28) serta laki-laki cenderung memiliki gaya hidup yang meningkatkan risiko hipertensi seperti merokok, konsumsi alkohol lebih tinggi dan pola makan tinggi garam dan lemak, aktivitas fisik lebih rendah pada usia lanjut, serta lebih jarang melakukan pemeriksaan kesehatan rutin⁽²⁹⁾. Sedangkan perempuan lebih proaktif dalam memeriksakan kesehatannya dibandingkan laki-laki. Karena itu, mereka mungkin lebih sering terdiagnosis dan diobati lebih awal di layanan primer, sehingga tidak sampai harus dirawat inap⁽³⁰⁾.

Faktor pengelolaan hipertensi dan stabilitas kondisi pasien tampaknya lebih berpengaruh terhadap lama rawat inap dibandingkan keberadaan penyakit penyerta. Berdasarkan data seluruh pasien dalam penelitian ini memiliki penyakit penyerta, dengan distribusi lama rawat inap sebesar 42,86% selama 1-4 hari dan 57,14% selama 5-9 hari. Meskipun demikian, durasi rawat inap tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara pasien dengan kondisi penyerta yang berbeda, sehingga menunjukkan bahwa faktor utama yang mempengaruhi durasi rawat inap diperkirakan adalah tingkat keparahan hipertensi, respons terhadap pengobatan, serta adanya komplikasi yang menyertai. Walaupun semua pasien memiliki penyakit

penyerta, komplikasi hipertensi yang lebih berat dapat memperpanjang lama rawat inap. Pasien yang mengalami komplikasi akut atau hipertensi resisten terhadap terapi cenderung memerlukan perawatan yang lebih intensif dan berkepanjangan⁽³¹⁾. Di sisi lain, pasien dengan hipertensi yang lebih stabil dapat dipulangkan lebih cepat. Durasi rawat inap juga sangat dipengaruhi oleh efektivitas pengelolaan klinis di rumah sakit, termasuk kecepatan dalam menstabilkan tekanan darah dan menangani komplikasi. Pasien yang memerlukan intervensi lebih lanjut atau menunjukkan respons lambat terhadap pengobatan biasanya membutuhkan waktu lebih lama untuk mencapai stabilisasi⁽²⁹⁾.

Peresepan Berpotensi Tidak Tepat

Menurut kriteria B6 dan B7 kriteria STOPP versi Indonesia, penggunaan diuretik loop seperti furosemide sebagai lini pertama untuk hipertensi atau untuk edema tungkai tanpa bukti klinis gagal jantung, gagal hati, sindrom nefrotik, atau gagal ginjal dianggap tidak tepat jelas⁽³²⁾. Pasien yang dimaksud memiliki diagnosis Hipertensi + Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEMI) + Ventilator Associated Pneumonia (VAP) + Coronary Artery Disease (CAD) + Vertigo. Dalam hal ini tidak menunjukkan adanya indikasi klinis yang jelas untuk penggunaan furosemid, karena tidak ada gagal jantung, overload cairan, atau edema paru dalam diagnosis dan vertigo, jika berhubungan dengan hipotensi atau ketidakseimbangan elektrolit, justru bisa diperburuk oleh furosemid. Meskipun tidak secara eksplisit disebutkan dalam STOPP versi Indonesia, kombinasi dengan Bisoprolol ini dapat meningkatkan risiko hipotensi berlebihan, gangguan elektrolit, gangguan perfusi organ dan aritmia pada pasien lanjut usia. Kombinasi ini berpotensi sebagai PIM jika furosemide diberikan tanpa indikasi yang jelas⁽³²⁾.

Tabel 2. PIM Berdasarkan Kriteria STOPP Versi Indonesia

Jenis Terapi Berpotensi Tidak Tepat	Jumlah (%)	Keterangan
Bisoprolol + Furosemide	1 (7,14%)	PIM jika furosemide diberikan tanpa indikasi jelas seperti gagal jantung atau edema.
Candesartan + Clonidine	1 (7,14%)	PIM karena clonidine tidak direkomendasikan pada lansia.
Amlodipine + Candesartan + Furosemide + Spironolactone	1 (7,14%)	Berpotensi PIM karena kombinasi dua diuretik, risiko ketidakseimbangan elektrolit dan hipotensi.

Kriteria B10 STOPP versi Indonesia mengatakan antihipertensi kerja sentral seperti clonidine sebaiknya dihindari pada lansia kecuali jika kelas antihipertensi lain tidak efektif atau tidak ditoleransi⁽³²⁾. Berdasarkan algoritma terapi antihipertensi dari NICE 2019, JNC 8 tahun 2014, dan ACC/AHA tahun 2017, clonidine tidak direkomendasikan sebagai bagian dari lini utama baik terapi lini kedua pada alur terapi hipertensi, termasuk pada pasien lansia dengan CKD stadium IV, karena tidak memberikan proteksi ginjal dan memiliki risiko efek samping sentral. Meskipun penggunaannya pada tanggal 1–2 Juni tampaknya bersifat sementara sebagai short-acting rescue therapy, hal ini tidak sesuai dengan alur terapi stepwise yang dianjurkan, terutama mengingat tekanan darah pasien kembali tidak terkontrol hari setelahnya dimana mencapai 190/80–90 mmHg setelah clonidine dihentikan. Selain itu, dosis candesartan 16 mg dan furosemide belum mencapai dosis maksimal yang direkomendasikan, dan belum terdapat tambahan CCB yang secara guideline lebih tepat sebagai alternatif pengganti clonidine sejak awal lonjakan tekanan darah. Oleh karena itu, penggunaan clonidine dalam konteks ini dapat dipertimbangkan sebagai *potentially inappropriate medication*^(9,32,33).

Kombinasi Diuretik: Kriteria B12 STOPP versi INA memperingatkan terhadap penggunaan antagonis aldosteron (seperti spironolactone) bersama dengan obat hemat kalium lainnya karena risiko ketidakseimbangan elektrolit (hiperkalemia) dan hipotensi⁽³⁴⁾. Pada penelitian pasien

ini mendapatkan kombinasi furosemid + spironolakton biasanya dibenarkan dalam dan sering digunakan pada pasien dengan hipertensi, gagal napas, dan PPOK^(35–37). Tapi penggunaannya harus hati-hati, karena risiko *Potentially Inappropriate Medication* terutama pada pasien lansia atau dengan fungsi ginjal menurun. Pemantauan elektrolit wajib, dan pertimbangkan. Efek yang disampaikan pada kriteria STOPP adalah karena risiko hiperkalemia namun meskipun tidak terjadi ada beberapa alasan yang memungkinkan, antara lain: Spironolakton memiliki efek kalium-sparing yang lemah dan lambat masuk dalam kategori dosis rendah) serta tidak cukup kuat untuk menahan kehilangan K⁺ akibat furosemid. Pemberian kombinasi khususnya Furosemid di tanggal tersebut diberikan dosis (kategori tinggi) dimana pagi telah diberikan oral dan injeksi 1 ampul setiap 8 jam Furosemid 20–40 mg IV bisa menyebabkan kehilangan kalium besar lewat urin dalam hitungan jam, sementara spironolakton butuh waktu 2–3 hari untuk bekerja optimal atau dengan kata lain ketidakseimbangan rasio dosis dimana furosemid dosis tinggi dan spironolakton dosis rendah yaitu dominan efek kaliuretik (pembuangan kalium) atau Efek kalium-sparing tidak cukup untuk menetralkan furosemide dosis tinggi^(20,38). Obat Lain yang memperparah hipokalemia yang digunakan oleh pasien adalah Kortikosteroid (Pumicort). Meskipun Kortikosteroid inhalasi memiliki efek sistemik minimal, tapi bisa muncul bila dosis tinggi/kronik dan pasien menerima dosis tinggi^(20,39). Begitupun pada terapi Pulmicort

dan Combivent memiliki kontribusi kecil, tapi memperburuk bila digabungkan. Terapi lain ini semua membuat risiko hipokalemia cukup tinggi, apalagi bila tidak ada suplementasi K⁺ atau kalium-sparing diuretik yang memadai⁽²⁰⁾.

Pola Peresepan Terapi Antihipertensi

Berdasarkan Tabel 2, terapi kombinasi antihipertensi lebih banyak digunakan pada pasien geriatri dibandingkan monoterapi dengan kombinasi Candesartan+Amlodipine paling umum (35,71%). Kombinasi antara *Calcium Channel Blocker* (CCB) dan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) didukung dan sesuai dengan rekomendasi oleh pedoman seperti JNC 8 dan ESC/ESH tahun

2018 dan 2023 karena memberikan kontrol tekanan darah yang lebih efektif dengan dosis rendah per obat karena memberikan efek sinergis dan efek samping yang minimal terutama pada pasien lansia dengan tekanan darah tinggi yang sulit dikendalikan dengan satu obat^(1,2,10). Penggunaan kombinasi juga ditujukan untuk mengatasi resistensi terhadap monoterapi, terutama pada lansia yang mengalami perubahan fisiologis mempengaruhi respons obat sehingga terapi harus diindividualisasikan dengan mempertimbangkan komorbiditas dan tolerabilitas, termasuk kemungkinan penambahan agen lain seperti Furosemide, Spironolactone, atau Clonidine^(1,10).

Tabel 3. Pola Peresepan Terapi Antihipertensi

Jenis Terapi	Nama Obat	Jumlah (%)
Monoterapi	Amlodipine	3 (21,43)
	Candesartan	2 (14,29)
Terapi Kombinasi	Candesartan + Amlodipine	5 (35,71)
	Bisoprolol + Furosemide	1 (7,14)
	Amlodipine+Bisoprolol	1 (7,14)
	Candesartan + Clonidine	1 (7,14)
	Amlodipine + Candesartan + Furosemide + Spironolactone	1 (7,14)
Total		14 (100)

Pada kejadian pertama yang tercantum dalam Tabel 6, ditemukan ketidaktepatan peresepan antihipertensi berdasarkan kriteria STOPP Versi Indonesia terjadi pada golongan obat *diuretik loop* yaitu furosemide sebanyak 2 kejadian. Obat furosemide digunakan sebagai lini pertama edema, tetapi juga bisa digunakan sebagai obat antihipertensi. Obat antihipertensi furosemide ini bekerja di ansa henle bagian asenden pada bagian epitel tebal dimana menghambat elektrolit Na⁺, K⁺ dan Cl⁽²⁶⁾. Pada 2 orang pasien tersebut tidak mengalami gejala edema. Maka dari itu, obat tersebut kemungkinan digunakan sebagai lini pertama antihipertensi. Menurut kriteria STOPP versi Indonesia, ada pilihan obat alternatif yang lebih aman seperti obat golongan *diuretik thiazide*, *Calcium Channel Blocker*, *Beta Blocker*, *Angiotensin Receptor Blocker*, dan *Angiotensin Converting Enzyme*

yang dapat digunakan baik dengan cara terapi tunggal maupun kombinasi⁽⁴⁰⁾. Obat golongan *diuretik loop* seperti furosemide jika digunakan sebagai lini pertama antihipertensi, mampu menyebabkan menurunnya fungsi ginjal dan mengurangi aktivitas dari obat antidiabetik⁽⁴¹⁾.

Pada kejadian yang kedua, terjadi pada 1 orang pasien dimana pasien tersebut diberikan obat antihipertensi clonidine. Berdasarkan kriteria STOPP versi Indonesia, clonidine kurang dapat ditoleransi pada pasien geriatri karena berisiko untuk memicu terjadinya sinkop dan jatuh. Menurut Handler (2023) clonidine kurang dapat ditoleransi pada pasien geriatri karena berisiko memicu terjadinya sinkop (pingsan/kehilangan kesadaran sementara), rasa kantuk yang parah, bradikardi dan hipotensi⁽⁴²⁾. Kejadian peresepan obat yang berpotensi tidak tepat

dalam pengobatan antihipertensi yang ketiga yaitu terjadi pada obat golongan *calcium channel blocker* yaitu amlodipine dimana merupakan kejadian yang paling banyak yaitu 6 pasien mengalami kejadian tersebut. Berdasarkan kriteria STOPP versi Indonesia, obat golongan ini tidak boleh diberikan pada pasien yang mengalami hipotensi postural. Hipotensi postural ditandai dengan tekanan darah yang mengalami penurunan sistolik ≥ 20 mmHg. Obat ini tidak boleh diberikan karena bisa memicu terjadinya sinkop dan jatuh⁽³²⁾. Menurut penelitian Rahmawati et al., obat antihipertensi dapat menyebabkan jatuh melalui kondisi ketika hipotensi postural, pusing, lemas, kelemahan otot, mengantuk, penurunan kewaspadaan, sedasi dan efek samping lainnya⁽⁴³⁾.

Luaran Klinis Pasien

Berikut hasil penelitian mengenai luaran klinis yang tercantum dalam Tabel 3. Dalam penelitian ini, digunakan tiga

pedoman klinis berbeda yaitu NICE 2019, JNC 8 tahun 2014, dan ACC/AHA 2017 sebagai pembanding target tekanan darah pada pasien geriatri. Pendekatan ini bertujuan untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif terhadap keberhasilan terapi antihipertensi di rumah sakit, mengingat setiap pedoman memiliki kriteria target tekanan darah yang berbeda berdasarkan populasi, risiko komorbiditas, dan pendekatan terapi yang dianjurkan. Pemilihan ketiga pedoman ini juga didasarkan pada prinsip evidence based practice yang menekankan perlunya mempertimbangkan berbagai sumber bukti ilmiah internasional dalam evaluasi dan pengambilan keputusan klinis. NICE lebih sering digunakan di Eropa, JNC 8 masih relevan di banyak negara termasuk Indonesia, dan ACC/AHA merepresentasikan pendekatan terbaru yang lebih ketat dari Amerika Serikat^(1,10,44,45).

Tabel 4. Gambaran Luaran Klinis (Target Tekanan Darah)

Jenis Pedoman	Luaran Klinis (Target Tekanan Darah)	Jumlah Tercapai (%)	Jumlah Tidak Tercapai
NICE 2019			
a. <80 Tahun	<140/90 mmHg	9 (64,29)	5 (35,71)
b. >80 Tahun	<150/90 mmHg	0	0
JNC 8 2014			
a. ≥ 60 Tahun	<150/90 mmHg	10 (71,43)	4 (28,57)
ACC/AHA 2017			
a. ≥ 65 Tahun	<130/80 mmHg	3 (21,43)	11 (78,57)

Berdasarkan Tabel 3, evaluasi pencapaian target tekanan darah pada pasien geriatri menggunakan tiga pedoman klinis menunjukkan hasil yang bervariasi. Menurut NICE 2019, target tekanan darah untuk pasien usia <80 tahun adalah <140/90 mmHg, dan dari total 14 pasien, 9 pasien (64,29%) mencapai target, sedangkan 5 pasien (35,71%) tidak mencapai target. Tidak terdapat pasien berusia >80 tahun dalam studi ini, sehingga kelompok tersebut tidak memiliki data. Sementara itu, menurut JNC 8 (2014), yang menetapkan target <150/90 mmHg untuk usia ≥ 60 tahun, sebanyak 10 pasien (71,43%) berhasil mencapai target,

dan 4 pasien (28,57%) tidak mencapainya.

Sebaliknya, dengan kriteria ACC/AHA 2017 yang lebih ketat (target <130/80 mmHg untuk usia ≥ 65 tahun), hanya 3 pasien (21,43%) yang memenuhi target tekanan darah, sedangkan 11 pasien (78,57%) tidak mencapai target. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin ketat kriteria yang digunakan, semakin rendah tingkat pencapaian target tekanan darah pada pasien geriatri, yang dapat disebabkan oleh faktor usia lanjut, penyakit penyerta, atau efek samping terapi yang menghambat optimalisasi penurunan tekanan darah. Pada pasien lansia pendekatan terapi hipertensi harus

diindividualisasikan untuk menghindari risiko hipotensi ortostatik, cedera akibat jatuh, dan efek samping obat lainnya. Oleh karena itu, guideline seperti JNC 8 dan NICE cenderung memberikan target tekanan darah yang lebih tinggi dibandingkan ACC/AHA. Seiring bertambahnya usia, perubahan fisiologis seperti penurunan elastisitas vaskular, penurunan kecepatan metabolisme obat, dan penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan terapi antihipertensi menjadi

kurang efektif, terutama jika target tekanan darah terlalu agresif seperti dalam pedoman ACC/AHA^(9,33,46).

Gambaran Kejadian Efek Samping Obat (ESO)

Berikut kejadian efek samping obat dan skala yang didapatkan setelah dianalisis menggunakan Algoritma Naranjo yang tercantum pada Tabel 5.

Tabel 5. Gambaran Kejadian Efek Samping Obat

Kejadian Efek Samping Obat	Jumlah Kejadian (%)	Nama Obat	Skor Naranjo	Keterangan
Kelainan fungsi ginjal	2 (14,29)	Candesartan	8	Besar Kemungkinan
Nyeri perut	1 (7,14)	Furosemide	6	Besar Kemungkinan
Jumlah	3 (21,43)			

Berdasarkan Tabel 5, terdapat 3 pasien kejadian ESO yang teridentifikasi selama masa perawatan di rawat inap, dengan total frekuensi 3 dari 14 pasien (21,43%). Jenis ADR yang paling banyak terjadi adalah gangguan fungsi ginjal sebanyak 2 kasus (14,29%) yang dikaitkan dengan penggunaan Candesartan, dengan skor Naranjo sebesar 8, menunjukkan bahwa kejadian tersebut memiliki hubungan yang besar kemungkinan dengan obat tersebut. Selain itu, 1 pasien (7,14%) mengalami nyeri perut yang berhubungan dengan penggunaan Furosemide, dengan skor Naranjo 6, yang juga dikategorikan sebagai hubungan probable. Kejadian ini menunjukkan pentingnya pemantauan efek samping pada pasien geriatri, mengingat populasi ini memiliki kerentanan fisiologis terhadap reaksi obat akibat perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang terjadi seiring bertambahnya usia.

Terdapat 2 pasien mengalami adverse drug reaction berupa gangguan fungsi ginjal dengan skor Naranjo 8, ditandai peningkatan serum kreatinin setelah pemberian Candesartan. Tidak ada antihipertensi lain dalam regimen terapi yang berpotensi menyebabkan kondisi tersebut. Hasil ini juga menegaskan perlunya evaluasi

berkala terhadap regimen terapi, terutama untuk golongan obat antihipertensi yang berisiko menyebabkan nefrotoksitas dan gangguan elektrolit pada lansia, seperti ARB (Candesartan) dan diuretik (Furosemide). Lansia mengalami penurunan fungsi ginjal dan hati yang menyebabkan perubahan eliminasi obat dan peningkatan risiko ADR. Obat seperti ARB dan diuretik sangat rentan menyebabkan efek samping pada sistem ginjal dan gastrointestinal⁽⁴⁷⁾. Skor Naranjo digunakan secara luas untuk menentukan hubungan kausal antara obat dan kejadian ADR. Skor antara 5-8 dikategorikan sebagai “probable” atau besar kemungkinan, yang mendukung evaluasi klinis dalam penentuan etiologi ADR, sehingga Candesartan diduga sebagai penyebab utama⁽¹⁹⁾.

Studi menunjukkan bahwa pasien geriatri memiliki risiko 2-3 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami ADR dibanding populasi dewasa muda, terutama akibat penggunaan multi obat (polypharmacy) dan penurunan cadangan fisiologis⁽⁴⁸⁾. Seluruh hasil identifikasi persepsian obat berpotensi tidak tepat, target luaran klinis berupa tekanan darah dan potensi kejadian ESO dalam penelitian ini telah divalidasi oleh apoteker yang memiliki kompetensi di bidang farmasi klinik serta oleh penulis utama sebagai

peneliti yang terlibat langsung dalam proses pengumpulan dan analisis data. Validasi ini dilakukan untuk memastikan ketepatan interpretasi klinis dan klasifikasi risiko. Penilaian terhadap potensi ESO didasarkan pada kriteria eksplisit yang merujuk pada DIH Edisi ke-30 Tahun 2021 yang digunakan sebagai acuan standar dalam praktik farmasi klinik di Indonesia. Dengan menggunakan sumber referensi ini, potensi kesalahan interpretasi terhadap klasifikasi obat berisiko pada pasien geriatri dapat diminimalkan, sehingga hasil analisis menjadi lebih reliabel dan sesuai konteks klinis.

SIMPULAN

Peresepan obat yang berpotensi tidak tepat (PIM) dengan kriteria STOPP versi Indonesia terjadi pada dalam penelitian ini umumnya pada 3 peresepan atau 23,08%. Khususnya dengan komorbiditas dan lama rawat inap lebih dari lima hari, serta melibatkan kombinasi terapi yang tidak sesuai pedoman, seperti penggunaan furosemid tanpa indikasi jelas, clonidine sebagai antihipertensi, dan kombinasi diuretik berisiko tinggi. Evaluasi terhadap tiga pedoman klinis menunjukkan bahwa ketidaktercapaian target tekanan darah pada pasien geriatri cukup signifikan, yaitu 35,71% menurut NICE 2019, 28,57% menurut JNC 8, dan paling tinggi 78,57% berdasarkan ACC/AHA 2017. Hasil ini menegaskan bahwa semakin ketat target tekanan darah yang ditetapkan, semakin sulit pencapaiannya pada lansia, sehingga dibutuhkan pendekatan terapi yang individual dan realistis dengan mempertimbangkan kondisi fisiologis serta komorbiditas pasien untuk mencegah risiko efek samping. Dalam penelitian ini, ditemukan 3 kejadian efek samping obat sebesar 21,43%, yang terdiri dari dua kasus disfungsi ginjal akibat penggunaan Candesartan (14,29%) dengan skor Naranjo 8 (probable) dan satu kasus nyeri perut terkait Furosemide (7,14%) dengan skor Naranjo 6 (probable). Penilaian kausalitas dilakukan menggunakan algoritma Naranjo dan divalidasi oleh apoteker klinis serta peneliti utama dengan acuan Drug Information Handbook edisi 30 tahun 2021 untuk menjamin ketepatan interpretasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2023 Dec;41(12):1874–2071. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000003480>
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* [Internet]. 2014 Feb 5;311(5):507. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>
3. Guasti L, Ambrosetti M, Ferrari M, Marino F, Ferrini M, Sudano I, et al. Management of Hypertension in the Elderly and Frail Patient. *Drugs Aging* [Internet]. 2022 Oct;39(10):763–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35904720>
4. Rukmini R, Laksono AD, Kusumawati L, Wijayanti K. Hypertension among Elderly in Indonesia: Analysis of the 2018 Indonesia Basic Health Survey. *Med Leg Updat*. 2021 Jun;21(3):78–86.
5. Donohoe KL, Price ET, Gendron TL, Slattum PW. Geriatrics: The Aging Process in Humans and Its Effects on Physiology. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
6. Pramotesiri P, Putthipokin K, Ruangritchankul S. Drug Related Problems among Older Inpatients at a Tertiary Care Setting. *J Clin Med*. 2024 Mar;13(6).

7. Huon J, Sanyal C, Gagnon CL, Turner JP, Khuong NB, Bortolussi-Courval É, et al. The cost of potentially inappropriate medications for older adults in Canada: A comparative cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2024 Nov;72(11):3530–40.
8. Fauziyah S, Andrajati R, Sartika RD, Radji M. Adaptation and validation of the screening tool of older people's prescriptions instrument for the Indonesian population. *J Res Pharm Pract*. 2020;9(1):24.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task F. Hypertension [Internet]. 2018 Jun;71(6):1269–324. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000066>
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334–57.
12. Kementerian Kesehatan No. 72. Standar Pelayanan Kefarmasian Di Rumah Sakit. 72 TAHUN 2016 Indonesia; 2016.
13. Oktianti D, Panjaitan E, Ningrat PAD. Profil Penggunaan Obat pada Pasien Hipertensi Geriatri Rawat Jalan di RSUD Kepahiang dan RSUP dr . Kariadi Tahun 2021. *J Ilmu Kefarmasian*. 2023;4(2):2–7.
14. Wiharti SD, Astuti N. Gambaran pola persepan hipertensi pada pasien geriatri di puskesmas gondokusuman 1 periode agustus 2016. *Jofar Afi*. 2016;(August):1–8.
15. RISKESDAS. Laporan Riskesdas 2018 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Vol. 53, Laporan Nasional Riskesdas 2018. 2018. p. 154–65.
16. WHO. World Health Organization: Kategori Umur. 2018.
17. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2019 Feb;43(2):99–107.
18. Wulandari A, Arum FD, Febriani A. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Jalan. *J Syifa Sci Clin Res*. 2022;4(3):685–93.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1981 Aug;30(2):239–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.1981.154>
20. Lexicomp. Lexicomp Drug Reference Handbooks: Adult Drug Information Handbook A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals. 30th ed. American Pharmacist Association, editor. United States: Wolters Kluwer; 2021. 1–2772 p.
21. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020 Apr;(364):1–8.
22. Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th Edition, McGrawHill. 2021.
23. Ramages M, Cheung G. Why Do Older People Refuse Resuscitation? Qualitative Study Examining Retirement Village Residents' Resuscitation Decisions. *Psychogeriatrics*. 2018 Jan;18(1):49–56.
24. Van Wijngaarden E, Goossensen A, Leget C. The social-political challenges behind the wish to die in older people who consider their lives to be completed and no longer worth living. *J Eur Soc Policy*. 2018 Oct;28(4):419–29.

25. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020 Feb;43(2):99–107.
26. Rahayu A, Afdhal AF, Hasan D, Suwarna F, Melia O. Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi Kombinasi Tetap Di Satu Rumah Sakit Jakarta Selatan. *Pharmaco Script*. 2020;2(2):38–53.
27. Hannah-Shmouni F, Melcescu E, Koch CA. National Center fo Biotechnology Information. 2000. Testing for Endocrine Hypertension.
28. Reckelhoff JF. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. Hypertension [Internet]. 2001 May;37(5):1199–208. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.37.5.1199>
29. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in United States Adults Between 1988–1994 and 1999–2004. Hypertension [Internet]. 2008 Nov;52(5):818–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113357>
30. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, Callahan EJ, Robbins JA. Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract* [Internet]. 2000 Feb;49(2):147–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10718692>
31. Aung WM, Menon S V., Materson BJ. Management of hypertension in hospitalized patients. *Hosp Pract* [Internet]. 2015 Apr 3;43(2):101–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.2015.1026789>
32. Fauziyah S, Andrajati R, Sartika RAD, Radji M. Adaptation and validation of the screening tool of older people's prescriptions instrument for the Indonesian population. *J Res Pharm Pract*. 2020;9(1):24.
33. Wright JT, Fine LJ, James PA, Lackland, Daniel T, Oparil, Ogedegbe G, Dennison-Himmelfarb C. 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). *Jama*. 2014;311(5):507–20.
34. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014 Oct 16;44(2):213–8.
35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
36. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2025 update. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2025 Jan;13(1):e7–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260024004132>
37. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Oct 7;45(38):3912–4018. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010>
38. Brater DC. Diuretic Therapy. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Aug 6;339(6):387–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199808063390607>
39. Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr* [Internet]. 2024 Aug 23;61(8):781–6. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13312-024-3260-7>
40. Ramdani R, Skarayadi O, Indrawati W, Hermanto F, Wahyuni E. Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Geriatri Rawat Inap Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung. *Pharmaco Script*. 2022;5(1):71–91.

41. Alaydrus S, Toding N. Pola Penggunaan Obat Hipertensi Pada Pasien Geriatri Di Rumah Sakit Anutapura Palu Periode 08 Juli-08 Agustus 2019. *J Mandala Pharmacon Indonesia*. 2019;5(2):65–73.
42. Handler J. Adverse effects using combined rate-slowing antihypertensive agents. *J Clin Hypertens*. 2023;13(7):529–32.
43. Rahmawati F, Mustafidah N, Annisa L. Prevalensi Penggunaan Fall Risk Medicine pada Pasien Lanjut Usia di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Madiun. *J Manaj DAN PELAYANAN Farm (Journal Manag Pharm Pract*. 2019;9(2):135–42.
44. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ [Internet]*. 1996 Jan 13;312(7023):71–2. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.312.7023.71>
45. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *Circulation [Internet]*. 2011 May 31;123(21):2434–506. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31821daaf6>
46. Guideline N. Hypertension in adults: diagnosis and management. *Natl Inst Heal Care Excel [Internet]*. 2023; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng136
47. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2004 Jan 16;57(1):6–14. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
48. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse Drug Reactions In Special Populations - The Elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796–807.