

Artikel Penelitian

Evaluasi *Drug Related Problems* (DRPs) Pada Pasien Hipertensi Di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan

Novi Ayu Samodyaning Tyas^{1,2*}, Irma Susanti², Riana Prastiwi Handayani²

¹RS Muhammadiyah Lamongan

²Universitas Muhammadiyah Lamongan

^{*}E-mail: hainovii92@gmail.com

ABSTRAK

Pada pasien hipertensi seringkali mendapatkan lebih dari satu jenis terapi obat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Namun, penggunaan terlalu banyak obat berpotensi meningkatkan kejadian *Drug Related Problems* (DRPs). Kejadian DRPs mengakibatkan peningkatan biaya perawatan kesehatan dan rawat inap di rumah sakit, lamanya masa rawat inap di rumah sakit, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan angka kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan. Penentuan DRPs berdasarkan klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) menurut PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Association*) V9.1 tahun 2020. Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif menggunakan metode *purposive sampling*. Instrumen yang digunakan berupa lembar observasi. Sampel pada penelitian ini adalah pasien hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan pada bulan Agustus-Oktober 2023 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu resep dan data rekam medis pasien rawat jalan dengan diagnosis hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan bulan Agustus-Oktober 2023, pasien rawat jalan yang berusia ≥ 18 tahun dan pasien hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta dengan jumlah 132 pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 19 kategori DRPs yang diteliti ditemukan 6 kategori DRPs yang terjadi yaitu kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi sebanyak 132 kejadian (45,67%), kombinasi obat tidak tepat sebanyak 124 kejadian (42,91%), pengobatan tidak diberikan atau tidak lengkap walaupun terdapat indikasi 18 kejadian (6,23%), tidak ada indikasi untuk obat 9 kejadian (3,11%), durasi pengobatan terlalu singkat 5 kejadian (1,73%), serta durasi pengobatan terlalu lama 1 kejadian (0,35%). Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa pengobatan yang didapat oleh pasien hipertensi dapat menimbulkan berbagai jenis kejadian DRPs. Hal ini perlu perhatian khusus agar tidak meningkatkan risiko terjadinya *medication error*.

Kata kunci: Hipertensi, *Drug Related Problems* (DRPs), RS Muhammadiyah Lamongan.

Evaluation of *Drug Related Problems* (DRPs) in Hypertensive Patients at Muhammadiyah Lamongan Hospital

ABSTRACT

Hypertensive patients often get more than one type of drug therapy to reduce cardiovascular morbidity and mortality. However, the use of too many drugs has the potential to increase the incidence of *Drug Related Problems* (DRPs). The incidence of DRPs resulted in an increase in health care costs and hospitalizations, length of hospital stay, decreased quality of life, and increased mortality rates. This study aims to discover the *Drug Related Problems* (DRPs) that occur in hypertension patients at Muhammadiyah Lamongan Hospital. Determination of DRPs based on the classification of *Drug Related Problems* (DRPs) according to PCNE V9.1 of 2020. This study is a descriptive observational research with retrospective data collection using *purposive sampling*. The instrument used was an observation sheet. The sample in this study was hypertension patients at Muhammadiyah Lamongan Hospital in August-October 2023 who met the inclusion criteria, namely prescriptions and medical record data of outpatients with a diagnosis of hypertension at Muhammadiyah Lamongan Hospital in August-October 2023, outpatients aged ≥ 18 years and hypertensive patients with or without comorbidities with a total of 132 patients. The results showed that of the 19 categories of DRPs studied, 6 categories of DRPs were found to occur, namely adverse drug events (probably) occurred in as many as 132 events (45.67%), inappropriate drug combinations occurred as many as 124 events (42.91%), treatment was not given or incomplete even though there were indications for 18 events (6.23%), no indications for drugs 9 events (3.11%), The duration of treatment was too short for 5 events (1.73%), and the duration of treatment was too long for 1 event (0.35%). From the results of the study, it was concluded that the treatment obtained by hypertensive patients can cause various types of *DRP* events. This requires special attention so as not to increase the risk of medication errors.

Keywords: Hypertension, Drug Related Problems (DRPs), Muhammadiyah Lamongan Hospital.

1. PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik pada tubuh seseorang lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg (1). Prevalensi hipertensi menurut WHO menyebutkan diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa yang berusia 30-79 tahun di seluruh dunia menderita hipertensi, sebagian besar (dua pertiganya) tinggal di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (2). Di Indonesia, dari hasil Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi hipertensi dengan jumlah penduduk sekitar 260 juta adalah 34,11%

dibandingkan 27,8% pada Riskesdas tahun 2013. Provinsi Jawa Timur menempati urutan ke-6 tertinggi dengan persentase sebesar 36,32%, sedangkan di kabupaten Lamongan dilaporkan sebesar 34,70% (3).

Pada pasien hipertensi seringkali mendapatkan lebih dari satu jenis terapi obat untuk mencegah terjadinya komplikasi atau biasa disebut dengan polifarmasi, namun polifarmasi berpotensi meningkatkan *Drug Related Problems* (DRPs) (4). DRPs adalah suatu kondisi yang menimpa pasien terkait terapi pengobatan yang secara aktual atau potensial mengganggu hasil terapi yang diinginkan (5).

Penelitian sebelumnya dilakukan pada tahun 2019 di sebuah rumah sakit tersier di Tirupati, India dengan hasil penelitian menunjukkan insiden DRPs pada pasien hipertensi dengan prevalensi 71,85%. Kejadian DRPs seperti interaksi obat (32,93%), reaksi obat yang merugikan (11,38%), pemilihan obat yang tidak tepat (5,39%), dosis subterapi (4,19%), indikasi tidak diobati (2,99%), obat tanpa indikasi (2,39%), overdosis (1,79%), dan kegagalan menerima obat (1,79%) (6). Penelitian lain yang dilakukan di salah satu Rumah Sakit Pemerintah di kota Mataram pada tahun 2018 diperoleh hasil 75 dari 113 pasien hipertensi atau sebesar 66,38% mengalami kejadian DRPs. DRPs yang terjadi adalah kejadian efek buruk obat yang mungkin terjadi (50,44%), obat tidak tepat menurut pedoman atau formularium (34,51%), obat tanpa indikasi (7,96%), gejala atau indikasi tidak diobati (3,53%), dan terlalu banyak obat yang diresepkan untuk indikasi (3,53%) (4).

Kejadian DRPs menyebabkan peningkatan biaya perawatan kesehatan dan rawat inap di rumah sakit, lamanya masa rawat inap di rumah sakit, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan angka kematian (7). Evaluasi DRPs tentunya dapat

memperbaiki efektivitas terapi obat terutama pada penyakit hipertensi yang memiliki resiko tinggi mengalami kejadian DRPs. Sebagai salah satu rumah sakit rujukan, terdapat 627 pasien hipertensi yang berkunjung pada bulan Januari-Oktober 2023 di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan. Evaluasi DRPs sudah dilakukan di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan tetapi tidak secara menyeluruh hanya sebatas: ada indikasi belum ada terapi, aturan pakai, bentuk sediaan, dosis kurang, dosis berlebih, duplikasi, interaksi obat, lama terapi dan pemilihan terapi.

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang bersifat deskriptif dengan pengambilan data sekunder secara retrospektif menggunakan metode *purposive sampling*. Penentuan DRPs berdasarkan klasifikasi Drug Related Problems (DRPs) menurut PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Association*) V9.1 tahun 2020. Penelitian ini sudah mendapatkan surat etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Lamongan dengan nomor 190/EC/KEPK-S1/01/2024. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan pada bulan Agustus-Oktober 2023. Sampel pada penelitian ini adalah pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu resep dan data rekam medis pasien rawat jalan dengan diagnosis hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan bulan Agustus-Oktober 2023, pasien rawat jalan yang berusia ≥ 18 tahun dan pasien hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap, resep yang robek dan/atau tidak bisa terbaca, pasien hipertensi preeklamsia dan eklamsia. Analisis data dilakukan dengan cara mengelompokkannya kedalam karakteristik pasien, profil penggunaan obat dan jumlah kejadian DRPs berdasarkan PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe Association*) V9.1 tahun 2020.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Pasien

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	93	70,45
Laki-Laki	39	29,55
Total	132	100,00
Usia		
Remaja (10-18 tahun)	0	0,00
Dewasa (19-59 tahun)	70	53,03
Lansia (> 60 tahun)	62	46,97
Total	132	100,00
Penyakit Penyerta		
Dengan Penyakit Penyerta	127	96,21
Tanpa Penyakit Penyerta	5	3,79
Total	132	100,00

Jumlah pasien dengan diagnosis hipertensi berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medis dan resep pada bulan Agustus-Oktober 2023 di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan terdapat 132 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dari total 195 jumlah populasi. Dari data yang ditunjukkan dalam tabel 1, jumlah pasien dengan diagnosis hipertensi paling banyak adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 93 pasien (70,45%) dibandingkan dengan 39 pasien laki-laki (29,55%). Untuk kategori usia, jumlah pasien hipertensi kelompok usia dewasa (19-59 tahun) merupakan kelompok usia terbanyak dengan 70 pasien (53,03%). Berdasarkan kategori penyakit penyerta, hampir seluruh pasien pada penelitian ini (96,21%) adalah pasien hipertensi dengan penyakit penyerta yang berjumlah 127 pasien.

Tabel 1 menggambarkan mayoritas penderita hipertensi didominasi oleh pasien berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 93 pasien (70,45%). Laporan Riskesdas 2018 juga menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (3). Tingginya prevalensi hipertensi pada perempuan disebabkan oleh faktor hormonal. Hormon estrogen yang berfungsi untuk melindungi pembuluh darah, menurun pada

perempuan yang sudah memasuki menopause. Meningkatnya pelepasan renin disebabkan oleh penurunan perbandingan estrogen dan androgen yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah (8).

Karakteristik usia pasien dalam penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok usia berdasarkan kategori usia menurut Kemenkes yaitu remaja (10-18 tahun), dewasa (19-59 tahun) dan lansia (> 60 tahun). Dari tabel 1 diketahui kelompok usia dewasa (19-59 tahun) merupakan kelompok usia dengan kasus terbanyak sebesar 53,03% (70 pasien). Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Puskesmas Bintaro menyebutkan bahwa kasus hipertensi terbanyak (48,5%) terjadi pada kelompok usia dewasa dari keseluruhan kelompok usia (9). Tekanan darah seseorang akan meningkat secara perlahan seiring bertambahnya usia karena penurunan fungsi fisiologis tubuh. Perubahan struktur yang terjadi pada pembuluh darah besar adalah penyebab peningkatan tekanan darah. Perubahan ini menyebabkan lumen pembuluh darah menjadi lebih sempit dan dinding pembuluh darah menjadi lebih kaku. Akibatnya, darah dipaksa melalui pembuluh darah yang lebih sempit daripada biasanya sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah (10).

Pada karakteristik pasien berdasarkan kelompok penyakit penyerta, hampir seluruh pasien hipertensi (96,21%) yaitu sebanyak 127 dari 132 pasien disertai dengan penyakit penyerta. Penyakit penyerta terbanyak yang dialami pasien hipertensi adalah penyakit diabetes mellitus tipe II dengan 45 pasien (23,20%). Hipertensi dan diabetes mempunyai kaitan erat karena keduanya memiliki faktor risiko yang serupa seperti disfungsi endotel, remodeling arteri, peradangan pembuluh darah, aterosklerosis, dislipidemia, dan obesitas. Pasien dengan hipertensi sering kali menunjukkan resistensi insulin dan memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes dibandingkan pasien dengan tekanan darah normal. Resistensi insulin mengganggu pembuangan glukosa yang mengakibatkan peningkatan produksi insulin sel beta dan hiperinsulinemia sehingga meningkatkan risiko terkena diabetes tipe II (11).

3.2 Profil Penggunaan Obat Antihipertensi

Menurut tabel 2, menjelaskan bahwa Amlodipin (*Ca Channel Blocker*) adalah obat antihipertensi yang paling banyak digunakan sebagai terapi tunggal dengan persentase 31,82%. Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan *Ca Channel Blocker* yang bekerja dengan cara merelaksasi otot jantung dan otot polos dengan memblokir saluran

kalsium yang sensitif terhadap tegangan sehingga mengurangi masuknya Ca ekstraseluler ke dalam sel, yang mengakibatkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah (12). Selain karena harganya yang murah, Amlodipin paling banyak digunakan sebagai terapi karena Amlodipin merupakan terapi lini pertama pada pengobatan hipertensi baik sebagai

terapi tunggal maupun kombinasi (13). Amlodipine memiliki klirens ginjal yang rendah (7 mL/menit/mg) dan waktu paruh yang panjang (35-50 jam) serta durasi kerja yang memungkinkannya mempertahankan efek antihipertensinya selama lebih dari 24 jam setelah pemberian dosis tunggal (14). Penelitian yang dilakukan pada tahun 2020 di puskesmas Kabupaten Banyumas wilayah timur menunjukkan bahwa obat antihipertensi terapi tunggal yang paling baik dalam menurunkan atau menstabilkan tekanan darah sistolik adalah Amlodipin dibandingkan dengan Candesartan dan Lisinopril (15). Penelitian pada pasien hipertensi rawat jalan di wilayah kerja Puskesmas Selaparang tahun 2019 juga menunjukkan bahwa Amlodipin lebih besar menurunkan nilai tekanan darah sistole sebesar 9,6%

dibandingkan Captopril yang hanya sebesar 5,6% (16). Menurut PERHI tahun 2021, untuk terapi hipertensi derajat 2 direkomendasikan menggunakan terapi kombinasi yaitu ACEi (*Angiotensin-converting enzyme inhibitors*) atau ARB (*Angiotensin II Receptor Blockers*) dikombinasikan dengan CCB (*Calcium Channel Blockers*). Menggunakan terapi kombinasi merupakan pilihan yang lebih baik daripada meningkatkan dosis pada terapi tunggal. Meningkatkan dosis terapi tunggal dapat mengurangi kejadian koroner sebesar 29% dan kejadian serebrovaskular sebesar 40%, sementara menggabungkan dua obat antihipertensi dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat mengurangi kejadian koroner sebesar 40% dan kejadian serebrovaskular sebesar 54%.

Tabel 2. Profil Penggunaan Obat Antihipertensi

JENIS TERAPI	GOLONGAN	NAMA OBAT	JUMLAH PASIEN	PERSENTASE (%)	
Tunggal	CCB	Amlodipin	42	31,82	
	ACEi	Lisinopril	5	3,79	
	β -Blocker	Bisoprolol	1	0,76	
	Diuretika	Spironolakton	1	0,76	
Kombinasi 2 obat	CCB + β -Blocker	Amlodipin + Bisoprolol	18	13,64	
		Amlodipin + Propranolol	1	0,76	
	CCB + ACEi	Amlodipin + Lisinopril	23	17,42	
	CCB + ARB	Amlodipin + Telmisartan	10	7,58	
		Amlodipin + Candesartan	3	2,27	
	ARB + β -Blocker	Candesartan + Bisoprolol	1	0,76	
		Candesartan + Nebivolol	2	1,52	
		Irbesartan + Bisoprolol	1	0,76	
	Diuretik + β -Blocker	Spironolakton + Propranolol	1	0,76	
		Spironolakton + Bisoprolol	1	0,76	
	ACEi + β -Blocker	Lisinopril + Bisoprolol	1	0,76	
		Lisinopril + Propranolol	1	0,76	
	ARB + Diuretik Loop	Candesartan + Furosemid	1	0,76	
	Diuretik Loop + Diuretik Hemat Kalium	Furosemid + Spironolakton	1	0,76	
	Kombinasi 3 obat	ARB + CCB + Diuretik	Valsartan + Amlodipin + Furosemid	1	0,76
			Candesartan + Amlodipin + Furosemid	1	0,76
ARB + CCB + β -Blocker		Telmisartan + Amlodipin + Bisoprolol	2	1,52	
		Candesartan + Amlodipin + Bisoprolol	2	1,52	
ACEi + CCB + β -Blocker		Lisinopril + Amlodipin + Bisoprolol	5	3,79	
ARB + β -Blocker + Diuretik		Candesartan + Bisoprolol + Spironolakton	1	0,76	
		Candesartan + Bisoprolol + Furosemid	1	0,76	
Diuretik Loop + β -Blocker + Diuretik Hemat Kalium		Furosemid + Propranolol + Spironolakton	2	1,52	
Kombinasi 4 obat		CCB + β -Blocker + ARB + Diuretik	Nifedipin + Bisoprolol + Candesartan + HCT	1	0,76
		ARB + β -Blocker + Diuretik Loop + Diuretik Hemat Kalium	Candesartan + Bisoprolol + Furosemid + Spironolakton	1	0,76
	β -Blocker + CCB + Diuretik + α -2 receptor agonist	Bisoprolol + Amlodipin + Furosemid + Metildopa	1	0,76	
	TOTAL		132	100,00	

Dengan demikian, penggunaan terapi kombinasi memberikan perlindungan yang lebih besar pada organ target dibandingkan dengan meningkatkan dosis terapi tunggal (18). Kombinasi terapi paling banyak digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi Amlodipin dengan Lisinopril (ACEi-CCB) sebanyak 17,42%. Penggunaan kombinasi Amlodipin dengan Lisinopril lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah pasien hipertensi jika dibandingkan dengan terapi Amlodipin tunggal (19)

3.3 Profil Penggunaan Obat Lain

Berdasarkan tabel 3 dapat diketahui bahwa penggunaan obat lain yang paling banyak digunakan yaitu Vitamin B Complex yang berjumlah 35 pasien (9,70%), obat antidiabet golongan sulfonilurea yaitu Glimepiride sebanyak 30 pasien (8,31%) dan golongan biguanida yaitu Metformin sebanyak 23 pasien (6,37%). Glimepiride merupakan obat antidiabet oral golongan sulfonilurea dengan mekanisme kerja meningkatkan sekresi insulin oleh

sel beta pankreas. Efek samping utama dari Glimepiride adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan, sehingga penggunaan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal) harus diberikan dengan hati-hati (20). Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Metformin bekerja dengan cara mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer (20). Penggunaan Metformin dinilai efektif karena Metformin bekerja tanpa memicu hipoglikemia maupun penambahan berat badan dengan efek samping minimal (21). Dalam penelitian ini, DM tipe II merupakan penyakit penyerta paling banyak yang diderita pasien hipertensi. Kombinasi sulfonilurea modern (Glimepiride) dan Metformin adalah pilihan yang banyak diresepkan pada pasien hipertensi dengan diabetes untuk pengendalian glukosa darah yang efektif karena kemampuannya dalam melawan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin (22).

Tabel 3. Profil Penggunaan Obat Lain

KELAS TERAPI	NAMA OBAT	JUMLAH PASIEN	PERSENTASE (%)
Analgetika	Codein	5	1,39
	MST	1	0,28
	Analsik	7	1,94
	Meloxicam	1	0,28
	Celecoxib	1	0,28
Antiangina	ISDN	3	0,83
Antiaritmia	Digoxin	1	0,28
Antibiotik	Levofloxacin	3	0,83
	Azitromycin	3	0,83
	Cefixime	2	0,55
Antidiabet	Insulin glargine	4	1,11
	Glimepiride	30	8,31
	Gliclazide	8	2,22
	Metformin	23	6,37
	Acarbose	4	1,11
Anti-kolesterol	Fenofibrate	1	0,28
	Atorvastatin	15	4,16
	Simvastatin	3	0,83
Anti-konsulvan	Carbamazepin	1	0,28
	Pregabalin	2	0,55
	Gabapentin	13	3,60
Anti-trombotika	Clopidogrel	7	1,94
	Asam asetilsalisilat	15	4,16
Penurun Asam Urat	Allopurinol	4	1,11
Lain-Lain	Levobupivacaine	1	0,28
	Antasida	4	1,11
	Besanmag	11	3,05
	Budesonide + Formoterol	2	0,55
	Loperamid	1	0,28
	Simetichone	2	0,55
	Borraginol N supp	1	0,28
	Thiamazole	1	0,28
	Cetirizine	1	0,28
	Ciproheptadin	1	0,28

KELAS TERAPI	NAMA OBAT	JUMLAH PASIEN	PERSENTASE (%)
	Hydroxyurea	1	0,28
	Lenvatinib	1	0,28
	Diacerein	2	0,55
	Levodopa	1	0,28
	Trihexyphenidyl	1	0,28
	Braxidin	4	1,11
	Gitas Plus	1	0,28
	Sucralfat	1	0,28
	Betahistine Mesylate	1	0,28
	Entecavir	1	0,28
	Salbutamol	1	0,28
	Ranitidin	1	0,28
	Asam Ursodeoksikolat	1	0,28
	Ambroxol	1	0,28
	Asetilsistein	2	0,55
	Lansoprazole	1	0,28
	Omeprazole	5	1,39
	Asam Folat	3	0,83
	Citicholine	1	0,28
	Cormega	1	0,28
	Curcuma	1	0,28
	Kalium Klorida	1	0,28
	Lesichol F	2	0,55
	Mecobalamin	2	0,55
	Neulin PS	1	0,28
	Nu Q-ten	1	0,28
	Prenamia	8	2,22
	Prorenal	3	0,83
	Vit B Complex	35	9,70
	(Antalgin/Amitriptylin/Diazepam)	12	3,32
	(Celexocib/Omeprazole)	1	0,28
	(Codein/Asetilsistein/Cetirizine)	1	0,28
	(Codein/Mebhidrolin	2	0,55
	napadisilat/Aminophyllin/Metilprednisolon)		
	(Codein/Terbutalin/Aminophyllin/Metilprednisolon)	2	0,55
	(Meloxicam/Diazepam/Metilprednisolon/Vit B Complex)	2	0,55
	(Meloxicam/Paracetamol/Amitriptylin)	4	1,11
	(Meloxicam/Paracetamol/Tramadol/Diazepam/Amitriptylin)	1	0,28
	(Meloxicam/Pregabalin)	1	0,28
	(Meloxicam/Tramadol/Diazepam/Metilprednisolon)	1	0,28
	(Mucohexin/Codein/GG/Salbutamol/CTM)	2	0,55
	(Na Dic/Tramadol/Amitriptylin/Diazepam)	6	1,66
	(Na Dic/Tramadol/Metilprednisolon)	2	0,55
	(NaDic/Amitriptylin/Diazepam)	1	0,28
	(NaDic/Metilprednisolon/Gabapentin)	1	0,28
	(NaDic/Ranitidin)	1	0,28
	(Neurosanbe/Pregabalin)	2	0,55
	(Omeprazole/Domperidon)	1	0,28
	(Omeprazole/Domperidon/Amitriptylin)	19	5,26
	(Omeprazole/Domperidon/Vit B6)	6	1,66
	(Oscifit/Metilprednisolon)	6	1,66
	(Paracetamol/Amitriptylin/Diazepam)	8	2,22
	(Paracetamol/Coffein/Stelosi/Diazepam)	1	0,28
	(Paracetamol/Tramadol/Amitriptylin/Diazepam)	9	2,49
	(Paracetamol/Tramadol/Vit B Complex)	1	0,28
	(Terbutalin/Aminophyllin/Metilprednisolon)	1	0,28
TOTAL		361	100,00

*Keterangan: 1 pasien dapat menerima lebih dari 1 jenis obat

3.4 Identifikasi Drug Related Problems (DRPs)

Drug Related Problems (DRPs) adalah suatu kondisi yang menimpa pasien terkait terapi pengobatan yang secara aktual atau potensial

mengganggu hasil terapi yang diinginkan (5). DRPs cenderung terjadi pada pemberian terapi untuk pasien hipertensi karena mayoritas pasien hipertensi disertai dengan penyakit penyerta sehingga obat yang

digunakan untuk mencapai keberhasilan terapi lebih dari satu jenis. Hal ini dapat berpotensi meningkatkan kejadian DRPs. Berdasarkan data pada tabel 4 di bawah terdapat 132 kejadian DRPs (45,67%) kategori kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi yang merupakan jumlah kejadian DRPs paling tinggi, lalu diikuti dengan kategori kombinasi obat tidak tepat sebanyak 124 kejadian (42,91%), pengobatan tidak diberikan atau tidak lengkap walaupun terdapat indikasi 18 kejadian (6,23%), tidak ada indikasi untuk obat 9 kejadian (3,11%), durasi pengobatan terlalu singkat 5 kejadian (1,73%), durasi pengobatan terlalu lama 1 kejadian (0,35%).

Reaksi obat yang merugikan (*Adverse Drug Reaction*) juga dikenal sebagai efek obat yang merugikan adalah istilah luas yang mengacu pada efek yang tidak diinginkan, tidak nyaman, atau berbahaya yang mungkin ditimbulkan oleh obat (23). Pada tabel 4 diketahui terdapat 132 pasien mengalami kejadian DRPs (45,67%) kategori kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi dan merupakan jumlah kejadian DRPs paling tinggi. Reaksi obat merugikan yang paling banyak dalam penelitian ini adalah efek samping potensial dari Amlodipin dan Lisinopril. Efek samping yang paling sering dilaporkan dari Amlodipin yaitu edema (hingga 14,6%) sakit kepala, ruam, kelelahan, dan pusing (24). Edema umumnya terjadi pada penggunaan Amlodipine dan golongan CCB lainnya karena adanya hemodilusi yang disebabkan oleh dosis tinggi Amlodipin yang digunakan secara jangka panjang yang mengakibatkan akumulasi cairan dalam darah (25). Efek samping dari Lisinopril yang paling umum adalah batuk, pusing, hipotensi, kreatinin meningkat, hiperkalemia (24). Batuk yang disebabkan oleh obat golongan ACEi biasanya berupa batuk kering yang terus-menerus disertai rasa gatal di tenggorokan (26). Timbulnya batuk disebabkan oleh akumulasi bradikinin dan zat P yang didegradasi oleh ACEi di saluran pernapasan atas dan bawah. Bradikinin menginduksi sensitisasi saraf sensorik saluran napas melalui reseptor regangan yang beradaptasi dengan cepat dan reseptor serat C yang melepaskan neurokinin A dan zat P. Hal ini menyebabkan otot polos saluran napas menyempit sehingga menyebabkan bronkokonstriksi dan batuk (27).

Terapi tanpa indikasi adalah pemberian obat pada pasien yang tidak sesuai dengan diagnosa atau indikasi medis yang jelas (4). Selain menyebabkan peningkatan biaya perawatan kesehatan, semakin banyak obat yang masuk ke dalam tubuh juga akan meningkatkan risiko interaksi obat, efek samping,

efek toksik, dan munculnya keluhan baru (28). Dari tabel 4 didapatkan kejadian DRPs kategori tidak ada indikasi untuk obat sebanyak 9 kejadian (3,11%). Kejadian yang paling banyak adalah pemberian obat racikan pereda nyeri (dengan komposisi campuran analgetika seperti Antalgin, Meloxicam, Paracetamol dengan Amitriptyline dan Diazepam) tanpa indikasi sebanyak 5 kejadian dan pemberian Omeprazole tanpa indikasi sebanyak 2 kejadian. Penggunaan analgetika tidak sesuai karena tidak terdapat keluhan nyeri yang dialami oleh pasien. Golongan NSAID bekerja dengan cara memblokir enzim siklooksigenase (COX) yang digunakan untuk pembentukan prostaglandin sehingga dapat meredakan rasa nyeri. Namun, NSAID juga menghambat sintesis COX2 yang bertanggung jawab atas sekresi mukus lambung sehingga menyebabkan pengikisan lapisan dinding lambung yang mengakibatkan terjadinya ulkus dan perdarahan gastrointestinal (29). Sedangkan pada pasien yang mendapatkan terapi Omeprazole, dilihat dari riwayat penyakit terdahulu ataupun saat ini pasien tidak mengeluhkan adanya kelainan pada saluran cerna dan tidak ada diagnosa tambahan penyakit tukak duodenum, stress ulcer, gastritis atau gejala lain yang berhubungan dengan penyakit refluks gastroesofageal (GERD). Pasien juga tidak sedang mendapatkan terapi golongan NSAID sehingga tidak membutuhkan Omeprazole untuk pencegahan ulkus akibat NSAID (30).

Kombinasi obat yang tidak tepat dapat menyebabkan interaksi obat. Interaksi obat adalah situasi yang mungkin terjadi ketika dua obat atau lebih diberikan bersamaan yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan dan menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan (31). Penentuan interaksi obat pada penelitian ini menggunakan aplikasi *drugs.com* dan diperoleh 124 pasien (42,91%) yang mengalami kejadian DRPs kategori kombinasi obat tidak tepat sehingga terjadi adanya interaksi obat. Berdasarkan tabel 5, kejadian interaksi obat yang paling banyak dalam kategori mayor adalah interaksi antara Tramadol dengan Diazepam yakni sebanyak 13 kejadian (5,14%). Penggunaan opioid secara bersamaan dengan benzodiazepin atau depresan Sistem Saraf Pusat (SSP) lainnya dapat menyebabkan sedasi berat, depresi pernafasan, koma, dan kematian. Risiko hipotensi juga dapat meningkat dengan beberapa obat depresan SSP (misalnya alkohol, benzodiazepin, fenotiazin) Jika pemberian bersamaan diperlukan, dosis dan durasi masing-masing obat harus dibatasi pada jumlah minimum yang diperlukan untuk mencapai efek klinis yang diinginkan (32).

Dalam penelitian ini peresepan Tramadol dengan Diazepam merupakan komposisi dalam satu racikan pereda nyeri, risiko akibat penggunaan kombinasi kedua obat ini dapat diatasi dengan penggunaan dosis serendah mungkin. Interaksi mayor yang lain yaitu interaksi antara Allopurinol dengan Lisinopril. Ada beberapa contoh reaksi merugikan yang dilaporkan setelah pemberian allopurinol dan ACE inhibitor secara bersamaan dengan manifestasi yang bervariasi dalam tingkat keparahan. Beberapa efeknya ringan dan terbatas pada demam, artralgia, mialgia, dan dermatitis eksfoliatif. Namun, terdapat kasus reaksi yang lebih parah. Interaksi tersebut dapat bermanifestasi sebagai Stevens-Johnson Syndrome (SJS), dengan satu kematian dilaporkan tiga sampai lima minggu setelah pemberian allopurinol dan ACE inhibitor (33). Untuk tingkat keparahan moderate terdapat interaksi yang paling sering ditemukan yaitu interaksi Amlodipin dengan Diazepam 34 kejadian dan Amlodipin dengan Bisoprolol 26 kejadian. Pemberian Diazepam bersamaan dengan antihipertensi dapat memberikan efek potensiasi pada penurunan tekanan darah dan ortostasis. Perhatian dan pemantauan ketat terhadap perkembangan hipotensi disarankan selama pemberian agen ini secara bersamaan (32). Sedangkan interaksi antara Amlodipin dan Bisoprolol memiliki efek aditif dalam menurunkan tekanan darah dan detak jantung. Beberapa obat golongan CCB dapat menghambat metabolisme CYP450 dari penghambat beta yang dimetabolisme di hati, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi serum. Meskipun kombinasi ini mungkin berguna dan efektif dalam beberapa situasi, efek samping kardiovaskular yang serius seperti gagal jantung kongestif, hipotensi berat, dan/atau eksaserbasi angina dapat terjadi (34).

Indikasi tanpa obat merupakan keadaan di mana pengobatan diperlukan untuk kondisi medis yang membutuhkan pengobatan tetapi pasien tidak menerima obat sehingga dapat memperparah penyakitnya, tidak mencapai tujuan terapi, memperpanjang waktu perawatan dan meningkatkan biaya (28). Pada penelitian ini ditemukan 18 kejadian (6,23%) DRPs untuk kategori pengobatan tidak diberikan atau tidak lengkap walaupun terdapat indikasi. Kejadian DRPs indikasi tanpa obat paling banyak yaitu pada 6 pasien yang tidak diberikan terapi analgesik saat pasien mengeluhkan nyeri. Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan secara aktual

maupun potensial (35). Sebaiknya pasien diberikan terapi analgesik karena rasa nyeri seringkali menyebabkan rasa tidak nyaman seperti rasa sakit, terbakar, tertusuk, sengatan listrik dan lainnya yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien (36). Contoh lain adanya indikasi tanpa obat adalah pada 2 pasien hipertensi dengan penyakit penyerta DM tipe II yang tidak diberikan terapi antihiperglikemik. Pengobatan diabetes dibutuhkan untuk menjaga kadar gula darah tetap stabil dan berada pada batas normal agar tidak terjadi komplikasi. Komplikasi yang terjadi akibat diabetes dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati (20).

Kejadian DRPs yang ditemukan selanjutnya adalah DRPs kategori durasi pengobatan terlalu singkat. Durasi pengobatan adalah lamanya waktu yang diperlukan dalam pengobatan. Dari hasil penelitian diketahui terdapat 5 pasien (1,73%) yang mengalami kejadian DRPs durasi pengobatan terlalu singkat. Salah satu contoh kejadian yaitu pada pasien yang mendapatkan terapi antihiperglikemik Metformin 500 mg sejumlah 30 tablet dengan aturan pakai 2 kali sehari. Obat akan habis hanya dalam waktu 15 hari, sedangkan terapi yang lain dalam satu resep yang sama diresepkan untuk 1 bulan. Pasien lain dengan terapi antihipertensi Spironolakton 25 mg juga hanya mendapatkan terapi selama 15 hari disaat terapi lainnya selama 1 bulan. Dengan melihat periode kedatangan selanjutnya ke rumah sakit, pasien berkunjung pada bulan berikutnya sehingga jumlah obat yang diterima pasien kurang yang menyebabkan lama terapi juga berkurang. Pengobatan penyakit kronis seperti diabetes mellitus dan hipertensi dilakukan secara teratur seumur hidup untuk menghindari komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien (37). Untuk mengatasi permasalahan perbedaan lama terapi pada pasien tersebut, tenaga kefarmasian dapat melakukan konfirmasi jumlah obat terkait lama terapi ke dokter penulis resep (38).

Berdasarkan tabel 4 terdapat 1 kejadian DRPs (0,35%) kategori durasi pengobatan terlalu lama yaitu

pada pasien nomor 28 yang mendapatkan terapi Furosemid 40 mg sejumlah 30 tablet dengan aturan pakai ½-0-0 dan Atorvastatin 40 mg sejumlah 30 tablet dengan aturan pakai 0-0-½. Terdapat perbedaan lama terapi yang diperoleh pasien tersebut dimana Furosemid dan Atorvastatin diresepkan untuk 2 bulan, sedangkan terapi yang lain dalam satu resep yang sama diresepkan untuk 1 bulan. Dengan melihat periode kedatangan selanjutnya ke rumah sakit, pasien berkunjung pada

bulan berikutnya sehingga jumlah obat yang diterima pasien berlebih yang menyebabkan lama terapi juga bertambah. Berbeda dengan pasien nomor 3, nomor 54 dan 89 yang memang mendapatkan terapi obat untuk 2 bulan kontrol. Perbedaan lama terapi ini akan membuat pasien kebingungan dalam mengonsumsi obat. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, tenaga kefarmasian dapat melakukan konfirmasi jumlah obat terkait lama terapi ke dokter penulis resep (38).

Tabel 4. Distribusi Kejadian DRPs Pada Pasien Hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan Pada Bulan Agustus-Oktober 2023

Kategori DRPs	Jumlah Kejadian	Persentase (%)
Kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi	132	45,67
Tidak ada indikasi untuk obat	9	3,11
Kombinasi tidak tepat misalnya obat-obat, obat-herbal, atau obat-suplemen	124	42,91
Pengobatan tidak diberikan atau tidak lengkap walaupun terdapat indikasi	18	6,23
Durasi pengobatan terlalu singkat	5	1,73
Durasi pengobatan terlalu lama	1	0,35
Total	289	100,00

*keterangan: 1 pasien dapat mengalami lebih dari 1 jenis kejadian DRPs

Tabel 5. Distribusi Interaksi Obat berdasarkan *drugs.com* pada pasien Hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan pada Bulan Agustus-Oktober 2023

TINGKATAN INTERAKSI	NAMA OBAT	JUMLAH	PERSENTASE (%)
Minor	Amlodipin + Lisinopril	26	10,28
	Bisoprolol + Antasida	2	0,79
	Total	28	11,07
Moderate	Aminophyllin + Metilprednisolon	7	2,77
	Amlodipin + Asetosal	1	0,40
	Amlodipin + Bisoprolol	26	10,28
	Amlodipin + Diazepam	34	13,44
	Amlodipin + Meloxicam	9	3,56
	Amlodipin + Na Diklofenak	9	3,56
	Amlodipin + Amitriptyline	29	11,46
	Amlodipin + Metilprednisolon	9	3,56
	Amlodipin + Codein	9	3,56
	Amlodipin + Atorvastatin	6	2,37
	Amlodipin + Tramadol	1	0,40
	Asetosal + Clopidogrel	3	1,19
	Asetosal + Candesartan	2	0,79
	Atorvastatin + Clopidogrel	3	1,19
	Bisoprolol + Na Diklofenak	1	0,40
	Bisoprolol + Nifedipin	1	0,40
	Bisoprolol + HCT	1	0,40
	Bisoprolol + Spironolakton	2	0,79
	Bisoprolol + Furosemide	3	1,19
	Bisoprolol + Triheksifenidil	1	0,40
	Bisoprolol + Glimepiride	4	1,58
	Furosemide + Propranolol	2	0,79
	Furosemide + Glimepiride	1	0,40
	Gliclazide + Metformin	4	1,58
	Glimepiride + Insulin glargine	1	0,40
	Glimepiride + Metformin	5	1,98
	Levodopa + Triheksifenidil	1	0,40
	Lisinopril + Glimepiride	15	5,93
	Lisinopril + Metformin	10	3,95
	Lisinopril + Na Diklofenak	3	1,19

	Propranolol + Spironolakton	2	0,79
	Telmisartan + Celecoxib	2	0,79
	Telmisartan + Pregabalin	1	0,40
	Total	208	82,21
Mayor	Allopurinol + Lisinopril	2	0,79
	Amlodipin + Carbamazepin	1	0,40
	Candesartan + Spironolakton	1	0,40
	Diazepam + Tramadol	13	5,14
	Total	17	6,72
	TOTAL	253	100,00

*keterangan: 1 pasien dapat mengalami lebih dari 1 macam interaksi obat

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka diperoleh kesimpulan *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi pada pasien hipertensi di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan pada bulan Agustus-Oktober 2023 adalah kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi sebanyak 132 kejadian (45,67%), kombinasi obat tidak tepat sebanyak 124 kejadian (42,91%), pengobatan tidak diberikan atau tidak lengkap walaupun terdapat indikasi 18 kejadian (6,23%), tidak ada indikasi untuk obat 9 kejadian (3,11%), durasi pengobatan terlalu singkat 5 kejadian (1,73%), serta durasi pengobatan terlalu lama 1 kejadian (0,35%).

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan atas dukungan dan izin yang diberikan untuk melakukan penelitian ini.

6. PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan RI. Mengenal Penyakit Hipertensi [Internet]. UPK Kemenkes RI. 2021. Available from: <https://upk.kemkes.go.id/new/mengenal-penyakit-hipertensi>
- WHO. Hypertension [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Balitbangkes RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2018. p. hal 156.
- Puspitasari CE, Widiyastuti R, Dewi NMAR, Woro OQL, Syamsun A. Profil Drug Related Problems (DRPs) pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Pemerintah di Kota Mataram Tahun 2018. *J Sains dan Kesehat*. 2022;4(SE-1):77-87.
- Pharmaceutical Care Network Europe Association. PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1 Classification for Drug related problems [Internet]. 2020. Available from: http://www.pcne.org/upload/files/15_PCNE_classification_V4-00.pdf
- Thammisetty DP, Ranganayakulu D, Nayakanti D. Evaluation of Prescribing Pattern and Drug Therapy Problems in Patients with Hypertension : A Prospective Interventional Study. *Bull Environ Pharmacol Life Sci* [Internet]. 2021;10[5]:167-73. Available from: <http://www.beppls.com>
- Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):1-8.
- Pebrisiana, Tambunan LN, Baringbing EP. Hubungan Karakteristik Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien Rawat Jalan Di Rsud Dr. Doris Sylvanus Provinsi Kalimantan Tengah. *J Surya Med*. 2022;8(3):176-86.
- Lauren G, Febriyanty D, Wahidin M, Heryana A. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien 45-59 Tahun Di Puskesmas Bintaro Jakarta Selatan Pada Tahun 2022. *J Kesehat Masy* [Internet]. 2022;XX(X):308-15. Available from: <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jkm>
- Khusna N, Murdiana H. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Peskesmas Dharma Rini Temanggung. *J Farm Dan Kesehat Indones*. 2021;1(2):13-26.
- Sinha S, Haque M. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life (Basel, Switzerland)Life (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022;12(4):564. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9028820/>
- DiPiro JT, Schwinghammer T, Ellingrod VL, Dipiro C. *Pharmacotherapy Handbook*, 11th Edition.

- 11th ed. New York: McGraw Hill; 2021.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Donald E. Casey J, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. 2018.
14. Wang J, Vogel K, Pharmed A. Amlodipine in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2023;25(9):801–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37551050/>
15. Azizah NI, Ismunandar A, Winarno T. Perbandingan Terapi Hipertensi Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Pasien Prolanis Di Puskesmas Kabupaten Banyumas Wilayah Timur. *Pharm Perad J*. 2021;1(1):32–41.
16. Andhyka I, Sidrotullah M, Elvvi E. Profil Efektivitas Obat Hipertensi Captopril dan Amlodipin Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di Wilayah Kerja Puskesmas Selaparang Periode Juni Tahun 2017. *J Ilmu Kesehatan dan Farm* [Internet]. 2019;7(1):5–9. Available from: <http://ejournal.unwmatarem.ac.id/jikf/article/view/56617>. PERHI. KONSENSUS PENATALAKSANAAN HIPERTENSI 2021: Update Konsensus PERHI 2019. I-HefcardCom [Internet]. 2021;118. Available from: http://www.inash.or.id/upload/event/event_Update_konsensus_2019123191.pdf
18. García CG, Guerra AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context* [Internet]. 2018;7:1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992964/>
19. Udayani NN, Riastiani NW, Putra IMAS. Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Amlodipin Tunggal Dengan Kombinasi Amlodipin Dan Lisinopril Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di RS “X” Tahun 2017. *J Ilm Medicam* [Internet]. 2018;4(2):128–33. Available from: <http://ejournal.unwmatarem.ac.id/jikf/article/view/566>
20. PERKENI. Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia. Jakarta: PB. PERKENI; 2021.
21. Wikannanda IA, Sari NLPEK, Aryastuti AA. Gambaran Penggunaan Terapi Kombinasi Oral Metformin - Sulfonilurea pada Pasien DM Tipe 2 di Denpasar Diabetes melitus diklasifikasikan. *Aesculapius Med J*. 2023;3(2):224–32.
22. Sahay RK, Mittal V, Gopal GR, Kota S, Goyal G. Glimepiride and Metformin Combinations in Diabetes Comorbidities and Complications : Real- World Evidence Population characteristics. *Cureus*. 2020;12(9).
23. Marsh DES. Adverse Drug Reactions [Internet]. Universitas Illinois di Chicago College of Pharmacy. 2023. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/adverse-drug-reactions/adverse-drug-reactions>
24. Drugs.com. Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://www.drugs.com/cdi/spiriva-handihaler.html#uses>
25. Nugraheni TP, Hidayat L. Resiko Efek Samping Edema terhadap Penggunaan Amlodipin (CCBs) sebagai Antihipertensi : Kajian Literatur. *J Pendidik Tambusai*. 2021;5(3):11347–52.
26. Shim J, Song W, Morice AH. Drug-Induced Cough. *Physiol Res* [Internet]. 2020;69(1):81–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8604055/>
27. Takuathung MN, Sakuludomkan W, Khatsri R, Dukaew N, Kraivisitkul N, Ahmadmusa B, et al. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):1–13.
28. Tuloli TS, Sy. Pakaya M, Dwi pratiwi S. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pasien Hipertensi di RS Multazam Kota Gorontalo. *Indones J Pharm Educ*. 2021;1(1):1–9.
29. Ardiansyah EE, Ariyani H, Hendera. Studi Literatur Efek Penggunaan Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) Pada Sistem Gastrointestinal (Literature Study Of The Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) On The Gastrointestinal System). *J Curr Pharm Sci* [Internet]. 2021;5(2598–2095):418–28. Available from: <https://journal.umbjm.ac.id/index.php/jcps/article/view/791>
30. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook : A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professiona. United States: Wolters Kluwer; 2019.
31. Rahayu FP, Susilawati Y. Identifikasi Interaksi Obat Pada Resep Tentang Gangguan Pernapasan Di Bulan Februari 2023 Di Apotek Kota Bandung. *J Farmaka* [Internet]. 2023;21(3):298–305. Available from: www.medscape.com
32. Drugs.com. Drug Interactions Checker [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 30]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=97-0,189-83,11-2744,2202-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1
33. Fabian IM, Maddox K, Robicheaux C, Islam RK, Anwar A, Dorius B, et al. Stevens-Johnson Syndrome From Combined Allopurinol and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(1):11–5.
34. Andriani M, Mitra AD. Evaluation of the Use of Antihypertension Medications in Inpatient Chronic Kidney Failure Patients at X Hospital , Jambi City , 2022 Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Rawat Inap Di Rumah Sakit X Kota Jambi Tahun 2022. *Radinka J Heal Sci*. 2022;1(2).
35. Afridi B, Khan H, Akkol EK, Aschner M. Pain

- Perception and Management: Where do We Stand? *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14(5):678–88.
36. Wardoyo AV, Oktarlina RZ. Association Between the Level of Public Knowledge Regarding Analgesic Drugs And Self-Medication in Acute Pain. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2019;10(2):156–60.
37. Fandinata SS, Darmawan R. Pengaruh Kepatuhan Minum Obat Oral Anti Diabetik Terhadap Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *J Bid Ilmu Kesehat*. 2020;10(1):23–31.
38. Megawati F, Suwantara IPT, Cahyaningsih E. Medication Error pada Tahapan Prescribing dan Dispensing di Apotek “ X ” Denpasar Periode Januari-Desember 2019 Medication Error in Prescribing and Dispensing a t “ X ” Pharmacy in Denpasar in January-December 2019 Medication error menurut National Medica. *J Ilm Medicam*. 2021;7(1):47–54.

