



EVALUASI WAKTU PEMBERIAN AMLODIPIN TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH PASIEN HIPERTENSI DI PUSKESMAS X KOTA KEDIRI

EVALUATION OF AMLODIPIN GIVING TIME TO THE REDUCTION OF BLOOD PRESSURE OF HYPERTENSION PATIENTS AT PUSKESMAS X KOTA KEDIRI

Wika Admaja¹, Yogi Bhakti Marhenta², Krisogonus Ephrino Seran³, Iyana Milati Azka Wijanarko⁴

^{1,2,3,4} Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

Penulis Korespondensi:
Wika Admaja
Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata
Wika.admaja@iik.ac.id

ABSTRAK

Tekanan darah manusia berjalan mengikuti ritme sirkadian, yaitu tekanan darah turun pada saat tidur dan meningkat pada pagi hari hal ini terjadi pada sebagian besar individu. Berbagai macam parameter kardiovaskular, termasuk detak jantung, tekanan darah, dan resistensi perifer, diketahui bervariasi sepanjang hari. Beberapa kejadian jantung dan otak telah lama dilaporkan tertinggi terjadi di pagi hari. Efektivitas calcium channel blockers (CCBs) menurut waktu pemberian masih belum jelas. Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penurunan tekanan darah pasien hipertensi pada pemberian amlodipin 5 mg di pagi hari dibandingkan malam hari. Metode penelitian yang digunakan yaitu analisis observasional secara prospektif berdasarkan data rekam medik pasien hipertensi tunggal dengan jumlah sampel 66 pasien (kelompok penggunaan amlodipin pagi 33 pasien dan amlodipin malam 33 pasien). Diperoleh hasil penurunan sistole sebesar -7,27 dan diastole -3,33 pada kelompok amlodipin yang diminum pagi hari. Penurunan sistole pada pemberian amlodipin malam hari sebesar -15,76 dan diastole sebesar -8,48. Hasil uji *Mann Whitney* diketahui nilai $p = 0,036 (<0,05)$ pada tekanan sistole pagi dan malam, nilai $p = 0,044 (<0,05)$ pada tekanan diastole pagi dan malam. Diperoleh kesimpulan terdapat pengaruh pemberian amlodipine pagi dan malam pada tekanan sistole dan diastole. Pemberian amlodipine 5 mg pada malam hari lebih menurunkan tekanan darah sistole dan diastole dibandingkan pemberian pada pagi hari.

Kata Kunci: amlodipin, hipertensi, tekanan darah, waktu pemberian



ABSTRACT

Most of human's blood pressure goes following circadian rhythms, which is blood pressuredown at bedtime and increases in the morning. A wide range of cardiovascular parameters, including heart rate, blood pressure, and peripheral resistance, are known to vary throughout the day. Some heart failure and brain shock events have long been reported to be highest in the morning. Effectiveness of calcium channel blockers according to the administration is still unclear. The purpose of this study is to be the influence of blood pressure reduction in hypertension patients in the administration of 5 mg amlodipine in the morning compared to nighttime. Research method used is prospective observational analysis based on single hypertensive patient with a sample number of 66 patients (a group of morning amlodipine use of 33 patients and a 33 patient night amlodipine). Obtained by a decrease in the systole -7.27 and diastole of -3.33 in the amlodipine group which was drunk in the morning. Decreased systole in nighttime amlodipine administration of -15.76 and diastole by -8.48. Mann Whitney's test results are known to the value $P=0.036$ ($<0,05$) at morning and night systole bpressuer, the value $P = 0.044$ (<0.05) for diastole. Obtained conclusions here is the influence of the administration of amlodipine morning and evening at the pressure of systole and diastole. Administration of amlodipine 5 mg at night further lowers the blood pressure of sistole and diastole than the administration in the morning.

Keywords: *amlodipine, hypertension, blood pressure, time-administration*

PENDAHULUAN

Penyakit hipertensi dari tahun ke tahun terus mengalami peningkatan. Tidak hanya di Indonesia, namun juga di banyak negara. Sebanyak 1 milyar manusia di dunia atau 1 dari 4 manusia dewasa mengalami penyakit ini. Bahkan, diperkirakan angka penderita hipertensi akan meningkat menjadi 1,6 milyar pada tahun 2025. Kurang lebih 130% penduduk dewasa di hampir seluruh negara mengalami penyakit hipertensi, dan sekitar 50-60% penduduk dewasa dapat dikategorikan sebagai mayoritas utama yang status kesehatannya akan menjadi lebih baik bila dapat dikontrol tekanan darahnya (Anggara & Prayitno, 2013).

Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan jumlah penderita hipertensi akan terus meningkat seiring dengan jumlah penduduk yang terus bertambah. Diperkirakan pada 2025 mendatang diperkirakan sekitar 29% warga dunia terkena hipertensi. Kawasan Asia penyakit ini telah membunuh 1,5 juta orang setiap tahunnya. Hal ini menandakan satu dari tiga orang menderita hipertensi. Sedangkan di Indonesia cukup tinggi, yakni mencapai 32% dari total jumlah penduduk (Fares *et al.*, 2016).

Berbagai macam parameter kardiovaskular, termasuk detak jantung, tekanan darah (TD), dan resistensi perifer, diketahui bervariasi sepanjang hari dan malam hari. Selain itu beberapa kejadian jantung dan otak telah lama dilaporkan tertinggi pada dini hari. Peningkatan TD pagi ini tampaknya terkait dengan insiden komplikasi kardiovaskular yang lebih tinggi di pagi hari. Dengan demikian, pengurangan TD tinggi selama periode 24-jam bersama dengan koreksi profil sirkadian tekanan darah telah dipromosikan sebagai tujuan terapi yang penting. Tekanan darah (TD) mengikuti ritme sirkadian, dengan kadar TD turun selama tidur dan meningkat pada jam-jam awal pagi hari pada sebagian besar individu. Pada pasien dengan hipertensi, kurangnya penurunan TD malam hari (yaitu nondipping) dan / atau peningkatan TD yang bermakna selama jam-jam pagi berhubungan dengan insiden stroke yang lebih tinggi dan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular lainnya, terutama pada orang tua (Zappe *et al.*, 2015).

Sebagai contoh, beberapa dihydropyridine memiliki efek homogen pada waktu malam dan siang hari terlepas dari waktu pemberian, sedangkan yang lain lebih efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit ketika diberikan pada malam hari. Pemberian obat antihipertensi saat



tidur (kronoterapi) telah terbukti menurunkan Tekanan darah brakialis nokturnal dibandingkan dengan pemberian pagi di beberapa penelitian. Namun, efek kronoterapi pada tekanan darah pusat nokturnal belum pernah diuji (Fujiwara *et al.*, 2017). Amlodipin adalah CCB dihydropyridine (DHP) generasi ketiga yang bekerja lama, lipofilik, yang menghasilkan penurunan resistensi vaskular perifer (PVR). Amlodipin diindikasikan untuk pengobatan tekanan darah tinggi (TD)/HTN dan angina. Amlodipin biasanya diberikan setiap hari karena waktu paruhnya yang panjang, dan menguntungkan dalam kepatuhan pasien. Dosis awal 5 mg biasanya direkomendasikan, dengan dosis harian maksimum 10 mg. Amlodipin memiliki bioavailabilitas tinggi, mulai dari 60% hingga 80%. Amlodipin mengalami metabolisme di hati dan menunjukkan beberapa gangguan eliminasi dalam pengaturan sirosis hati tetapi tidak ada akumulasi yang menyebabkan gagal ginjal. Amlodipin juga memiliki tingkat eliminasi yang lambat yaitu 40-60 jam (Baraldo, 2008).

Berdasarkan ritme sirkadian dari tekanan darah (TD) yang menunjukkan adanya kejadian peningkatan pada pagi hari, dan kerja amlodipine sebagai antihipertensi yang bersifat *long acting* sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui adanya pengaruh pada waktu pemberian obat amlodipin 5 mg pagi dan malam hari terhadap penurunan tekanan darah pasien hipertensi (Baraldo, 2008). Sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya pengaruh penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan pemberian amlodipin 5 mg dipagi hari dibandingkan malam hari.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penurunan tekanan darah pasien hipertensi pada pemberian amlodipin 5 mg di pagi hari dibandingkan malam hari.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis observasional dengan pendekatan inferensial, pengambilan data dilakukan secara prospektif. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling* (Sugiono, 2018). Sampel pada penelitian adalah pasien hipertensi tanpa komplikasi di Puskesmas X Kota Kediri. Dalam penelitian ini terdapat kriteria inklusi yaitu Pasien hipertensi di Puskesmas X Kota Kediri Periode Juni - Agustus 2017. Pasien yang hanya mendapatkan 1 jenis anti hipertensi yaitu Amlodipin 5 mg pagi dan malam atas rekomendasi dokter, dan pasien yang melakukan pemeriksaan atau kontrol tekanan darah di Puskesmas X Kota Kediri setelah 10 hari pemakaian. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 66 pasien masing-masing 33 pasien mendapatkan amlodipin malam hari dan 33 pasien yang mendapatkan amlodipin pagi hari.

Penelitian dilakukan berdasarkan data rekam medik yang berisi riwayat perawatan pasien hipertensi di Puskesmas X Kota Kediri meliputi profil pasien yaitu nomor rekam medik, umur, jenis kelamin, tanggal masuk, keluhan, diagnosa, terapi, nama obat, rute pemberian, frekuensi penggunaan pagi atau malam yang berdasarkan pada rekomendasi dokter, dan dosis obat dan hasil pemeriksaan tekanan darah. Kemudian data tersebut dikelompokkan melalui tabel yang tersedia pada lembar pengumpul data.

Luaran klinis diperoleh dengan pemantauan efektivitas terapi pasien setelah mendapat terapi obat dengan melihat nilai tekanan darah. Pengambilan data nilai tekanan darah dilakukan setiap pasien kembali melakukan pemeriksaan pada hari ke sepuluh. Dari lembar pengumpulan data berdasarkan penurunan tekanan darah pasien dianalisis dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* sebagai alternatif dilakukan uji *Mann Whitney* (Sugiono, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi Pasien Berdasarkan Usia

Distribusi pasien berdasarkan usia pada Tabel 1. prevalensi pasien hipertensi pada Puskesmas X Kota Kediri. Sampel pada penelitian ini memiliki rentang usia 46 – 85 tahun.



Tabel 1. Distribusi Pasien Berdasarkan Usia

Rentang Usia (Tahun)	Jumlah (n=64)	Presentase
46 – 55	14	21.21 %
56 – 65	36	54.55 %
66 – 75	14	21.21 %
76 – 85	2	3.03 %
Total	66	100%

Pada tabel diatas diketahui bahwa pasien yang mengalami hipertensi diketahui berusia diatas 40 tahun dengan angka tertinggi pada rentang usia 56-65 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian tentang Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Tekanan Darah di Puskesmas Telaga Murni, Cikarang Barat Tahun 2012 menunjukkan hasil penderita hipertensi adalah orang – orang berusia diatas 40 tahun, ditemukan kecenderungan peningkatan prevalensi menurut peningkatan usia dan biasanya pada usia ≥ 40 tahun. Tekanan darah cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, semakin bertambah usia kemungkinan seseorang menderita hipertensi juga semakin besar. Pada umumnya penderita hipertensi adalah orang- orang yang berusia 40 tahun ke atas. Namun saat ini tidak menutup kemungkinan hipertensi diderita oleh orang berusia muda, faktanya hipertensi bisa menyerang semua kelompok umur, termasuk usia muda di bawah 40 tahun. Hal ini disebabkan karena tekanan arterial yang meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, terjadinya regurgitasi aorta, serta adanya proses degeneratif, yang lebih sering pada usia tua (Bustan, 2017).

Distribusi Pasien Dihasilkan Berdasarkan Jenis Kelamin

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin pada Tabel 2. terdapat 17 (25.76 %) pasien pria dan 49 (74.24 %) pasien wanita.

Tabel 2. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

No	Jenis Kelamin	Jumlah (n=64)	Presentase
1	Pria	17	25.76 %
2	Wanita	49	74.24 %
	Total	66	100 %

Prevalensi hipertensi pada pasien pria lebih rendah daripada pasien wanita. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan tentang Pengaruh Gaya Hidup Terhadap Tekanan Darah di Kota Semarang, hasil penelitian menunjukkan jumlah penderita hipertensi pria sebanyak 16 (29,6%) sedangkan pada wanita sebanyak 38 (70,4 %) hal ini dapat di sebabkan kerena adanya pengaruh faktor usia, hormonal, tingkat stress dan kurangnya ber olah raga pada wanita. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kejadian hipertensi pada wanita lebih tinggi dibandingkan pada pria.

Distribusi Pasien Berdasarkan Kategori Hipertensi

Berdasarkan klasifikasi hipertensi pada Tabel 3. sebagian besar pasien yaitu pasien (53.03%) menderita hipertensi stadium I. Pengukuran dilakukan sebelum terapi amlodipin 5 mg.

Tabel 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Kategori Hipertensi

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)	Jumlah (n=64)	Presentase (%)
Normal	<120	<80	2	3.03%
Pre Hipertensi	120 s/d 139	80 s/d 89	14	21.21%



Stadium I	140 s/d 159	90 s/d 99	35	53.03%
Stadium II	≥ 160	≥ 100	15	22.73%
Total			66	100%

Berdasarkan distribusi data menurut klasifikasi hipertensi terdapat 14 pasien menderita pre hipertensi, 35 pasien menderita hipertensi stadium I dan 15 pasien menderita hipertensi stadium II dan hanya 2 pasien yang memiliki tekanan darah normal. Baik pasien dengan tekanan darah normal, pre hipertensi, stadium 1 atau stadium 2 sama-sama mendapatkan terapi amlodipin, hal ini tidak sesuai dengan JNC yang mengatakan bahwa hipertensi yang mendapatkan terapi adalah stadium 1 yaitu pada tekanan darah < 140/90 mmHg (JNC 7 Express, 2013). Pada penelitian ini tekanan darah normal 120/80 mmHg tetap mendapatkan terapi amlodipin dikarenakan pasien datang dan melakukan pengukuran tekanan darah setelah mengkonsumsi obat sehingga tekanan darah pasien tersebut terukur normal.

Data Penurunan Tekanan Darah Sistole dan Diastole Pemberian Amlodipin

Pengaruh waktu pemberian amlodipin di evaluasi berdasarkan penurunan tekanan yang di monitoring setelah 10 hari.

Tabel 4. Data Penurunan Tekanan Darah Sistole dan Diastole Pagi

No	Waktu Pemberian	No Pasien	TD Awal	TD Akhir	Selisih Sistole	Selisih Diastole
1		1	140/80	150/90	10	10
2		2	140/90	120/80	-20	-10
3		3	130/80	130/80	0	0
4		4	150/80	130/70	-20	-10
5		5	160/90	130/90	-30	0
6		6	140/70	140/80	0	10
7		7	150/100	130/90	-20	-10
8		8	140/90	140/80	0	-10
9		9	160/100	130/90	-30	-10
10		10	150/80	150/80	0	0
11		11	140/90	130/90	-10	0
12		16	140/120	130/100	-10	-20
13		17	150/90	140/90	-10	0
14		18	150/90	170/80	20	-10
15		19	170/100	170/100	0	0
16	Pagi	20	140/80	130/90	-10	10
17		32	160/100	130/80	-30	-20
18		35	140/100	130/80	-10	-20
19		37	130/80	130/80	0	0
20		38	170/100	150/80	-20	-20
21		39	150/90	120/80	-30	-10
22		40	130/80	120/80	0	0
23		41	160/90	160/80	0	-10
24		45	130/90	130/90	0	0
25		49	160/90	130/80	-30	-10
26		50	140/80	150/90	10	10
27		51	160/90	150/90	-10	0
28		56	120/80	120/80	0	0
29		57	160/90	150/90	-10	0



30	58	130/80	150/80	20	0
31	59	150/90	170/110	20	20
32	61	150/90	140/90	-10	0
33	65	150/90	140/90	-10	0
Rata-rata penurunan				-7.27	-3,33

Berdasarkan Tabel 4. diatas dapat diketahui sebanyak 33 pasien mengkonsumsi obat pada pagi hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik amlodipin yang diminum pagi hari adalah sebesar -7,27 mmHg dan diastolik sebesar -3,33 mmHg. Sedangkan penurunan tekanan darah sistolik amlodipin yang diminum malam hari adalah sebesar -15,76 mmHg dan diastolik sebesar -8,48 mmHg (Tabel 5.).

Tabel 5. Data Penurunan Tekanan darah Sistole dan Diastole Malam

No	Waktu Pemberian	No Pasien	TD Awal	TD Akhir	Selisih Sistole	Selisih Diastole
1	Malam	12	130/80	120/80	-10	0
2		13	140/90	130/80	-10	-10
3		14	140/100	120/80	-20	-20
4		15	160/100	150/90	-10	-10
5		21	130/80	130/80	0	0
6		22	150/90	130/80	-20	-10
7		23	160/90	130/70	-30	-20
8		24	150/90	150/90	0	0
9		25	160/100	120/80	-40	-20
10		26	130/90	130/80	0	-10
11		27	140/80	130/100	-10	20
12		28	140/80	130/80	-10	0
13		29	160/100	120/80	-40	-20
14		30	140/100	130/80	-10	-20
15		31	150/100	140/100	-10	0
16		33	120/80	110/80	-10	0
17		34	140/90	150/90	10	0
18		36	150/90	100/70	-50	-20
19		42	140/90	140/80	0	-10
20		43	150/90	100/80	-50	-10
21		44	160/100	170/80	10	-20
22		46	170/80	160/70	-10	-10
23		47	130/80	110/80	-20	0
24		48	140/100	110/100	-30	0
25		52	130/80	110/70	-20	-10
26		53	140/90	130/80	-10	-10
27		54	140/90	130/80	-10	-10
28		55	150/90	140/90	-10	0
29		60	130/90	120/80	-10	-10
30		62	170/80	150/80	-20	0
31		63	140/80	100/70	-40	-10
32		64	160/90	140/70	-20	-20
33		66	140/100	130/80	-10	-20
Rata-rata penurunan tekanan darah					-15,76	-8,48



Pemberian amlodipin saat malam hari lebih menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik dibandingkan saat pagi hari. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya Pengaruh Waktu Pemberian Amlodipin Pagi *Versus* Malam Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Hipertensi Primer Rawat Inap di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 24,89 mmHg dan diastolik sebesar 5,42 mmHg untuk amlodipin yang diminum pada pagi hari sedangkan untuk amlodipin yang diminum malam hari menghasilkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 37,91 mmHg dan diastolik sebesar 13,86 mmHg. Perbedaan nilai penurunan tekanan darah dari penelitian bisa disebabkan oleh faktor kriteria uji yang digunakan, penelitian ini menggunakan pasien rawat jalan sedangkan di penelitian tersebut peneliti menggunakan pasien rawat inap sehingga faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan darah seperti konsumsi makanan, pembatasan akan konsumsi garam lebih di kontrol saat rawat inap (Prasetyaningrum, 2014), sedangkan pada saat rawat jalan peneliti tidak dapat memonitoring secara terperinci hal tersebut.

Tabel 6. Uji Pengaruh Tekanan Darah Sistolik pemberian Pagi dan Malam

Uji	Systole
Mann-Whitney U	360.000
Wilcoxon W	888.000
Z	-2.095
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.036

Tabel 7. Uji Pengaruh Tekanan Darah Diastolik pemberian Pagi dan Malam

Uji	Diastole
Mann-Whitney U	369.500
Wilcoxon W	897.500
Z	-2.019
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.044

Hasil uji non parametrik *Mann Whitney* menunjukkan nilai signifikansi tekanan darah sistolik sebesar 0.036 dan diastolik 0.044 ($<0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh waktu pemberian obat amlodipin terhadap nilai tekanan darah pada pasien hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa isradipin lebih efektif menurunkan tekanan darah sistole dan diastole jika diberikan di malam hari dalam hal ini amlodipin adalah anti hipertensi dengan golongan yang sama dengan isradipin yaitu golongan penghambat kanal kalsium (Baraldo, 2008). Adapun terdapat kekurangan dalam penelitian diantaranya kualitas hidup pasien tidak termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh waktu pemberian obat amlodipin 5 mg pagi dan malam terhadap penurunan tekanan darah pasien hipertensi di Puskesmas X Kediri dimana penurunan tekanan darah pada penggunaan amlodipine malam hari di peroleh lebih tinggi dibandingkan pada pagi hari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Puskesmas X Kota Kediri yang bersedia bekerja sama hingga penelitian ini dapat terselesaikan.



DAFTAR PUSTAKA

- Anggra, F.H.D., Prayitno, N.. 2013. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Tekanan Darah. *J.Ilmiah Kesehatan*.
- Asmar, R., Gosse, P., Achouba, A.. 2011. Efficacy of Morning and Evening Dosing of Amlodipine/Valsartan Combination in Hypertensive Patients Uncontrolled by 5 mg of Amlodipine. *Blood Press Monit.* 16(2): 80-86.
- Baraldo, M.. 2008. *The Influence of Circadian Rhythms on The Kinetics of Drugs Inhumans Expert Opin Drug Metab Toxicol.*
- Bustan, M.N.. 2017. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Erkekoglu, P., Baydar, T.. 2012. Chronopharmacokinetics of Drugs in Toxicological Aspects: A Short Review for Pharmacy Practitioners. *J.Res.Pharm.Pract.* 1(1): 3-9.
- JNC 7 Express The Seventh Report of the Joint National. 2013. *Prevention Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. National Heart Blood and Lung. In: New York.: Department of Health and Human Services.
- Fares, H., Dinicolantonio, J.J., O'Keefe, J.H., Lavie, C.J.. 2016. Amlodipine In Hypertension: A First-Line Agent With Efficacy For Improving Blood Pressure And Patient Outcomes. *Open Heart.* 3(2): 1-7.
- Fujiwara, T., Hoshide, S., Yano, Y., Kanegae, H., Kario, K.. 2017. Comparison Of Morning Vs Bedtime Administration Of The Combination Of Valsartan/Amlodipine On Nocturnal Brachial Andcentral Blood Pressure In Patients With Hypertension. *J.Clin Hypertens.* 19(12): 1319-1326.
- Hermida, R.C., Ayala, D.E., Fernández, J.R., Calvo, C.. 2007. Comparison Of The Efficacy Of Morning Versus Evening Administration Of Telmisartan In Essential Hypertension. *Jurnal Hypertension.* 50(4): 715-722.
- Kayce, B., June, T.B.R.. 2015. *Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations*. Harrison School of Pharmacy, Auburn University.
- Larasiska, A., Priyantari, H.N.W.. 2013. Menurunkan Tekanan Darah Dengan Cara Mudah Pada Lansia. *Indones J Nurs Pract.* 1(2): 55-63.
- Prasetyaningrum, Y.I.. 2014. *Hipertensi Bukan Untuk Ditakuti*. Jakarta: Fmedia.
- Sugiono. 2014. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif & RND*. Bandung: Alfa beta.
- Tarigan, A.R., Lubis, Z., Syarifah, S.. 2018. Pengaruh Pengetahuan, Sikap Dan Dukungan Keluarga Terhadap Diet Hipertensi Di Desa Hulu Kecamatan Pancur Batu Tahun 2016. *Jurnal Kesehatan.* 11(1): 9-17.
- Zappe, D.H., Crikelair, N., Kandra, A., Palatini, P.. 2015. Time Of Administration Important ? Morning Versus Evening Dosing Of Valsartan. *Jurnal of Hypertens.* 33(2): 385-392.

