

Identifikasi Kejadian Adverse Drug Reactions pada Penggunaan Amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata

Identification of Adverse Drug Reactions on The Use of Amlodiphine in Outpatient Installations at Undata Hospital

Amelia Rumi, Raiza Aulia*, Muhamad Rinaldhi Tandah

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Palu

Corresponding author: Raiza Aulia : Email: prof.aldhi@gmail.com

Submitted: 07-11-2022

Revised: 18-09-2023

Accepted: 20-09-2023

ABSTRAK

Pendahuluan: *Adverse Drug Reaction* (ADRs) atau reaksi obat yang merugikan merupakan salah satu masalah yang muncul saat mengkonsumsi obat, salah satunya adalah efek samping obat. Tingkat ADRs yang dilaporkan saat ini di Indonesia berkisar antara 15% sampai 30% pada pasien rawat inap. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian ADRs, kejadian ADRs yang terjadi serta skor probabilitas ADRs berdasarkan instrumen algoritma Naranjo yang terjadi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Palu khususnya pasien penyakit hipertensi yang mengkonsumsi obat amlodipin. **Metode:** Pada penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan prospektif yang bersifat *cross-sectional* dengan bantuan kuesioner algoritma Naranjo. **Hasil:** Didapatkan sebanyak 30 responden yang menggunakan obat amlodipin dengan kejadian ADRs sebesar 16,70%, dimana ADRs yang terjadi, yaitu sebanyak 3 responden yang merasakan edema dengan persentase sebesar 10%, 2 responden yang merasakan diuresis dengan persentase sebesar 6,70%, dan sebanyak 1 responden yang merasakan mengantuk, mual, pusing, lelah dan susah tidur dengan persentase sebesar 3,30%, kemudian skor probabilitas ADRs dimana *definite* tidak terdeteksi sama sekali, *probable* sebanyak 5 responden (16,70%), *possible* sebanyak 2 responden (6,70%) dan *doubtful* sebanyak 23 responden (76,60%). **Kesimpulan:** Obat amlodipin cocok digunakan untuk terapi hipertensi jika dilihat dari ADRs yang terjadi yaitu hanya 5 dari 30 responden yang merasakan ADRs.

Kata kunci: *Adverse Drug Reaction*; Algoritma Naranjo; Amlodipin.

ABSTRACT

Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) are one of the problems that arise when consuming drugs, one of which is drug side effects. The current reported rate of ADRs in Indonesia ranges from 15% to 30% in hospitalized patients. **Objective:** This study aims to determine the prevalence of ADRs, the incidence of ADRs that occur and the probability score of ADRs based on the Naranjo algorithm instrument that occurs in the Outpatient Installation of Undata Hospital Palu, especially patients with hypertension who take amlodipine. **Methods:** This study used a descriptive method with a prospective approach that was cross-sectional with the help of the Naranjo algorithm questionnaire. **Results:** There were 30 respondents who used amlodipine with an incidence of ADRs of 16.70%, where ADRs that occurred, namely as many as 3 respondents who felt edema with a percentage of 10%, 2 respondents who felt diuresis with a percentage of 6.70%, and as many as 1 respondent who felt drowsiness, nausea, dizziness, fatigue and insomnia with a percentage of 3.30%, then the ADRs probability score where definite was not detected at all, probable as many as 5 respondents (16.70%), possible as many as 2 respondents (6.70%) and doubtful as many as 23 respondents (76.60%). **Conclusion:** The drug amlodipine is suitable for hypertension therapy when viewed from the ADRs that occur, namely only 5 out of 30 respondents who feel ADRs.

Keywords: Adverse drug reactions; Amlodiphine; Naranjo algorithm.

PENDAHULUAN

Penyebab utama kematian dan kesakitan paling banyak, yaitu penyakit kardiovaskuler diantaranya hipertensi, yang mana Indonesia menjadi negara kedua tertinggi di Asia Tenggara¹. Hasil Riskesdas tahun 2018 menunjukkan tingginya penyakit tidak menular di Provinsi Sulawesi Tengah diantaranya penyakit hipertensi memiliki prevalensi paling tinggi, yaitu sekitar 34,1%². Pada tahun 2021 persentase penduduk Kota Palu yang mendapatkan pelayanan kesehatan hipertensi usia ≥ 15 tahun sebesar 6,15%³. Berdasarkan penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Umum Daerah Undata Palu (RSUD Undata) pengobatan penyakit hipertensi yang paling banyak digunakan adalah golongan *Calcium Channel Blockers* (CCBs) yaitu amlodipin⁴.

Salah satu permasalahan yang terkait dengan penggunaan obat, yaitu terjadinya *Adverse Drug Reactions* (ADRs) atau reaksi obat yang merugikan yang terjadi selama penggunaan klinis⁵. Tingkat ADRs di seluruh dunia yang dirawat di rumah sakit telah dilaporkan antara 0,1% hingga 10%⁶, sedangkan tingkat ADRs yang terjadi di Indonesia saat ini telah dilaporkan antara 15% hingga 30% pada pasien yang dirawat di rumah sakit⁷. Obat yang dicurigai sebagai penyebab terjadinya ADRs dapat dianalisis menggunakan beberapa metode penilaian kausalitas salah satunya metode algoritma Naranjo.

Dari hasil penelitian sebelumnya yang telah dilakukan di salah satu rumah sakit di India bahwa jumlah data terkait masalah *Adverse Drug Reactions* (ADRs) pada pasien hipertensi untuk golongan CCBs sebanyak 64,10%, yang mengalami kejadian ADRs dengan penggunaan obat amlodipin sebesar 52,56% sedangkan untuk kejadian ADRs berdasarkan skor algoritma Naranjo dalam penelitiannya untuk amlodipin itu sendiri dengan skor *probable* 52,56%, yaitu sakit kepala, pusing, sedatif, edema, kelelahan, kram otot, batuk kering, sesak nafas, nyeri perut, diare, *bradycardia* dan iritasi kulit⁹. Di Indonesia sendiri hasil dari penelitian sebelumnya yang dilakukan di salah satu Puskesmas di Surakarta didapatkan kejadian ADRs pada amlodipin dengan skor *probable*, yaitu mual 3,4%, diuresis 1,8% dan nyeri perut 1,8%, sedangkan untuk skor *possible*, yaitu mengantuk 5,4%⁸.

Penelitian tentang *Adverse Drug Reactions* (ADRs) masih jarang dilakukan di Sulawesi Tengah khususnya di Kota Palu. Kajian tentang ADRs perlu dilakukan untuk mengoptimalkan keselamatan pasien, terutama pada pasien yang memiliki penyakit penyerta mengkonsumsi obat yang banyak. Ini dikarenakan sistem fisiologis pada masing-masing individu berbeda, terutama pada pasien lanjut usia yang memiliki penyakit penyerta. Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka penelitian ini dilakukan untuk menunjukkan prevalensi kejadian ADRs, kejadian ADRs apa yang terjadi serta skor probabilitas ADRs berdasarkan instrumen algoritma Naranjo di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Undata Palu khususnya pasien penyakit hipertensi yang mengkonsumsi obat amlodipin.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian bersifat *cross-sectional* yang dilakukan dengan menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan prospektif. Kemudian penelitian ini melakukan wawancara menggunakan bantuan instrumen, yaitu kuesioner algoritma Naranjo pada pasien hipertensi yang menggunakan obat amlodipin dengan dosis 5-10mg pada bulan Juli-Desember tahun 2021 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret-Juni 2022 dengan jumlah sampel sebanyak 30 responden, responden ini saya dapatkan berdasarkan kriteria inklusi dan yang menyetujui *informed consent*. Sampel pada penelitian ini dipilih berdasarkan purposive sampling.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Berdasarkan hasil data yang telah dikumpulkan melalui rekam medik pada pasien yang menggunakan obat amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata. Didapatkan data sebanyak 72 responden berdasarkan data rekam medik yang sesuai kriteria inklusi kecuali wawancara, untuk jumlah responden yang didapatkan berdasarkan kriteria inklusi dengan wawancara menggunakan instrumen algoritma Naranjo didapatkan sebanyak 30 responden yang telah dikumpulkan selama 4 bulan penelitian yaitu dari bulan Maret-Juni 2022. Adapun hasil penelitian dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel I. Deskripsi Karakteristik Responden

Variabel	Kategori	Jumlah Responden (n=30)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	11	36,7
	Perempuan	19	63,3
	Total	30	100%
Usia	18-39 Tahun	4	13,33
	40-60 Tahun	9	30
	>60 Tahun	17	56,67
	Total	30	100%
Pekerjaan	Pegawai Negeri Sipil	5	16,7
	Ibu Rumah Tangga	15	50
	Wiraswasta	3	10
	Pensiunan	3	10
	Petani	3	10
	Tidak Bekerja	1	3,3
	Total	30	100%
Durasi Pengobatan	3-6 bulan	5	16,7
	6-9 bulan	3	10
	9-12 bulan	1	3,3
	>12 bulan	21	70
	Total	30	100%

Pada tabel I deskripsi karakteristik responden bisa dilihat bahwa, data berdasarkan variabel jenis kelamin memiliki responden yang paling banyak dalam mengkonsumsi obat amlodipin yaitu perempuan sebanyak 19 responden (63,3%). Ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya di RSUD Undata, yang berjudul "The Evaluation of Fasting Plasma Glucose (FPG) Levels in Hypertensive Patiens Using Calcium Channel Blocker (CCB) Drugs Class in Undata Regional Hospital" yang dimana perempuan sebanyak 16 orang (51,61%) dan laki-laki sebanyak 15 orang (48,38%)⁴. Adapun penelitian yang lain telah dilakukan sebelumnya di instalasi rawat jalan RSUD 1 Lagaligo Kab. Luwu Timur, dimana penggunaan obat amlodipin sebanyak 87 responden (60%) dari keseluruhan responden yang didominasi oleh perempuan¹⁰. Tingginya angka kejadian hipertensi pada wanita disebabkan hormon estrogen dalam tubuh wanita, sehingga wanita yang sudah menopause produksi hormon esterogen menurun yang dimana peran hormon estrogen sebagai protektif pembuluh darah dengan meningkatkan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) untuk mencegah terjadinya aterosklerosis¹¹.

Pada kategori usia bisa dilihat bahwa usia yang paling banyak atau mendominasi mengkonsumsi obat amlodipin untuk penyakit hipertensi usia >60 tahun sebanyak 17 responden (56,67%). Ini relevan dengan hasil dari Riskesdas 2018, menyatakan bahwa hipertensi untuk umur 65-74 tahun sebanyak 63,2%. Hal ini banyak penyebabnya diantaranya elastisitas pembuluh darah yang berkurang dan fungsi ginjal sebagai penyeimbang tekanan darah menurun karena faktor usia yang semakin tinggi¹¹.

Pada kategori pekerjaan dapat dilihat bahwa IRT (Ibu Rumah Tangga) yang paling mendominasi, yaitu sebanyak 15 responden (50%), kemudian diikuti dengan PNS sebanyak 5 responden (16,7%). Ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, dimana jenis pekerjaan yang banyak mengkonsumsi obat amlodipin, yaitu ibu rumah tangga, kemudian diikuti dengan wiraswasta dan PNS¹². Adapun alasan kenapa ibu rumah tangga yang paling banyak menderita hipertensi ini dikarenakan pekerjaan rumah tangga merupakan penyebab kurangnya aktivitas fisik dan sering mengalami stress¹³.

Pada kategori durasi pengobatan didapatkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk durasi pengobatan pemakaian >12 bulan paling banyak, yaitu sekitar 21 responden (70%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, yang dimana durasi penggunaan obat amlodipin paling banyak yaitu antara pemakaian 15-22 bulan sekitar 30% dari

Tabel II. Karakteristik Data klinik

Diagnosa Utama	Jumlah Responden (n=30)	Persentase (%)
<i>Hypertensive Heart Disease</i> (HHD)	22	73,3
HHD + Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2	4	13,3
<i>Coronary Artery Disease</i> (CAD)	2	6,7
<i>Congestive Heart Failure</i> (CHF)	1	3,3
Hipertiroid + Hipertensi (HT)	1	3,3
Total	30	100%

jumlah responden¹⁴. Penyakit hipertensi merupakan salah satu penyakit kronis yang tidak bisa sembuh, apabila telah terdiagnosa maka penggunaan obatnya seumur hidup¹⁵. Hipertensi juga merupakan salah satu penyakit degeneratif, yang mengharuskan pasien untuk mengkonsumsi obat secara rutin agar target tekanan darah tercapai, oleh karena itu amlodipin dapat digunakan pada penderita hipertensi dalam jangka panjang¹⁴.

Karakteristik Data Klinik

Berdasarkan data tabel II diagnosa yang paling banyak yaitu HHD sebanyak 22 responden (73,3%), ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUD Undata yang dimana diagnosa yang paling banyak yaitu HHD sebanyak 19 responden (61,29%)⁴ dan juga pada penelitian ini lebih difokuskan tentang penggunaan obat amlodipin untuk terapi hipertensi. Adapun arti dari HHD (*Hypertensive Heart Disease*) atau penyakit jantung hipertensi, yaitu adanya perubahan pada ventrikel kiri, atrium kiri dan arteri koroner yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah kronis, yang dimana hipertensi dapat meningkatkan beban kerja jantung, sehingga terjadi perubahan struktural dan fungsional pada miokardium¹⁶.

Profil Penggunaan Obat

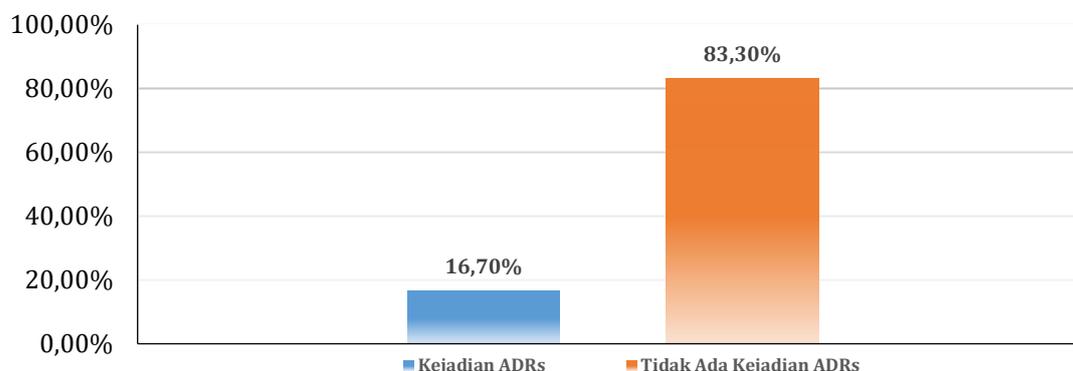
Berdasarkan tabel III didapatkan penggunaan obat amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata golongan CCBs paling banyak yang dikonsumsi selama pengobatan hipertensi yaitu amlodipin sebanyak 30 obat (22,56%), Penelitian ini relevan dengan penelitian sebelumnya, dimana penggunaan obat untuk hipertensi paling banyak golongan CCBs yaitu amlodipin sebanyak 31 obat⁴. Untuk hipertensi itu sendiri penggunaan obat golongan CCBs terutama amlodipin sebagai *first line* dalam terapi hipertensi, dikarenakan amlodipin memiliki waktu paruh yang panjang sekitar 30-50 jam, sehingga penggunaan amlodipin dapat meningkatkan kepatuhan minum obat penderita¹⁷. Kepatuhan minum obat memiliki peran penting dalam pengobatan hipertensi agar tidak terjadi kekambuhan serta komplikasi karena hipertensi yang tidak terkontrol¹⁸.

Prevalensi ADRs Amlodipin

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa prevalensi kejadian ADRs, yaitu sebanyak 5 responden yang merasakan ADRs amlodipin dengan skor probabilitas algortima Naranjo *probable*. Prevalensi kejadian ADRs pada amlodipin dapat dilihat melalui gambar diagram berikut ini.

Berdasarkan gambar 1 didapatkan prevalensi kejadian ADRs amlodipin, yaitu dari 30 responden hanya 5 responden yang merasakan ADRs dari amlodipin dengan nilai prevalensi sebesar 16,70%. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Puskesmas Sibela Surakarta dimana prevalensi ADRs amlodipin sebesar 12,5% dari 56 responden dimana hanya 7 responden yang merasakan ADRs dari amlodipin⁸, namun tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di India dikarenakan jumlah responden yang sangat jauh selisihnya, yaitu 78 responden dengan tingkat prevalensi ADRs amlodipin sebesar 52,56%⁹. Dari kedua hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Undata dan Puskesmas Sibela dapat disimpulkan bahwa hampir semua responden cocok dengan obat amlodipin sebagai terapi hipertensi jika dilihat dari ADRs yang terjadi.

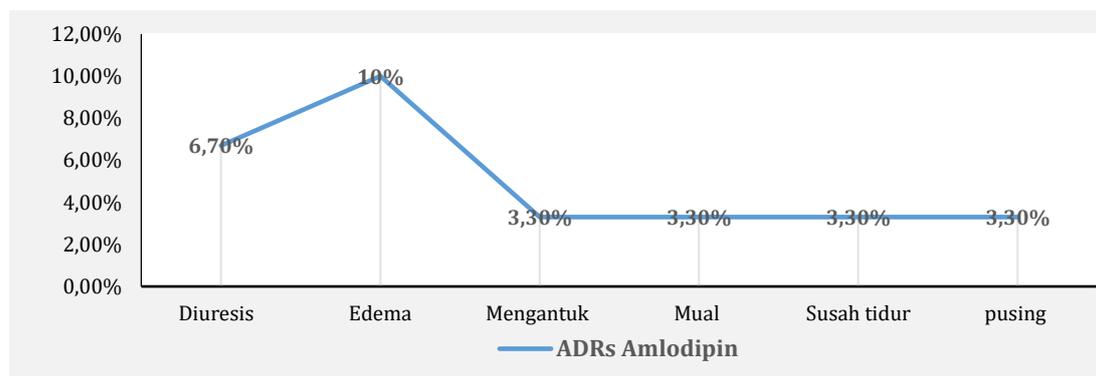
Identifikasi Kejadian Adverse Drug Reactions pada Penggunaan Amlodipin



Gambar 1. Diagram Prevalensi ADRs Amlodipin

Tabel III. Profil Penggunaan Obat

Kelas terapi	Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Obat yang dikonsumsi	Persentase (%)	
Kardiovaskular	<i>Calcium Channel Blockers</i>	Amlodipin	30	22,56	
		<i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>	Candesartan	17	12,79
	<i>Beta Blockers</i>		Bisoprolol	21	15,79
		Propranolol	1	0,75	
	<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>	Ramipril	3	2,25	
		Diuretik	Furosemide	7	5,29
	Hidroklotiazid		1	0,75	
	Glikosida Jantung	Digoxin	1	0,75	
		Statin	Simvastatin	5	3,75
	Atorvastatin		1	0,75	
	Antikoagulan	Warfarin	1	0,75	
		Nitrat	<i>Isosorbide Dinitrate</i>	5	3,75
	Antiplatelet		Aspilet	8	6,03
		Clopidogrel	6	4,52	
	Antitiroid	Tionamid	<i>Propylthiouracil</i>	1	0,75
	Antiansietas	Benzodiazepin	Alprazolam	4	3,00
			Clobazam	1	0,75
Antitukak	<i>Proton Pump Inhibitors</i>	Lansoprazole	6	4,52	
<i>Xanthine Oxidase Inhibitors</i>	Hiperurisemia	Allopurinol	4	3,00	
Antidiabetes	Insulin	Novorapid	2	1,50	
		Levemir	2	1,50	
	Sulfonilurea	Glimepiride	4	3,00	
		Gliquidone	1	0,75	
	Biguanid	Metformin	1	0,75	
Total			133	100%	



Gambar 2. ADRs Amlodipin

Tabel IV. Skor Probabilitas ADRs

Variabel	Jumlah Responden (n=30)	Persentase (%)
<i>Definite</i> skor ≥ 9	-	0
<i>Probable</i> skor 5-8	5	16,70
<i>Possible</i> skor 1-4	2	6,70
<i>Doubtful</i> skor < 1	23	76,60
Total	30	100%

Keterangan: *Definite* : Sangat pasti terjadi ADRs; *Probable* : Dapat terjadi ADRs; *Possible* : Belum pasti terjadi ADRs; *Doubtful* : Diragukan terjadi ADRs

ADRs Amlodipin

ADRs amlodipin didapatkan dari 5 responden yang skor probabilitasnya yaitu *probable* dimana, masing-masing responden ada yang merasakan ADRs amlodipin lebih dari satu ketika mengkonsumsi amlodipin, Adapun hasil penelitian ADRs amlodipin dapat dilihat dari gambar grafik berikut ini:

Berdasarkan data gambar 2 hasil penelitian ADRs ini, sesuai dengan panduan *British National Formulary* 81 yang digunakan dalam penelitian ini untuk melihat ADRs yang terjadi pada penggunaan obat amlodipin. Berdasarkan acuan tersebut didapatkan bahwa ADRs untuk amlodipin yang dirasakan oleh pasien RSUD Undata di instalasi rawat jalan di antaranya lelah sebanyak 1 responden (3,30%), diuresis sebanyak 2 responden (6,70%), edema sebanyak 3 responden (10%), mengantuk sebanyak 1 responden (3,30%), mual sebanyak 1 responden (3,30%), pusing sebanyak 1 responden (3,30%), dan susah tidur sebanyak 1 responden (3,30%). Beberapa ADRs dari amlodipin ada yang sama dengan penelitian sebelumnya, diantaranya yaitu pusing, edema, mengantuk, mual dan diuresis⁸. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan serta kedua penelitian sebelumnya, jika dilihat berdasarkan panduan *British National Formulary* 81 ADRs amlodipin yang dirasakan oleh responden memiliki frekuensi sangat umum atau sering terjadi ketika mengkonsumsi amlodipin¹⁹.

Skor Probabilitas ADRs

Berdasarkan data tabel IV diatas didapatkan skor probabilitas ADRs pada obat amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata, yaitu *probable* dengan jumlah sampel yang terdeteksi sebanyak 5 orang (16,70%), *possible* sebanyak 2 orang (6,70%), *doubtful* sebanyak 23 orang (76,60%) dan *definite* tidak terdeteksi sama sekali. Jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan, hasil yang didapatkan sangat jauh berbeda dikarenakan memiliki perbedaan jumlah sampel⁸. Skor probabilitas algoritma Naranjo ini dikembangkan untuk membantu penyesuaian penilaian kausalitas untuk semua ADRs dan tidak dirancang khusus untuk penyakit hati akibat obat.

Skala ini juga dirancang untuk digunakan dalam uji coba terkontrol dan studi pendaftaran obat baru, skala ini dibuat sederhana untuk dapat diterapkan dan mudah digunakan secara luas²⁰.

KESIMPULAN

Prevalensi kejadian ADRs amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata sebesar 16,70%, dengan ADRs yang dirasakan ketika konsumsi amlodipin diantaranya mengantuk, mual, pusing, lelah dan susah tidur serta ADRs amlodipin berdasarkan skor probabilitas dari hasil instrumen Algoritma Naranjo di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata didapatkan *probable* sebanyak 5 responden (16,70%), *possible* sebanyak 2 responden (6,70%), *doubtful* 23 responden (76,60%) dan *definite* tidak terdeteksi sama sekali. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat dikatakan bahwa obat amlodipin cocok digunakan untuk terapi hipertensi jika dilihat dari ADRs yang terjadi yaitu hanya 5 dari 30 responden yang merasakan ADRs.

SARAN

Penelitian ini perlu dilanjutkan dikarenakan jumlah sampel pada penelitian kurang atau sedikit sehingga tidak menjamin keseluruhan kejadian ADRs pada amlodipin. Penelitian ini memiliki kekurangan pada bagian pengambilan sampel atau responden karena menggunakan teknik wawancara telephone sebaiknya wawancara dilakukan secara langsung tanpa melalui perantara seperti telephone agar hasil yang didapatkan lebih maksimal kemudian cara penggunaan kuisioner algoritma Naranjo perlu dikaji lagi agar tidak ada kesalahpahaman dalam penggunaan kuesioner.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya ucapkan kepada Kepala RSUD Undata Palu yang telah memberikan izin kepada saya untuk melaksanakan penelitian ini. Saya ucapkan terima kasih juga kepada kedua pembimbing saya yang telah membimbing saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir saya dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. *Rencana Aksi Kegiatan Pengendalian Penyakit Tidak Menular.Pdf*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. http://p2p.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2017/12/P2PTM_RAK2017.pdf
2. Riskesdas. *Laporan Provinsi Sulawesi Tengah Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah. *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah.; 2021*. <https://dinkes.sultengprov.go.id/wp-content/uploads/2022/05/ProfilL-Dinas-Kesehatan-2021.pdf>
4. Rumi A, Fitriana A. The Evaluation of Fasting Plasma Glucose (FPG) Levels in Hypertensive Patients Using Calcium Channel Blocker (CCB) Drugs Class in Undata Regional Hospital. *J Farm Galen*. 2021;7(2):166-180.
5. Idacahyati K, Nofianti T, Aswa GA, Nurfatwa M. Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi Non Steroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *J Farm dan Ilmu Kefarmasian Indones*. 2020;6(2):56-61.
6. Hailu AD, Mohammed SA. Adverse Drug Reaction Reporting in Ethiopia: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1-12.
7. Sardjito. Pearls and Pitfalls of Drug Allergy. RSUP Dr. Sardjito. Published 2019. Accessed August 3, 2022. <https://sardjito.co.id/2019/03/20/pearls-and-pitfalls-of-drug-allergy/>
8. Farida Y, Tsalatsatun KF. Adverse Drug Reactions Study of Antihypertensive Drugs in Primary Care Settings. *J Manag Pharm Pract*. 2021;10(4):241-248.
9. Roy B, Mohanty S, Prasad A, Pattanayak C, Palit R, Chouhan AS. The Study of Adverse Drug Reactions of Antihypertensive Medicines in Essential Hypertension Patients in Hi-Tech Medical College and Hospital, Bhubaneswar, Odisha, India. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2019;8(5):886-891.
10. Tandililing S, Mukaddas A, Faustine I. Profil Penggunaan Obat Pasien Hipertensi Esensial Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah I Lagaligo Kabupaten Luwu Timur Periode

- Januari-Desember Tahun 2014. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2017;3(1):49-56.
11. Fadhilla SN, Permana D. The Use of Antihypertensive Drugs in The Treatment of Essential Hypertension At Outpatient Installations, Puskesmas Karang Rejo, Tarakan. *Yars J Pharmacol*. 2020;1(1):7-14. <https://academicjournal.yarsi.ac.id/index.php/yjp/article/view/1209>
 12. Haldi T, Pristianty L, Hidayati IR. Hubungan Pengetahuan dan Sikap Pasien Hipertensi Terhadap kepatuhan Penggunaan Obat Amlodipin di Puskesmas Arjuno di Kota Malang. *J Farm Komunitas*. 2020;8(1):27.
 13. Kholifah SH, Budiwanto S, Katmawanti S. Hubungan antara Sosioekonomi , Obesitas dan Riwayat Diabetes Melitus dengan Kejadian Hipertensi di Wilayah Puskesmas Janti Kecamatan Sukun Kota Malang. *J Penelit dan Pengemb*. 2020;1(9):157-165. <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jppkmi%0AHubungan>
 14. Hafifah FH, Fatmawati NK, Sihotang FA, Khotimah S. Hubungan Lama Penggunaan Amlodipine dengan Derajat Keluhan Mata Kering pada Pasien Hipertensi. *J Sains dan Kesehat*. 2021;3(4):436-440.
 15. Nopitasari BL, Adikusuma W, Qiyaam N, Fatmala A. Pengaruh Kepatuhan dan Ketepatan Waktu Minum Obat Terhadap Tekanan Darah Pasien Hipertensi Primer. *J Ulul Albab*. 2019;23(1):28.
 16. Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. National Library of Medicine. Published 2021. Accessed July 11, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539800/>
 17. Khan MY, Shetty S, Oomman A, Jain P, Gaurav K. Amlodipine and Landmark Trials: A Review. *J Cardiol Cardiovasc Sci*. 2021;5(3):1-8.
 18. Toh M, Febriyanti E, Wawo BAM. Hubungan Kepatuhan Minum Obat Hipertensi dengan Tingkat Kekambuhan pada Lansia yang Mengalami Hipertensi di Puskesmas Oesapa Kota Kupang. 2021;5(3):326-333. <https://media.neliti.com/media/publications/367587-none-376c3cf8.pdf>
 19. BNF S. *BNF 81 (British National Formulary)*. 81st Revis. BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2021.
 20. Anonim. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. National Library of Medicine. Published 2019. Accessed August 1, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>