

Hubungan Rasionalitas Antihipertensi Kombinasi Candesartan-Amlodipine Dengan *Outcome* Klinis di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo

Tika Roro Anti^{1*}, Titi Agni Hutahaen², Sebilah Sabil Noer³, Atika Nirmala⁴

^{1,2,4} Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Nahdlatul Ulama Sunan Giri, Negara Indonesia

³ RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro

Open 6 Access Freely
Available Online

Dikirim: 3 Juli 2026

Direvisi: 9 Agustus 2026

Diterima: 9 Agustus 2026

*Penulis Korespondensi:

E-mail:

roroanti2023@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik ≥ 90 mmHg. Salah satu terapi farmakologis yang direkomendasikan adalah kombinasi candesartan dan amlodipine karena efektif menurunkan tekanan darah melalui mekanisme kerja yang saling melengkapi. Penggunaan antihipertensi harus memenuhi prinsip penggunaan obat rasional berdasarkan kriteria 5T, yaitu tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, dan tepat waktu pemberian untuk mencapai *outcome* klinis yang optimal. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengevaluasi rasionalitas penggunaan kombinasi candesartan dan amlodipine serta hubungannya dengan *outcome* klinis tekanan darah. **Metode:** Penelitian *retrospektif* ini menggunakan data rekam medis 75 pasien hipertensi. Analisis data dilakukan menggunakan uji *Fisher exact test*. **Hasil:** Rasionalitas penggunaan kombinasi candesartan dan amlodipine di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo menunjukkan ketepatan pasien, indikasi, dan obat sebesar 100,00%, ketepatan dosis 98,67%, serta ketepatan interval waktu 97,33%. *Outcome* klinis menunjukkan 78,67% pasien mencapai target tekanan darah, sedangkan 21,33% tidak mencapainya. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai *Fisher's Exact Test* sebesar 0,043 ($p < 0,05$), yang menandakan adanya hubungan signifikan antara rasionalitas penggunaan obat dan *outcome* klinis pasien. **Simpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antihipertensi kombinasi candesartan dan amlodipine dengan *outcome* klinis pasien hipertensi.

Kata kunci: Hipertensi, Kombinasi Candesartan dan Amlodipine, Rasionalitas, *Outcome* Klinis.

ABSTRACT

Background: Hypertension is characterized by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. The combination of candesartan and amlodipine is a recommended antihypertensive therapy because it effectively lowers blood pressure through complementary mechanisms of action. Antihypertensive treatment should follow the principles of rational drug use based on the 5R criteria: right patient, right indication, right drug, right dose, and right time of administration to achieve optimal clinical outcomes. **Objective:** To evaluate the rationality of candesartan-amlodipine use and its relationship with clinical blood pressure outcomes. **Methods:** This retrospective study analyzed medical records of 75 hypertensive patients. Data were evaluated using the Fisher's Exact Test. **Results:** The rationality of candesartan-amlodipine use at Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Regional General Hospital showed 100,00% appropriateness for patient selection, indication, and drug choice; 98.67% for dose accuracy; and 97.33% for dosing interval accuracy. Clinical outcomes showed that 78.67% of patients achieved the target blood pressure, while 21.33% did not. Statistical analysis revealed a significant association between rational drug use and clinical outcomes, with a Fisher's Exact Test p -value of 0.043 ($p < 0.05$). **Conclusion:** Rational use of the candesartan-amlodipine combination was significantly associated with clinical outcomes in hypertensive patients.

Keywords: Hypertension, Combination of Candesartan and Amlodipine, Rationality, Clinical Outcome

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu jenis penyakit tidak menular yang menjadi perhatian kesehatan di seluruh dunia dan merupakan faktor utama yang menyebabkan morbiditas serta mortalitas pada penyakit kardiovaskular. Kondisi ini dijelaskan sebagai meningkatnya tekanan darah sistolik mencapai ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik mencapai ≥ 90 mmHg, yang jika tidak ditangani dengan baik dapat memicu komplikasi serius seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan gagal ginjal. Hipertensi menjadi salah satu elemen risiko utama untuk penyakit kardiovaskular yang secara signifikan berdampak pada penurunan kualitas hidup serta meningkatkan angka kematian (Herawati *et al.*, 2021). *World Health Organization* (WHO) juga menyatakan bahwa diperkirakan 1,4 miliar orang di seluruh dunia memiliki tekanan darah tinggi, tetapi hanya 14% yang dapat mengendalikannya (Moick *et al.*, 2023). Menurut hasil Survey Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, angka kejadian hipertensi di Indonesia pada tahun 2023 mencapai rata-rata 30,8%, Jawa Timur menempati posisi keempat secara nasional dengan prevalensi hipertensi sebesar 34,3%. Tren yang cenderung meningkat ini menunjukkan bahwa hipertensi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius dan memerlukan perhatian serta penanganan berkelanjutan (Kemenkes, 2023).

Tujuan utama dalam penanganan atau tata laksana hipertensi adalah menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular serta mencegah kerusakan organ target dengan cara mencapai dan menjaga tekanan darah sesuai batas yang dianjurkan dalam pedoman klinis. Penatalaksanaan hipertensi dapat dilakukan melalui pendekatan nonfarmakologis dan farmakologis. Pendekatan nonfarmakologis dilakukan melalui modifikasi gaya hidup, seperti latihan fisik secara teratur, sedangkan pendekatan farmakologis meliputi penggunaan obat-obatan antihipertensi. Tanpa pengendalian yang optimal, hipertensi berpotensi menurunkan kualitas hidup penderitanya secara signifikan dibandingkan individu dengan tekanan darah dalam batas normal. Pengendalian hipertensi dapat dilakukan melalui pemberian obat secara rasional untuk mencegah munculnya komplikasi. Penggunaan obat yang rasional mengharuskan pasien menerima terapi sesuai dengan kebutuhan medis, dalam dosis yang tepat bagi setiap individu, dalam periode tertentu, serta dengan biaya terendah (Hardianti *et al.*, 2022).

Efektivitas dari terapi obat antihipertensi adalah elemen yang sangat penting. Efektivitas ini menunjukkan sejauh mana obat dapat memberikan

hasil yang diinginkan dalam *outcome* klinis. *Outcome* klinis pada hipertensi adalah tercapainya penurunan tekanan darah yang selanjutnya berdampak pada perbaikan kondisi kesehatan serta peningkatan kualitas hidup pasien, target terapi dinyatakan tercapai apabila tekanan darah berhasil diturunkan (Triyadi *et al.*, 2020). Penurunan tekanan darah yang berhasil dapat menghindarkan kerusakan pada pembuluh darah dan terbukti menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Kebijakan untuk mengendalikan tekanan darah umumnya dapat dicapai pada sebagian besar pasien dengan menggunakan kombinasi dua atau lebih jenis obat antihipertensi (Endri *et al.*, 2025).

Berdasarkan rekomendasi *Joint National Committee VIII* (JNC VIII), terapi antihipertensi dapat langsung dimulai dengan kombinasi dua obat apabila tekanan darah sistolik melebihi atau sama dengan 160 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari sama dengan 100 mmHg. Pendekatan yang sama juga dianjurkan jika tekanan darah sistolik berada lebih dari 20 mmHg di atas target terapi dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari 10 mmHg di atas target yang ditetapkan dan terapi dua obat tersebut dapat diberikan dalam bentuk dua sediaan terpisah maupun dalam bentuk kombinasi dosis tetap (*fixed-dose combination*) dalam satu tablet. Tetapi terapi antihipertensi juga seringkali menggunakan kombinasi dua atau lebih obat untuk mencapai target tekanan darah yang optimal, apabila pada pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol dengan monoterapi. Kombinasi obat antihipertensi yang umum digunakan adalah golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dan *Calcium Channel Blocker* (CCB), seperti candesartan dan amlodipine. Kombinasi ini bekerja melalui mekanisme yang berbeda namun saling melengkapi, sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan risiko efek samping dibandingkan peningkatan dosis monoterapi. Penggunaan kombinasi antihipertensi ini diharapkan dapat memberikan kontrol tekanan darah yang lebih optimal pada pasien (Gumilar, Pratama, 2025). Penggunaan obat antihipertensi harus memenuhi prinsip rasionalitas penggunaan obat, yang meliputi tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, dan tepat waktu pemberian. Pemakaian obat secara tepat dan rasional adalah suatu kewajiban guna mencegah serta melindungi individu dari berbagai risiko yang dapat timbul akibat penggunaan obat (Saputri *et al.*, 2023). Pemberian dosis yang tidak sesuai, baik terlalu rendah (subterapeutik) maupun terlalu tinggi (overdosis), dapat menyebabkan

terapi menjadi kurang efektif atau justru meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping dan resistensi (Anwar *et al.*, 2025). Evaluasi rasionalitas penggunaan obat antihipertensi diperlukan untuk memastikan efektivitas terapi serta meminimalkan risiko efek samping dan komplikasi.

RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro merupakan salah satu rumah sakit rujukan di kabupaten Bojonegoro yang berperan sebagai pusat rujukan bagi wilayah Jawa Timur bagian barat. Selama tahun 2025 pasien dengan diagnose hipertensi mencapai 6.724 (Bojonegoro, 2025). Namun dalam praktiknya, belum diketahui secara pasti apakah penggunaan terapi candesartan dan amlodipine sudah rasional terhadap terapi yang diberikan. Selain itu, perbedaan karakteristik pasien, serta pola penggunaan obat di setiap rumah sakit memungkinkan adanya perbedaan tingkat rasionalitas penggunaan obat dengan *outcome* klinis yang dihasilkan. Sehingga perlunya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas serta hubungannya terhadap hasil *outcome* klinis pada pasien rawat jalan di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo yang mendapatkan terapi antihipertensi kombinasi candesartan dan amlodipine.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain studi *cross-sectional* secara *retrospektif*. Pengambilan data pasien dilakukan pada bulan April – Mei 2026 di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro, dengan populasi adalah pasien rawat jalan yang mendapatkan terapi antihipertensi kombinasi candesartan dan amlodipine selama tahun 2025 dan

didapatkan sebanyak 294 pasien, dan sampel diperoleh menggunakan teknik *purposive sampling* dengan rumus *slovin* dan diperoleh sampel 75 pasien menggunakan rumus *slovin* dan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Secara matematis, rumus *Slovin* dinyatakan sebagai:

$$n = \frac{N}{1+N(e)^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah Sampel

N = Jumlah Populasi

e = Tingkat kesalahan sampel (*margin error*), pada penelitian ini menggunakan 10% (0,1)

$$n = \frac{294}{1+294(0,1)^2}$$

$$n = \frac{294}{1+294(0,01)}$$

$$n = \frac{294}{1+2,94}$$

$$n = \frac{294}{3,94}$$

$$n = 74,6$$

$$n = 75$$

Instrumen pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini ialah rekam medis pasien sebagai sampel penelitian untuk mengetahui karakteristik serta riwayat pemberian obat pada pasien, dan pedoman JNC VIII untuk melihat rasionalitas penggunaan obat antihipertensi. Untuk menilai rasionalitas dan hubungan antara rasionalitas dengan *outcome* klinis pasien dilakukan dengan analisis univariat menggunakan persentase, dan analisis bivariat menggunakan uji *Fisher exact test* dengan tabulasi data melalui Excel dan SPSS. Apabila hasil *p-value* < 0,05, maka dapat disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan.

HASIL

Tabel 1
Karakteristik pasien

Jenis karakteristik	Kategori	Jumlah pasien	Persentase
Stage Hipertensi	HT stage 1	29	38,67%
	HT stage 2	46	61,33%
	Total	75	100,00%
Jenis Kelamin	Perempuan	54	72,00%
	Laki-laki	21	28,00%
	Total	75	100,00%
Usia (Tahun)	18 – 29	0	0,00%
	30 – 59	48	64,00%
	≥ 60	27	36,00%
	Total	75	100,00%
Penyakit penyerta	Tanpa Penyakit Penyerta	19	25,33%
	Stroke	15	20,00%
	DM	15	20,00%
	CKD	7	9,33%
	HHD	6	8,00%

Resimen terapi	Dispepsia	4	5,33%
	Cephalgia	4	5,33%
	Jantung Koroner	3	4,00%
	GERD	2	2,67%
	Total	75	100,00%
	Candesartan 16 mg+Amlodipine 10 mg	56	74,67%
	Candesartan 16 mg+Amlodipine 5 mg	11	14,67%
	Candesartan 8 mg+Amlodipine 5 mg	0	0,00%
	Candesartan 8 mg+Amlodipine 10 mg	8	10,67%
	Total	75	100,00%

Berdasarkan hasil penelitian, pernyataan dari 75 pasien memperlihatkan bahwa kategori hipertensi stage 2 lebih banyak yaitu mencapai 61,33% dibandingkan dengan hipertensi stage 1 yang hanya 38,67%. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, perempuan mendominasi dengan jumlah 54 pasien (72,00%), sementara laki-laki sebanyak 21 pasien (28,00%). Hal ini menunjukkan bahwa proporsi hipertensi dalam populasi yang diteliti lebih tinggi pada perempuan. Berdasarkan karakteristik usia, usia 30–59 tahun adalah yang paling banyak, mencapai 64%, diikuti oleh kelompok usia ≥ 60 tahun sebesar 36%. Selanjutnya, berdasarkan hasil penelitian, prevalensi penyakit penyerta (komorbid) di kalangan pasien hipertensi yang mendapatkan perawatan rawat jalan kelompok pasien hipertensi tanpa penyakit penyerta merupakan kategori dengan persentase tertinggi, yaitu sebanyak 19 pasien (25,33%). Selanjutnya, penyakit penyerta

stroke dan diabetes melitus (DM) masing-masing ditemukan pada 15 pasien (20,00%). *Chronic Kidney Disease* (CKD) menempati urutan berikutnya dengan jumlah 7 pasien (9,33%), kemudian diikuti oleh *Hypertensive Heart Disease* (HHD) sebanyak 6 pasien (8,00%). Dispepsia dan cephalgia masing-masing tercatat pada 4 pasien (5,33%). Selain itu, penyakit jantung koroner ditemukan pada 3 pasien (4,00%), sedangkan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) menjadi penyakit penyerta dengan jumlah paling sedikit, yaitu 2 pasien (2,67%). Berdasarkan profil penggunaan obat, diketahui bahwa kombinasi yang paling banyak diterapkan dari 75 pasien adalah candesartan 16 mg ditambah amlodipine 10 mg yang digunakan oleh 56 pasien (74,67%). Ini diikuti oleh penggunaan candesartan 16 mg bersama amlodipine 5 mg dengan persentase 14,67%, dan candesartan 8 mg dengan amlodipine 10 mg sebesar 10,67%.

Tabel 2
Rasionalitas

Indikator Rasionalitas	Kategori	Jumlah Pasien	Persentase
Tepat Indikasi	Rasional	75	100,00%
	Tidak rasional	0	0,00%
	Total	75	100,00%
Tepat Pasien	Rasional	75	100,00%
	Tidak rasional	0	0,00%
	Total	75	100,00%
Tepat Obat	Rasional	75	100,00%
	Tidak rasional	0	0,00%
	Total	75	100,00%
Tepat Dosis	Rasional	74	98,67%
	Tidak Rasional	1	1,33%
	Total	75	100,00%
Tepat Interval Waktu	Rasional	73	97,33%
	Tidak rasional	2	2,67%
	Total	75	100,00%

Berdasarkan kajian yang dilakukan, dari kategori tepat indikasi semua pasien (100,00%) menerima pengobatan antihipertensi kombinasi antara candesartan dan amlodipin dengan alasan yang tepat atau tepat indikasi, hal ini dikarenakan berdasarkan diagnosa utama seluruh pasien adalah

pasien dengan diagnosa utama hipertensi, selain itu berdasarkan data yang ada pada penelitian ini pasien dengan usia < 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg sebanyak 15 pasien, pasien dengan usia < 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg

sebanyak 33 orang, pasien dengan usia ≥ 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $\geq 150/90$ mmHg sebanyak 4 pasien, pasien dengan usia ≥ 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $\geq 150/90$ mmHg sebanyak 23 pasien. Pada parameter ketepatan pasien, seluruh pasien termasuk dalam kategori rasional yaitu sebanyak 75 pasien (100,00%), sedangkan kategori tidak rasional tidak ditemukan (0,00%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terapi antihipertensi yang diberikan telah disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien, khususnya dengan mempertimbangkan adanya penyakit penyerta atau komorbid. Ketepatan obat 100,00% mendapatkan obat yang tepat, yaitu kombinasi candesartan dan amlodipine. Berdasarkan pedoman JNC 8, penghalang reseptor angiotensin (ARB) dan penghalang saluran kalsium (CCB) merupakan jenis obat lini pertama dalam pengobatan hipertensi. Ditemukan juga bahwa akurasi dosis pemakaian obat antihipertensi untuk pasien rawat jalan di rumah sakit menunjukkan hasil yang sangat memuaskan, yaitu mencapai 98,67% (74 pasien), sementara kesalahan dosis hanya ditemukan pada 1 pasien (1,33%). Kesalahan dosis tersebut terjadi terkait penggunaan amlodipine dengan dosis 10 mg yang diberikan 2 kali sehari, sehingga ditemukan 20 mg per hari pada 1 pasien. Ketepatan interval waktu pemberian obat antihipertensi pada 75 pasien, diketahui bahwa sebanyak 73 pasien (97,33%) menerima terapi dengan interval pemberian yang sesuai atau rasional, sedangkan 2 pasien (2,67%) menerima terapi dengan interval pemberian yang tidak rasional. Ketidaktepatan interval waktu pemberian obat tersebut ditemukan pada penggunaan candesartan dan amlodipine yang diberikan dengan frekuensi 2 kali sehari pada 1 pasien, dan amlodipine 2 kali sehari pada 1 pasien.

Tabel 3
Hasil *outcome* klinis

Outcome klinis (Tekanan darah)	Jumlah pasien	Perentase
Tercapai $< 140/90$ mmHg, $< 150/90$ mmHg	59	78,67 %
Tidak tercapai $\geq 140/90$ mmHg, dan $\geq 150/90$ mmHg	16	21,33 %

Berdasarkan hasil penelitian, *outcome* klinis terapi antihipertensi menunjukkan bahwa 59 pasien (78,67%) berhasil mencapai target tekanan darah $< 140/90$ mmHg dengan data yang ada pada penelitian ini pasien dengan usia < 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $< 140/90$ mmHg

sebanyak 11 pasien, pasien dengan usia < 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $< 140/90$ mmHg sebanyak 26 orang, pasien dengan usia ≥ 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $< 140/90$ mmHg sebanyak 2 pasien, pasien dengan usia ≥ 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $< 150/90$ mmHg sebanyak 20 pasien. Sementara 16 pasien (21,33%) belum mencapai target terapi, dengan data yang ada pada penelitian ini pasien dengan usia < 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg sebanyak 4 pasien, pasien dengan usia < 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg sebanyak 7 orang, pasien dengan usia ≥ 60 tahun tanpa komorbid dengan tekanan darah $\geq 150/90$ mmHg sebanyak 2 pasien, pasien dengan usia ≥ 60 tahun dengan komorbid dengan tekanan darah $\geq 150/90$ mmHg sebanyak 3 pasien.

Tabel 4
Hasil *Chi-Square test* dengan alternatif *Fisher Exact Test*

Rasionalitas	Outcome		p-value
	Tercapai	Tidak tercapai	
Rasional	59	14	0,043
Tidak rasional	0	2	
Total	59	16	

Hasil analisis statistik mengenai hubungan antara rasionalitas penggunaan obat antihipertensi kombinasi candesartan dan amlodipine dengan *outcome* klinis menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,043 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima, sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara rasionalitas penggunaan obat antihipertensi dengan *outcome* klinis berupa tercapainya target tekanan darah pada pasien rawat jalan di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo yang menjalani terapi antihipertensi.

PEMBAHASAN

Hipertensi ialah suatu keadaan medis yang ditandai oleh peningkatan tekanan darah sistolik hingga mencapai ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik sebesar ≥ 90 mmHg, seperti yang dijelaskan dalam pedoman dari *Joint National Committee 8* (JNC 8) serta berbagai penelitian terbaru mengenai pengelolaan hipertensi (Dipette *et al.*, 2020). Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) berfungsi sebagai tempat pelayanan kesehatan yang sangat penting dalam memberikan pengobatan untuk pasien hipertensi. Salah satu RS yang merawat kasus hipertensi dengan jumlah yang signifikan

besar adalah RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo di Bojonegoro.

Karakteristik Pasien

Karakteristik *stage* hipertensi

Penemuan tingginya nilai hipertensi *stage* 2 ini pada tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas pasien tiba di rumah sakit dengan tekanan darah yang sudah berada pada kategori sedang hingga serius. Secara klinis, keadaan ini bisa mencerminkan keterlambatan dalam mendiagnosis, ketidakefisienan terapi sebelumnya, atau kurangnya kepatuhan pasien terhadap pengobatan serta modifikasi gaya hidup. Di samping itu, pasien rawat jalan di rumah sakit umumnya merupakan mereka yang memiliki kondisi yang lebih rumit atau telah mengalami kemajuan dalam penyakit. Menurut panduan dari *International Society of Hypertension* (ISH), secara teori, hipertensi *stage* 2 ($\geq 160/100$ mmHg) mempunyai kemungkinan komplikasi kardiovaskular yang lebih besar jika dibandingkan dengan *stage* 1, namun dengan begitu bukan berarti pasien dengan hipertensi *stage* 1 tidak memiliki kemungkinan komplikasi tekanan darah. Hal ini menjadikan perlunya penanganan yang lebih intensif, salah satu caranya adalah dengan menggunakan terapi kombinasi antihipertensi (Rahman *et al.*, 2024).

Karakteristik jenis kelamin

Berdasarkan data tabel 1 menunjukkan bahwa proporsi hipertensi dalam populasi yang diteliti lebih tinggi pada perempuan. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti perubahan hormon, terutama pada wanita yang telah mengalami bertambahnya usia terutama menopause, serta perbedaan dalam gaya hidup dan faktor risiko lainnya. Wanita memiliki pertahanan hormonal dari estrogen yang berfungsi membantu mempertahankan kelenturan pembuluh darah dan kinerja endotel. Akan tetapi, setelah masa menopause, level estrogen berkurang sehingga meningkatkan terjadinya hipertensi akibat peningkatan kekakuan pembuluh darah serta aktivasi sistem renin-angiotensin (Gallo & Savoia, 2024). Beragam penelitian juga mengindikasikan bahwa angka kejadian hipertensi di kalangan wanita mengalami kenaikan yang signifikan seiring bertambahnya usia dan bisa jadi melebihi angka pria (Choi *et al.*, 2024).

Karakteristik usia

Berdasarkan data distribusi karakteristik usia pada tabel 1, tingginya angka hipertensi pada kelompok usia 30 hingga 59 tahun sangat terkait

dengan faktor cara hidup masa kini. Dalam rentang usia ini, tingginya tingkat pekerjaan sering kali disertai dengan pola makan yang tidak sehat, seperti mengonsumsi makanan yang kaya natrium, lemak, serta makanan cepat saji. Konsumsi natrium yang berlebihan diketahui dapat menyebabkan penumpukan cairan dan meningkatkan resistensi pada pembuluh darah, sehingga secara langsung berkontribusi pada peningkatan tekanan darah (Aung *et al.*, 2023).

Karakteristik penyakit penyerta

Tingginya presentasi stroke dan adanya penyakit kardiovaskular pada tabel 1 ini mengindikasikan bahwa mayoritas pasien mengalami kerusakan pada organ target karena hipertensi yang bersifat kronis. Ini selaras dengan informasi dari WHO yang menyebutkan bahwa hipertensi adalah faktor risiko utama untuk berkembangnya penyakit jantung, stroke, serta penyakit ginjal kronis (Moick *et al.*, 2023). Dominasi komorbid seperti stroke, HHD, dan CKD dalam studi ini mencerminkan perkembangan penyakit hipertensi yang tak terkendali. Peningkatan tekanan darah yang terjadi secara terus-menerus dapat mengakibatkan disfungsi endotel, aterosklerosis, serta kenaikan resistensi pembuluh darah secara sistemik yang dapat berujung pada komplikasi seperti stroke dan gagal jantung (Unger *et al.*, 2020). Diabetes melitus (DM) sering ditemukan sebagai penyakit penyerta pada hipertensi karena keduanya memiliki hubungan yang erat baik dari faktor risiko maupun mekanisme terjadinya penyakit. Pada penderita DM, resistensi insulin dan kadar glukosa darah yang tinggi dapat memicu gangguan pada fungsi pembuluh darah, meningkatkan aktivitas saraf simpatis, serta menyebabkan retensi natrium dan cairan di ginjal yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah.

Selain itu, Fila *et al* (2025) dalam artikelnya yang berjudul Review Artikel: Evaluasi Pengobatan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi dengan atau Tanpa Komorbid pada Fasilitas Layanan Kesehatan menyatakan bahwa di Indonesia mengindikasikan bahwa komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien dengan hipertensi adalah stroke dan diabetes mellitus, yang secara langsung berhubungan dengan peningkatan risiko insiden kardiovaskular.

Karakteristik regimen candesartan dan amlodipine

Berdasarkan temuan dari penelitian, pada tabel 1 terdapat penerapan kombinasi obat antihipertensi berupa amlodipin 10 mg dan

candesartan 16 mg pada sebagian pasien yang mengalami hipertensi. dosis ini lebih umum dijumpai pada individu dengan masalah kardiovaskular, meskipun juga terlihat pada pasien yang tidak memiliki kondisi penyerta. Pada pasien yang memiliki masalah jantung, pemakaian amlodipin 10 mg dan candesartan 16 mg berhubungan dengan kebutuhan pengendalian tekanan darah yang lebih ketat. Pasien yang menderita penyakit jantung koroner, gagal jantung, atau memiliki riwayat penyakit kardiovaskular berisiko lebih besar mengalami komplikasi jika tekanan darah mereka tidak terkelola dengan baik. Oleh karena itu, meningkatkan dosis amlodipin hingga 10 mg dan menggunakan candesartan 16 mg bisa menjadi langkah untuk mendapatkan efek antihipertensi yang lebih efisien (Andriani *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Partisia dkk (2022) menunjukkan bahwa pemakaian amlodipin serta kombinasi amlodipin dan candesartan pada pasien hipertensi dengan komorbid dapat memberikan pengendalian tekanan darah yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan dosis yang lebih rendah, khususnya pada pasien yang membutuhkan terapi intensif untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Kombinasi amlodipin 10 mg dan candesartan 16 mg juga terdeteksi pada pasien yang tidak memiliki penyakit penyerta.

Evaluasi Rasional Tepai indikasi

Berdasarkan tinjauan dari nilai tekanan darah awal yang dimiliki pasien, pada tabel 2 yaitu semua pasien (100,00%) menerima pengobatan antihipertensi kombinasi antara candesartan dan amlodipin dengan alasan yang tepat atau tepat indikasi, nilai ini dikarenakan berdasarkan diagnosa utama seluruh pasien adalah pasien dengan diagnosa utama hipertensi, selain itu nilai ini dilanalisis berdasarkan nilai stage hipertensi berdasarkan *Joint National Committee* 8. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Rahman (2019), yang menunjukkan bahwa seluruh pasien lansia (100,00%) di Puskesmas Kotagede II Daerah Istimewa Yogyakarta telah menerima terapi antihipertensi dengan indikasi yang tepat. Konsistensi hasil dari beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa dalam praktik klinis, penentuan indikasi terapi antihipertensi umumnya telah dilakukan dengan baik oleh tenaga kesehatan.

Tepat pasien

Berdasarkan tabel 2 pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, seperti gagal jantung, penyakit jantung koroner, stroke, dan *hypertensive*

heart disease (HHD), pemilihan terapi antihipertensi dilakukan dengan mempertimbangkan manfaat obat terhadap fungsi jantung serta pencegahan komplikasi kardiovaskular lanjutan. Penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE i), *angiotensin receptor blocker* (ARB), beta blocker, maupun *calcium channel blocker* (CCB) diketahui mampu membantu mengendalikan tekanan darah sekaligus menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular (Kemenkes, 2021). Menurut pedoman *Joint National Committee* 8, pada pasien hipertensi yang disertai diabetes melitus maupun penyakit ginjal kronis, penggunaan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE i) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) direkomendasikan karena memiliki efek *renoprotektif* serta dapat memperlambat perkembangan kerusakan ginjal. Tidak adanya kasus ketidaktepatan pasien pada penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh terapi antihipertensi yang diberikan telah sesuai dengan kondisi klinis pasien serta tidak terdapat kontraindikasi terhadap penyakit penyerta yang dimiliki, dan mempertimbangkan kondisi klinis pasien, pernyataan ini di dukung dengan adanya kontrol penggunaan terapi kombinasi candesartan dan amlodipine yang diberikan setiap bulannya selama masa terapi. Tingginya ketepatan pasien yaitu 100,00% dalam pemberian terapi dapat mendukung keberhasilan pengobatan dalam menurunkan tekanan darah, meminimalkan risiko efek samping, dan membantu mencegah terjadinya komplikasi kardiovaskular. *World Health Organization* menyatakan bahwa hipertensi yang tidak terkontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, dan berbagai komplikasi lainnya, sehingga pemberian terapi antihipertensi perlu dilakukan secara tepat serta disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien (Bruyn *et al.*, 2022).

Tepat obat

Pada pasien dengan penyakit penyerta (komorbid), penggunaan beberapa obat secara bersamaan sering kali tidak dapat dihindari sehingga potensi interaksi obat perlu dipertimbangkan bersama manfaat terapinya. Pada penelitian ini beberapa pasien melaporkan efek samping ringan seperti pusing, batuk, nyeri, mudah lelah, tremor, dan kesemutan. Meskipun efek samping yang muncul tidak berat, pemantauan tetap perlu dilakukan secara berkala untuk mencegah terjadinya efek yang lebih serius atau kejadian yang tidak diharapkan selama terapi

berlangsung (Gopal *et al.*, 2026). Berdasarkan *Joint National Committee* 8, penilaian rasionalitas terapi tidak hanya dilihat dari adanya interaksi obat, tetapi juga dari manfaat klinis yang diperoleh dibandingkan risiko yang mungkin terjadi. Interaksi kategori moderat masih dapat diterima selama tidak menimbulkan efek berbahaya dan tetap dapat dikontrol melalui monitoring terapi serta evaluasi kondisi pasien secara rutin. Penelitian oleh Fitria dkk (2024) menunjukkan bahwa kombinasi terapi gabungan antihipertensi lebih berhasil daripada penggunaan satu obat saja dalam mencapai sasaran tekanan darah. Selain itu, juga menunjukkan bahwa kombinasi ARB dan CCB memiliki efektivitas yang baik serta profil keamanan yang lebih menguntungkan karena dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien serta memberikan efektivitas yang optimal dalam mengontrol tekanan darah. Oleh karena itu pada tabel 2 menyatakan tepat obat 100,00%.

Tepat dosis

Berdasarkan tabel 2 Kesalahan dosis tersebut terjadi terkait penggunaan amlodipine dengan dosis 20 mg per hari pada 1 pasien. Pedoman *Joint National Committee* 8 menyatakan bahwa dalam penggunaan obat antihipertensi, dosis yang dipakai harus mengacu pada apa yang telah terbukti aman dan efektif dalam penelitian klinis. Temuan ini menandakan bahwa sebagian besar resep antihipertensi sudah sesuai dengan prinsip penggunaan obat yang rasional, terutama dalam hal dosis yang tepat. Menurut JNC 8 pemakaian dosis yang melampaui batasan maksimum, seperti 20 mg amlodipine per hari, tidak dianjurkan karena kurangnya dukungan dari bukti ilmiah dan potensi peningkatan efek samping. Sesuai dengan Panduan Pengelolaan Hipertensi dari Kementerian Kesehatan republik Indonesia serta Formularium Nasional, amlodipine hadir dalam dosis 5 mg dan 10 mg dengan batas maksimal penggunaan 10 mg per hari (Kemenkes, 2025). Penelitian sebelumnya juga menguatkan hasil ini oleh Tu *et al* (2021) menyebutkan bahwa penggunaan amlodipine melebihi dosis maksimal berhubungan dengan peningkatan kejadian edema perifer dan hipotensi, selain itu juga mengungkapkan bahwa ketidakpatuhan terhadap Formularium, terutama dalam hal dosis, terus menjadi tantangan dalam praktik klinis dan bisa berdampak pada hasil pasien.

Tepat interval waktu

Ketidaktepatan interval waktu pemberian obat yang ditemukan pada tabel 2 yaitu pemberian candesartan dan amlodipine diberikan dengan

frekuensi 2 kali sehari pada 1 pasien dan amlodipine 2 kali sehari pada 1 pasien. Berdasarkan pedoman *Joint National Committee* 8 amlodipine dan candesartan dikategorikan sebagai antihipertensi kerja panjang yang pada umumnya direkomendasikan untuk diberikan satu kali sehari. Amlodipine yang termasuk golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) memiliki waktu paruh berkisar 30–50 jam sehingga mampu memberikan efek antihipertensi selama 24 jam. Adapun candesartan yang merupakan golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) memiliki waktu paruh sekitar 9–12 jam dengan durasi efek antihipertensi mencapai 24 jam, sehingga penggunaannya secara sekali sehari dinilai efektif dalam menjaga kestabilan tekanan darah sekaligus meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi. Menurut Ramadhan *et al* (2025) dalam penelitian mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan antihipertensi di Rumah Sakit Sentosa Bogor melaporkan bahwa masih ditemukan beberapa kasus ketidaktepatan frekuensi pemberian obat, khususnya pada antihipertensi kerja panjang yang diberikan melebihi frekuensi yang direkomendasikan guideline. Kondisi tersebut berpotensi meningkatkan risiko terjadinya hipotensi, pusing, serta menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi pengobatan. Penggunaan frekuensi pemberian yang melebihi rekomendasi dapat meningkatkan kompleksitas regimen pengobatan, yang berpotensi menurunkan kepatuhan pasien dan meningkatkan risiko *medication error*.

Evaluasi Outcome Tekanan Darah

Pada pasien rawat jalan, berdasarkan tabel 3 ditemukan pasien yang mendapatkan terapi rasional dengan *outcome* tekanan darah tercapai sebanyak 59 pasien (78,67%), namun masih ditemukan 16 pasien (21,33%) dengan *outcome* klinis tekanan darah tidak tercapai yaitu lebih diatas 140/90 mmHg. Tidak tercapainya target tekanan darah pada 16 pasien dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya pemberian obat yang tidak rasional, baik yang berkaitan dengan kondisi klinis pasien maupun tingkat kepatuhan terapi. Selain itu, Pasien rawat jalan menjalani pengobatan secara mandiri di rumah sehingga keberhasilan terapi sangat bergantung pada kedisiplinan dalam mengonsumsi obat, penerapan gaya hidup sehat, dan keteraturan melakukan kontrol ke fasilitas pelayanan kesehatan (Burnier & Egan, 2019).

Hubungan Rasional Dengan *Outcome* Tekanan Darah

Hasil analisis menggunakan *Fisher Exact Test* pada tabel 4 menunjukkan bahwa seluruh pasien yang menerima terapi tidak rasional tidak berhasil mencapai *outcome* klinis, sedangkan mayoritas pasien dengan terapi rasional mampu mencapai target tekanan darah yang diharapkan. Nilai $p = 0,043$ mengindikasikan bahwa hubungan tersebut bermakna secara statistik. *Fisher Exact Test* direkomendasikan pada penelitian dengan ukuran sampel kecil atau distribusi data yang tidak memenuhi asumsi *Chi-square* karena dapat menghasilkan estimasi *p-value* yang lebih akurat dibandingkan uji *Pearson Chi-square* (Kim, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Mpila dan Lolo (2022) menunjukkan bahwa rasionalitas penggunaan obat antihipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan keberhasilan *outcome* klinis pasien hipertensi.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan dari 75 pasien sebagai sampel diperoleh rasionalitas Antihipertensi Kombinasi Candesartan dan Amlodipin dengan *Outcome* klinis pada pasien rawat jalan di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo dengan kategori tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat adalah 100%, sedangkan untuk kategori tepat dosis 98,67% dan tepat interval waktu pemberian adalah 97,33%. *Outcome* klinis pasien yang ditinjau dari tekanan darah telah mencapai target sebesar 78,67%, sedangkan *outcome* klinis tekanan darah yang tidak mencapai target sebesar 21,33% dan berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan *Fisher's Exact Test* menunjukkan nilai $p\text{-value } 0,043 < 0,05$ yang artinya terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antihipertensi kombinasi candesartan dan amlodipine dengan *Outcome* klinis berupa tercapainya target tekanan darah pada pasien rawat jalan di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Nahdlatul Ulama Sunan Giri dan RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo, serta seluruh pihak yang telah membantu demi tercapainya pelaksanaan penilaian ini hingga selesai.

REFERENSI

Andriani, M., Utaka, T., Harapan, S., Jambi, I.,

- Tarmizi, J., No, K., & Baru, P. (2019). *Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Obat Hipertensi Amlodipine Dan Candesartan Pada Pasien BPJS Rawat Inap Di Rumah Sakit DR . BRATANATA*. 6(2), 47–54. <https://doi.org/10.36805/farmasi.v6i2.1941>
- Anwar, M. R., Hutahaen, T. A., Basith, A., & Noer, S. S. (2025). Analisis Kuantitatif dan Kualitatif Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Ruang Penyakit Dalam RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(2), 450–457.
- Aung, K., Ream-Winnick, S., Lane, M., Akinlusi, I., Shi, T., & Htay, T. (2023). Sodium Homeostasis and Hypertension. *Current Cardiology Reports*, 25(10), 1123–1129. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01931-5>
- Bojonegoro, D. (2025). Satu Data Bojonegoro. In *Pemerintah Kabupaten Bojonegoro*. <https://data.bojonegorokab.go.id/rsud-sosodoro-djatikoesoemo.html@detail=rawat-inap>
- Bruyn, E., Murphy, A., & Perel, P. (2022). *Implementing Single-Pill Combination Therapy for Hypertension : A Scoping Review of Key Health System Requirements in 30 Low- and Middle-Income Countries*. 17(1). <https://doi.org/10.5334/gh.1087>
- Burnier, M., & Egan, B. M. (2019). *Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Adherence in Hypertension*. 1124–1140. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
- Choi, J., Lee, S., Choi, E., Kim, B., Han, K., & Oh, S. (2024). *Association between types of antihypertensive medication and the risk of atrial fibrillation*: May, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1372505>
- Dipette, D. J., Goughnour, K., Zuniga, M. C. H. E., Skeete, J., Ridley, E., Sonia, P., Brettler, J., Campbell, N. R. C., Coca, A., Mbbs, K. C., Mbbs, R. D., & Jaffe, D. I. H. M. (2020). *Standardized treatment to improve hypertension control in primary health care : The HEARTS in the Americas Initiative*. September, 2285–2295. <https://doi.org/10.1111/jch.14072>
- Endri, N., Rahmadhani, S., & Sari, R. (2025). Analisis Penggunaan Obat Antihipertensi Dan Outcome Klinisnya Pada Pasien Di RSUD Rokan Hulu Provinsi Riau. *Journal Of Pharmacy UMRI*, 3(1), 24–35.
- Fila, I., El, I., Aristia, B. F., Laila, A., Putri, E., &

- Hidayah, N. (2025). *Review Artikel : Evaluasi Pengobatan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi dengan atau Tanpa Komorbid pada Fasilitas Layanan Kesehatan*. 3. <https://doi.org/10.55606/termometer.v3i3.5436>
- Fitria, N., Syaputri, Y. Z., & Akram, M. (2024). *Amlodipine-Candesartan Combination : A Cost-Effective Strategy for Successful Therapy of Hypertension*. <https://doi.org/10.25077/jsfk.11.1.32-38.2024>
- Gallo, G., & Savoia, C. (2024). *Hypertension and Heart Failure : From Pathophysiology to Treatment*.
- Gopal, S., Patel, P., & Makaryus., A. N. (2026). *Candesartan - StatPearls - NCBI Bookshelf*.
- Gumilar Pratama. (2025). *(the Use of Antihypertensive Drugs in Geriatric Patients in. 14(1)*.
- Hardianti, T., Wahab, S., & Sepriana, E. (2022). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Rumah Sakit Pusri Palembang Periode Oktober 2019 - Maret 2020. *Journal of Health Science*, 2(2), 35–40.
- Herawati, N., Saputri, G. A. R., & Yasir, A. S. (2021). Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Geriatri di RSUD Dr. H Bob Bazar, SKM Lampung Selatan. *Journal of Islamic Medicine*, 5(2), 133–140. <https://doi.org/10.18860/jim.v5i2.13435>
- 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.
- Kemenkes. (2023). 1. Presiden RI. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan. Undang-Undang. 2023;(187315):1–300. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan. *Undang-Undang, 187315*, 1–300.
- Kemenkes. (2025). *formularium nasional*. 1–224.
- Kim, H. (2017). *Statistical notes for clinical researchers : Chi-squared test and Fisher ' s exact test*. 7658, 152–155.
- Moick, S., Sommer, I., & Gartlehner, G. (2023). WHO Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults. In *Gesundheitswesen* (Vol. 85, Issue 2). who. <https://doi.org/10.1055/a-1989-1745>
- Mpila, D. A., & Lolo, W. A. (2022). *Correlation Between the Rationality of Antihypertensive Drug Use and Clinical Outcomes in Hypertensive Patients at Manado Imanuel Clinic.11*.<https://doi.org/10.35799/pha.11.2022.39170>
- Partisia, A. D., Susanto, F. X. H., & Hendra, G. A. (2022). *Evaluasi Antihipertensi Amlodipin dan Kombinasi Amlodipin dengan Candesartan terhadap Kualitas Hidup Pasien Hipertensi beserta Komorbid*. 3(1). <https://doi.org/10.33479/sb.v3i1.180>
- Rahman, A. R. A., Donato, J., Jun, A. M., Myint, C., Hae, H., Lee, Y., Nair, T., & Narayan, O. (2024). Management of Hypertension in the Asia - Pacific Region : A Structured Review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 24(2), 141–170. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00625-1>
- Ramadhan, M., Fadhilah, H., Pratiwi, R. D., & Rosmalia, L. (2025). *HIPERTENSI BERDASARKAN DATA REKAM MEDIS DI RUMAH melakukan penelitian Evaluasi Rasionalitas Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi*. 2(1), 356–366.
- Saputri, R. K., Hutahaen, T. A., Pramesti, D. I., & Farlina, N. (2023). Sosialisasi Dan Pelatihan Dagusibu Obat Sebagai Upaya Pencegahan Pengobatan Yang Tidak Rasional Di Masa Pandemi Covid 19. *Buletin Udayana Mengabdi*, 22(4), 223. <https://doi.org/10.24843/bum.2023.v22.i04.p09>
- Triyadi, R., Rokiban, A., & Carima, A. (2020). Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Wisma Rini Pringsewu Tahun 2019. *JFL : Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 84–91. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.336>
- Tu, T., Xu, K., Xu, L., Gao, Y., Zhou, Y., He, Y., Liu, Y., Liu, Q., Ji, H., & Tang, W. (2021). Association between meteorological factors and the prevalence dynamics of Japanese encephalitis. *PLOS ONE*, 16(3), e0247980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247980>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.120.15026>