

ANALISIS REAKSI OBAT TIDAK DIINGINKAN YANG TERKAIT DENGAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN YANG DIRAWAT DENGAN AMLODIPIN

Andi Atirah Masyita^{a, 1}, Muhammad Rinaldhi Tandah^{a, 2}, Inggrid Alvionita H. Lago^{a, 3}, Abdurrahman Hasymi^{b, 4}, Ratih Pratiwi Sari^{c, 5}, and Amelia Rumi^{a, 6*}.

^aProgram Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Kota Palu, Indonesia

^bDepartemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Alkhairaat, Kota Palu, Indonesia

^cProgram Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Kota Palu, Indonesia

¹s.atyrah.almahdy@gmail.com,; ²prof.alldhi@gmail.com, ³inggridalvionita@gmail.com, ⁴abdurrahmanhasymi@gmail.com,

⁵ratihpratiwisari24@gmail.com, ⁶amelia.rumi@gmail.com*

*amelia.rumi@gmail.com

Kata kunci:

Interaksi Obat;
Reaksi Obat yang
Merugikan;
Amlodipin;
Algoritma Naranjo

ABSTRAK

Interaksi obat dapat menyebabkan reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reactions*/ADR), terutama pada pasien hipertensi dengan komorbiditas yang menggunakan beberapa obat secara bersamaan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kejadian ADR yang dicurigai berkaitan dengan interaksi obat pada pasien yang menggunakan amlodipin serta menilai kausalitasnya menggunakan Algoritma Naranjo. Penelitian ini merupakan studi deskriptif dengan desain potong lintang dan pendekatan prospektif yang dilakukan pada pasien hipertensi di salah satu rumah sakit di Kota Palu selama Oktober–Desember 2023. Data dikumpulkan melalui wawancara pasien dan penelusuran rekam medis, kemudian dianalisis secara deskriptif dan dinilai menggunakan Algoritma Naranjo. Dari 50 pasien yang diteliti, ditemukan empat pasien (8%) yang mengalami ADR yang dicurigai berkaitan dengan penggunaan amlodipin bersama obat lain. Tiga dari 39 pasien yang menggunakan simvastatin (7,69%) mengalami keluhan berupa kelemahan dan nyeri otot, sedangkan satu dari delapan pasien yang menggunakan metformin (12,50%) mengalami hipoglikemia dengan kadar glukosa darah sewaktu sebesar 37 mg/dL. Hasil penilaian menggunakan Algoritma Naranjo menunjukkan skor +5 pada kasus yang berkaitan dengan simvastatin dan +6 pada kasus yang berkaitan dengan metformin, yang keduanya termasuk kategori *probable*. Temuan ini menunjukkan pentingnya pemantauan klinis dan evaluasi terapi pada pasien yang menggunakan amlodipin bersama obat lain. Namun, hubungan kausal antara interaksi obat dan manifestasi klinis yang ditemukan perlu ditafsirkan secara hati-hati.

Key word:

Drug Interactions;
Adverse Drug Reactions;
Amlodipine;
Naranjo algorithm

ABSTRACT

Drug interactions may cause adverse drug reactions (ADRs), particularly in patients with hypertension and comorbidities who receive multiple medications concomitantly. This study aimed to identify suspected ADRs associated with drug interactions in patients receiving amlodipine and to assess causality using the Naranjo Algorithm. This was a descriptive study with a cross-sectional design

and a prospective approach conducted among patients with hypertension at a hospital in Palu, Indonesia, from October to December 2023. Data were collected through patient interviews and medical record reviews, analyzed descriptively, and assessed using the Naranjo Algorithm. Among the 50 patients studied, four (8%) experienced suspected ADRs associated with the concomitant use of amlodipine and other medications. Three of the 39 patients receiving simvastatin (7.69%) reported muscle pain and weakness, whereas one of the eight patients receiving metformin (12.50%) experienced hypoglycemia, with a random blood glucose level of 37 mg/dL. The Naranjo Algorithm yielded a score of +5 for the cases involving simvastatin and +6 for the case involving metformin, both of which were classified as *probable*. These findings highlight the importance of clinical monitoring and medication review in patients receiving amlodipine concomitantly with other medications. However, the causal relationship between the drug interactions and the observed clinical manifestations should be interpreted cautiously.

Copyright and License

Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License that allows others to share the work with an acknowledgment



Pendahuluan

Masalah yang disebabkan oleh penggunaan obat dianggap sebagai masalah utama keselamatan pasien (Sutherland et al. 2019). Semua kondisi dalam manajemen terapi yang menyebabkan atau berpotensi menyebabkan tidak tercapainya hasil terapeutik yang optimal disebut sebagai DRP (Rikomah, 2018). Reaksi Obat yang Merugikan adalah kategori dari Masalah Terkait Obat (Darmayanti et al. 2021). ADRs sering menjadi hambatan dalam pelaksanaan layanan medis. WHO mendefinisikan ADR sebagai reaksi merugikan yang menimbulkan masalah nyata dalam praktik farmasi klinis. Beberapa faktor yang menentukan kejadian ESO termasuk faktor obat, faktor pasien, faktor administrasi obat, perusahaan farmasi, dan faktor regulasi (Rumi dan Safarudin, 2016).

Pasien dengan penyakit kardiovaskular rentan terhadap interaksi obat (Saraswati et al. 2022). Mengenai faktor risiko pasien, beberapa orang, seperti orang lanjut usia, pasien setelah operasi, pasien di unit perawatan intensif, dan pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, lebih rentan terhadap interaksi. Ketika berbagai obat digabungkan menjadi satu terapi, efek samping terjadi, terutama di lingkungan rumah sakit (Costa et al. 2022). Interaksi obat-obatan menghasilkan banyak efek samping obat yang dapat mengakibatkan cedera serius pada pasien dan bahkan kematian (Vilar et al. 2018). DDI didefinisikan sebagai situasi di mana satu obat mengubah fungsi atau efek dari obat lain, yang mengakibatkan perubahan respons pasien terhadap pengobatan (Korucu et al. 2018). DDI yang diamati pada pasien mungkin tidak terlihat secara klinis (potensi DDI) dan, jika terjadi, dapat menyebabkan efek samping, toksisitas, atau kehilangan terapi yang efektif (Morales-Ríos et al. 2018). Mekanisme interaksi obat dibagi menjadi dua mekanisme, yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik (Parellangi, 2018). Salah satu evaluasi terkait efek samping akibat interaksi obat dapat dilakukan dengan algoritma Naranjo. Algoritma Naranjo adalah salah satu metode evaluasi kausalitas sederhana yang paling banyak digunakan. Oleh karena itu, penilaian dapat membantu menilai profil risiko-manfaat suatu obat dan merupakan bagian penting dari evaluasi laporan reaksi merugikan untuk tujuan peringatan dini dan manajemen (Shukla et al. 2021).

Penggunaan obat antihipertensi memainkan peran penting dalam pengendalian tekanan darah. Hipertensi yang terkontrol dengan baik dapat mengurangi risiko serangan jantung, gagal jantung, stroke, penyakit ginjal kronis, dan kematian akibat semua penyebab (Hayes et al. 2022). Dari penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Undata Palu, Calcium Channel Blocker adalah obat tekanan darah yang umum diresepkan untuk pasien hipertensi di Rumah Sakit Undata Palu. CCB yang paling sering digunakan adalah amlodipin, yang diterima oleh 31 pasien (100%). Amlodipine termasuk dalam kelas dihidropiridin, yaitu obat antihipertensi yang dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskular (Rumi dan Fitriana, 2021). Berdasarkan hasil penelitian pada pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Koja, terdapat 65 (57%) DRP, potensi tinggi untuk interaksi obat (62,1%) ketika dikombinasikan dengan obat antihipertensi, pengobatan simptomatik, atau komorbiditas lain pada pasien, dan menjadi penyebab sebagian besar DRP. Amlodipine adalah antagonis kalsium yang paling sering diresepkan dalam penelitian ini (Kusumawardani et al. 2020).

Proses perubahan respons pasien terhadap terapi akibat interaksi obat-obatan adalah masalah utama yang dapat menghambat layanan farmasi dan keselamatan pasien, sehingga perlu dilakukan evaluasi salah satunya menggunakan instrumen Naranjo sebagai alat penilaian terapi. Studi ini dilakukan untuk menentukan prevalensi ADR dari interaksi obat-obatan dalam penggunaan amlodipine, skor probabilitas ADR dari DDI berdasarkan instrumen algoritma Naranjo yang terjadi di sebuah rumah sakit di Kota Palu, terutama pada pasien hipertensi yang menggunakan amlodipine.

Metode

Studi ini disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dengan Nomor: 8777/UN 28.1.30/KL/2023.

Desain Penelitian

Studi ini adalah studi potong lintang yang dilakukan dengan metode deskriptif dengan pendekatan prospektif yang bertujuan untuk menganalisis kejadian ADR dari interaksi obat-obatan dan penilaian kausalitas menggunakan instrumen Naranjo. Studi ini dilakukan pada pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi amlodipin di salah satu rumah sakit di Kota Palu.

Populasi

Populasi atau target dari penelitian ini, yaitu semua pasien rawat jalan pada bulan Oktober-Desember 2023 yang menderita hipertensi dan menggunakan amlodipin.

Sampel

Sampel dalam penelitian ini dipilih berdasarkan purposive sampling yang terdiri dari kriteria inklusi, yaitu a) semua pasien berusia ≥ 18 tahun; b) bersedia menjadi responden; c) menggunakan amlodipin selama ≥ 3 bulan; d) pasien yang menggunakan amlodipin dan berinteraksi dengan obat lain; e) data rekam medis yang jelas. kriteria pengecualian adalah wanita hamil dan menyusui.

Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini adalah dengan mengajukan surat permohonan izin penelitian ke rumah sakit, mengumpulkan data awal kemudian mengambil data sekunder dari rekam medis yang berisi data demografis, diagnosis, data laboratorium, tanda dan gejala pasien dalam rekam medis yang mengarah pada terjadinya interaksi obat amlodipin, anamnesis (riwayat pengobatan). Setelah pengumpulan data, pasien diwawancarai menggunakan kuesioner algoritma Naranjo. Kemudian analisis ADR yang muncul akibat interaksi obat-obatan menggunakan hasil perhitungan probabilitas dari algoritma Naranjo.

Analisis Data

Data hasil wawancara pasien dan penelusuran rekam medis dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel berdasarkan karakteristik pasien, meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dan durasi pengobatan. Selanjutnya, dilakukan identifikasi kejadian *adverse drug reactions* (ADR) yang dicurigai berkaitan dengan potensi interaksi obat serta perhitungan prevalensi ADR berdasarkan jumlah pasien yang mengalami ADR dibandingkan dengan jumlah pasien yang diteliti. Penilaian kausalitas kejadian ADR dilakukan menggunakan Algoritma Naranjo dengan menjumlahkan skor dari setiap pertanyaan sesuai dengan algoritma tersebut. Hasil penilaian dikelompokkan ke dalam empat kategori, yaitu *doubtful* (skor ≤ 0), *possible* (skor 1–4), *probable* (skor 5–8), dan *definite* (skor ≥ 9).

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik responden menunjukkan bahwa 24% adalah laki-laki dan 76% adalah perempuan. Usia pasien sebagian besar antara 40-60 tahun. Tingkat pendidikan pasien sebagian besar bukan sarjana 82%. Pekerjaan pasien dikategorikan sebagian besar bekerja 92%. Durasi pengobatan lebih dari 12 bulan pada sebagian besar pasien (**Tabel 1**). Variabel jenis kelamin yang paling banyak menggunakan amlodipin dan mengalami interaksi obat adalah perempuan. Berdasarkan karakteristik responden, dijelaskan bahwa kecenderungan hipertensi pada wanita menopause disebabkan oleh faktor hormonal (Khusna dan Murdiana, 2021). Pada wanita yang mengalami menopause, terjadi penurunan hormon estrogen yang menyebabkan penurunan kadar HDL. Penurunan kadar HDL adalah salah satu faktor risiko untuk hipertensi. Penurunan HDL dapat meningkatkan risiko aterosklerosis yang dapat merusak endotelium dan meningkatkan tekanan darah (Madania et al. 2022). Seiring bertambahnya usia, tekanan darah tinggi terjadi akibat perubahan struktural pada pembuluh darah

besar dengan penyempitan lumen dan pengerasan dinding pembuluh, yang menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik (Mahamudu et al. 2017). Hipertensi juga dapat disebabkan oleh tuntutan pekerjaan dan tuntutan kebutuhan hidup, yang mempengaruhi beban berpikir yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan tekanan darah (Sapwal et al. 2021). Tingkat pendidikan secara tidak langsung mempengaruhi tekanan darah karena pengaruh gaya hidup seseorang seperti kebiasaan merokok, kebiasaan konsumsi alkohol, asupan makanan, dan aktivitas fisik (Tumundo et al. 2021). Tingkat pendidikan mempengaruhi kemampuan dan pengetahuan seseorang untuk menerapkan gaya hidup sehat, terutama untuk mencegah hipertensi (Purnamasari dan Komariyah, 2020). Penanganan pasien hipertensi harus dilakukan melalui terapi seumur hidup termasuk terapi obat, pengaturan makanan, dan modifikasi gaya hidup (Made et al. 2020).

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Variabel	Kategori	Jumlah Pasien n=50	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	12	24%
	Perempuan	38	76%
	Total	50	100%
Umur	18-39 Tahun	1	2%
	40-60 Tahun	27	54%
	>60 Tahun	22	44%
	Total	50	100%
Pendidikan	Sarjana	7	14%
	Tidak Sarjana	41	82%
	Tidak Sekolah	2	4%
	Total	50	100%
Pekerjaan	Bekerja	46	92%
	Tidak Bekerja	4	8%
	Total	50	100%
Durasi Pengobatan	3-6 Bulan	4	8%
	9-12 Bulan	1	2%
	>12 Bulan	45	90%
	Total	50	100%

Karakteristik data klinis pasien yang menggunakan amlodipin menunjukkan bahwa diagnosis yang paling umum adalah hipertensi (**Tabel 2.**). Hipertensi adalah masalah kesehatan umum di masyarakat, yang prevalensinya terus meningkat, dan merupakan faktor risiko signifikan untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi lainnya (Rohmawati, 2020). Tekanan darah tinggi dapat distabilkan dengan gaya hidup sehat dan penggunaan obat penurun tekanan darah, termasuk amlodipin. Amlodipine menurunkan tekanan darah dengan merelaksasi otot polos arteri, menurunkan resistensi perifer total, dan menyebabkan penurunan tekanan darah (Ardhany et al. 2018).

Tabel 2. Karakteristik Data Klinik

Diagnosis	Jumlah Pasien (n=50)	Persentase (%)
DM Tipe 2+HT	4	8%
HT+Dispepsia	3	6%
DM Tipe 2+HT+Dispepsia	3	6%
CAD+HT	3	6%
CAD+DM Tipe 2+HT	2	4%
CAD+HT+Dispepsia	2	4%
HT+Dispepsia+Dislipidemia	2	4%
APS+HT	2	4%
APS+HT+Dislipidemia	2	4%
HT+Asma Bronchial+Dispepsia	1	2%
HT + DM Tipe 2 + Dispepsia	1	2%
HT+PPOK+OA Genu	1	2%
HT+Cholelithiasis	1	2%
HT+AKI+PPOK	1	2%
HT+Bronkopneumonia	1	2%
HT+Hemoroid+Dislipidemia	1	2%
HHD + Palpitasi + Cholelithiasis	1	2%
HHD+HT+Dislipidemia	1	2%
DM Tipe 2+HT+CKD stg V	1	2%
DM Tipe 2+HT+Dislipidemia	1	2%
DM Tipe 2+HT+ Anxiety+Gangguan aktifitas fungsional e.c Neuropathy	1	2%
DM Tipe 2+HT+Neuropati diabetic	1	2%
DM Tipe 2+HT+CHF+Pneumonia	1	2%
DM Tipe 2+HT+CKD stg II	1	2%
CAD+HT+Dislipidemia	1	2%
CAD+HT+DM Tipe 2	1	2%
CHF+CAD+HT	1	2%
CHF + CAD+HT+CKD Stg III	1	2%
CHF+CAD+HT+Dispepsia	1	2%
CKD On HD+HT	1	2%
Anxiety+HT	1	2%
Abses Pedis+HT	1	2%
LBP+HT	1	2%
Gangguan Aktifitas Fungsional (Hemiparese Sinistra)/Post stroke+HT	1	2%
Nephrocalcinosis bilateral+HT+Dispepsia	1	2%
Total	50	100%

Keterangan; HT : *Hypertension*
 DM : *Diabetes Mellitus*
 HHD : *Hypertensive Heart Disease*
 CAD : *Coronary Artery Disease*

CHF : *Congestive Heart Failure*
 CKD : *Chronic Kidney Disease*
 LBP : *Low Back Pain*
 APS : *Angina Pectoris*
 COPD : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
 OA : *Osteoarthritis*

Obat CCB yang paling banyak digunakan adalah amlodipin dengan total 50 obat (Tabel 3). Amlodipine adalah kelas CCB yang paling sering diresepkan karena sifat farmakodinamik dan farmakokinetiknya dengan waktu paruh yang panjang, bioavailabilitas yang tinggi, dan durasi aksi yang lama, serta memungkinkan dosis sekali sehari (Tuloli et al. 2022). Menurut Farmer et al. (2022), di antara semua penghambat saluran kalsium, amlodipin memiliki waktu paruh plasma terpanjang yaitu 30-50 jam.

Tabel 3. Profil Penggunaan Obat

Kelas Terapi	Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Obat	Persentase (%)
Kardiovaskuler	CCBs	Amlodipin	50	16.1%
	ARBs	Candesartan	26	8.4%
	Beta Blokers	Bisoprolol (Betaone)	3	1.0%
		Bisoprolol	13	4.2%
		Propanolol	1	0.3%
	ACEIs	Lisinopril	2	0.6%
	Diuretik	Furosemid	4	1.3%
		HCT	1	0.3%
		Spiroolakton	2	0.6%
	Statin	Atorvastatin	3	1.0%
		Simvastatin	39	12.5%
	Fibrat	Fenofibrat	3	1.0%
	Nitrat	Nitrogliserin (Nitrokaf)	4	1.3%
		ISDN	6	1.9%
		Alprazolam	5	1.6%
Antiansietas, Antikonvulsan		Benzodiazepin	Lorazepam (Merlopam)	1
	Diazepam (Valisanbe)		1	0.3%
	Analog GABA	Gabapentin	5	1.6%
		Sertraline (Sernade)	1	0.3%
Antidepresan	SSRIs	Fluoxetin (Kalxetin)	1	0.3%
Antiulkus	PPIs	Lansoprazole	22	7.1%
		Omeprazole	6	1.9%
	Antasida	Antasida Doen	4	1.3%
	Mukoprotektor	Sukralfat	3	1.0%
Antidiabetes	Insulin	Insulin Aspart (Novorapid)	4	1.3%
		Insulin Glargine (Ezelyn)	2	0.6%
		Insulin Detemir (Levemir)	1	0.3%
	Sulfonilurea	Glimepirid	10	3.2%
Antitiroid	Biguanid	Metformin	8	2.6%
	Tionamid	PTU	1	0.3%

XOIs	Hiperurisemia	Allopurinol	1	0.3%
Antibiotik	Cefalosporin	Cefadroxil	2	0.6%
		Cefixime	2	0.6%
Antiemetik	Antagonis dopamin	Domperidon	7	2.3%
Mukolitik	Mukolitik	Ambroxol	1	0.3%
Analgesik, Antipiretik	Analgesik non-opioid	Paracetamol	6	1.9%
		Na.Diklofenak	9	2.9%
Antiinflamasi	NSAIDs	Acetylsalicylic Acid (Miniaspi)	3	1.0%
		Meloxicam	5	1.6%
		Deksameton	1	0.3%
Antiplatelet	Kortikosteroid	Metilprednisolon	3	1.0%
	Thienopyridine	Klopidogrel (CPG)	17	5.5%
Vitamin	Multivitamin	Neurodex	3	1.0%
Anti Hemoroid	Herbal	Ardium	1	0.3%
		Arven	2	0.6%
Suplemen dan Vitamin	Suplemen dan Vitamin	Mecobalamin	4	1.3%
		Ketocid	1	0.3%
Saluran Kemih dan Prostat	Saluran Kemih dan Prostat	Tamsulosin		
		Hydrochloride (Harnal)	1	0.3%
Antiasma	Beta-2 agonis	Aminefron	4	1.3%
		Salbutamol	1	0.3%
Kolagoga dan Hepatik	Kolagoga dan Hepatik	Ursodeoxycholic Acid (Urdex)	2	0.6%
Antipsikotik	Antipsikotik	Haloperidol (Lodomer)	2	0.6%
Muskuloskeletal	Suplemen	Glucosamin	1	0.3%
Total			311	100%

Keterangan; CCBs : *Calcium Channel Blockers*

ARBs : *Angiotensin II Receptor Blockers*

ACEIs : *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*

PPIs : *Proton Pump Inhibitors*

XOIs : *Xanthine Oxidase Inhibitors*

CPG : *Clopidogrel*

HCT : *Hydrochlorothiazide*

PTU : *Propylthiouracil*

ISDN : *Isosorbide Dinitrate*

Interaksi obat-obat potensial dari amlodipine ditemukan yang paling umum dalam studi ini dengan interaksi antara amlodipine dan simvastatin sebesar 55,71%. Probabilitas interaksi obat-obatan antara amlodipine dan metformin ditentukan sebesar 11,43% dalam studi ini. NSAID juga berpotensi berinteraksi dengan amlodipin, yaitu amlodipin dan natrium diklofenak 11,43% serta amlodipin dan meloksikam 1,43% (**Tabel 4.**). Interaksi antara amlodipine dan simvastatin adalah interaksi farmakokinetik di mana amlodipine secara signifikan meningkatkan jumlah inhibitor HMG-CoA reduktase setelah pemberian simvastatin, yang dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi simvastatin dalam tubuh (Agustin dan Fitrianiingsih, 2020). Ko-administrasi metformin dengan

penghambat saluran kalsium seperti amlodipine dapat menurunkan efek metformin dan memiliki interaksi farmakodinamik sedang (Parisa et al. 2022). NSAID mengurangi efek amlodipin karena NSAID menghambat vasodilator natriuretik dan prostaglandin di ginjal dan/atau mengurangi sintesis prostaglandin di pembuluh darah atau endotelium, menyebabkan retensi garam dan vasokonstriksi vaskular (Mariam et al. 2022).

Tabel 4. Interaksi Obat Amlodipine yang Potensial

Interaksi Obat	Keparahan	Mekanisme	Efek dari Interaksi Obat	Total	Persentase (%)
Amlodipin-Simvastatin	<i>Major</i>	Farmakokinetik	Peningkatan Risiko Toksisitas Muskuloskeletal	39	54.93%
Amlodipin-Metformin	<i>Moderate</i>	Farmakodinamik	Hiperglikemia	8	11.27%
Amlodipin-Diclofenac sodium	<i>Moderate</i>	Farmakodinamik	NSAID menurunkan efek amlodipin dan dapat meningkatkan tekanan darah	9	12.68%
Amlodipin-Methyl prednisolone	<i>Moderate</i>	Farmakodinamik	Metilprednisolon dapat mengurangi efek obat antihipertensi dengan menyebabkan retensi natrium dan cairan	3	4.23%
Amlodipin-Dexamethasone	<i>Moderate</i>	Farmakokinetik	Menurunkan kadar amlodipin dalam darah sehingga efek antihipertensif berkurang.	1	1.41%
Amlodipin-Meloxicam	<i>Moderate</i>	Farmakodinamik	NSAID menurunkan efek amlodipin dan dapat meningkatkan tekanan darah	5	7.04%
Amlodipin-Omeprazole	<i>Unknown</i>	<i>unknown</i>	Penurunan tekanan darah yang lebih tinggi dari yang diharapkan	6	8.45%
Total				71	100 %

Keterangan: 1. *Major (severe or dangerous)*

2. *Moderate*

3. *Unknown*

Berdasarkan **Tabel 5.**, ditemukan empat pasien yang mengalami reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reactions*/ADR) yang dicurigai berkaitan dengan penggunaan amlodipin bersama obat lain, dengan proporsi keseluruhan sebesar 8% (4 dari 50 pasien).

Tabel 5. Insidensi ADRs dalam Interaksi Obat Amlodipin Berdasarkan Penilaian Kausalitas Naranjo

Interaksi Obat	Insidensi ADRs	Persentase (%)	Manifestasi Klinis	Skor Naranjo
Amlodipine-Simvastatin	3/39	7.69%	Kelemahan yang tidak dapat dijelaskan	+5 (<i>probable</i>)
			Nyeri otot punggung	+5 (<i>probable</i>)
			Nyeri otot yang ditandai dengan kram pada tangan dan kaki	+5 (<i>probable</i>)
Amlodipine-Metformin	1/8	12,50%	GDS Hipoglikemia (37 mg/dl)	+6 (<i>probable</i>)
Total	4/50	8,00%	Empat pasien dengan ADR yang dicurigai	

Keterangan: GDS: Glukosa Darah Sewaktu; ADR: *Adverse Drug Reactions*

Tiga pasien yang menggunakan amlodipin bersama simvastatin mengalami manifestasi klinis berupa kelemahan dan nyeri otot, termasuk nyeri otot punggung serta kram pada tangan dan kaki. Masing-masing kasus memperoleh skor Algoritma Naranjo +5 yang termasuk kategori *probable*. Temuan ini sejalan dengan potensi interaksi farmakokinetik antara amlodipin dan simvastatin. Amlodipin dapat menghambat metabolisme simvastatin melalui jalur enzim CYP3A4 sehingga meningkatkan paparan simvastatin dan risiko efek samping muskuloskeletal (Andayani et al., 2020). Namun, keluhan nyeri dan kelemahan otot pada penelitian ini belum dapat dipastikan disebabkan oleh interaksi tersebut karena diperlukan informasi klinis tambahan, termasuk pemeriksaan kreatin kinase dan evaluasi faktor lain yang dapat menyebabkan keluhan serupa. Pada penggunaan amlodipin bersama metformin, satu pasien mengalami hipoglikemia dengan kadar glukosa darah sewaktu sebesar 37 mg/dL, dengan skor Algoritma Naranjo +6 yang termasuk kategori *probable*. Meskipun skor tersebut menunjukkan kemungkinan hubungan kausal berdasarkan penilaian Algoritma Naranjo, hasilnya tidak secara langsung membuktikan bahwa interaksi kedua obat merupakan penyebab hipoglikemia. Penelitian Dewi et al. (2025) melaporkan bahwa kombinasi amlodipin dan metformin berpotensi berkaitan dengan penurunan efektivitas hipoglikemik metformin dan peningkatan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, mekanisme tersebut tidak secara langsung menjelaskan kejadian hipoglikemia pada pasien dalam penelitian ini. Penggunaan obat antidiabetes lain, asupan makanan, kondisi klinis, dan faktor lain yang memengaruhi kadar glukosa darah perlu dievaluasi sebelum mengaitkan kejadian tersebut dengan kombinasi amlodipin-metformin. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan pentingnya pemantauan klinis dan evaluasi terapi pada pasien yang menggunakan beberapa obat secara bersamaan. Namun, mengingat jumlah kasus ADR yang ditemukan terbatas dan desain penelitian bersifat deskriptif, temuan ini perlu ditafsirkan secara hati-hati dan tidak dapat

digunakan untuk memastikan hubungan kausal antara interaksi obat dan manifestasi klinis yang diamati.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian dilakukan di satu rumah sakit di Kota Palu dengan jumlah sampel sebanyak 50 pasien yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling*, sehingga hasil penelitian belum dapat digeneralisasikan ke populasi pasien yang lebih luas. Kedua, desain deskriptif potong lintang membatasi kemampuan penelitian untuk menentukan hubungan temporal dan kausal antara interaksi obat dan reaksi obat yang merugikan (ADR). Ketiga, identifikasi ADR didasarkan pada wawancara pasien, penelusuran rekam medis, dan penilaian kausalitas menggunakan Algoritma Naranjo. Oleh karena itu, kemungkinan adanya faktor perancu, seperti penggunaan obat lain, kondisi klinis pasien, dan komorbiditas, belum dapat sepenuhnya dikesampingkan. Selain itu, jumlah kasus ADR yang ditemukan relatif kecil, sehingga interpretasi hasil untuk masing-masing kombinasi obat perlu dilakukan secara hati-hati. Penelitian selanjutnya disarankan melibatkan beberapa fasilitas pelayanan kesehatan, jumlah sampel yang lebih besar, serta pemantauan klinis yang lebih terstruktur untuk memperkuat evaluasi hubungan antara interaksi obat dan kejadian ADR.

Kesimpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 50 pasien hipertensi yang menggunakan amlodipin di salah satu rumah sakit di Kota Palu, ditemukan empat pasien (8%) yang mengalami reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reactions*/ADR) yang dicurigai berkaitan dengan penggunaan amlodipin bersama obat lain. Tiga pasien yang menggunakan simvastatin mengalami keluhan berupa kelemahan dan nyeri otot, dengan skor Algoritma Naranjo +5 yang termasuk kategori *probable*. Sementara itu, satu pasien yang menggunakan metformin mengalami hipoglikemia dengan kadar glukosa darah sewaktu sebesar 37 mg/dL, dengan skor Naranjo +6 yang juga termasuk kategori *probable*. Proporsi ADR pada masing-masing kelompok pengguna simvastatin dan metformin masing-masing sebesar 7,69% (3 dari 39 pasien) dan 12,50% (1 dari 8 pasien). Hasil ini menunjukkan adanya ADR yang dicurigai berkaitan dengan penggunaan amlodipin bersama obat lain, tetapi hubungan kausal antara interaksi obat dan manifestasi klinis tersebut belum dapat dipastikan hanya berdasarkan desain penelitian dan penilaian Algoritma Naranjo.

Tenaga kesehatan, khususnya apoteker, disarankan untuk meningkatkan pemantauan terapi obat, meninjau kemungkinan interaksi obat, serta mengevaluasi keluhan klinis pada pasien yang menggunakan amlodipin bersama obat lain. Pada pasien dengan keluhan nyeri atau kelemahan otot maupun gejala hipoglikemia, diperlukan evaluasi klinis lebih lanjut untuk mengidentifikasi kemungkinan penyebab dan faktor lain yang berkontribusi. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan melibatkan beberapa fasilitas pelayanan kesehatan, disertai pemantauan klinis yang lebih terstruktur, untuk memperoleh bukti yang lebih kuat mengenai kejadian ADR dan faktor-faktor yang berkaitan dengan penggunaannya.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini didukung oleh Universitas Tadulako Sulawesi Tengah, Indonesia dan dukungan tersebut berada di bawah penelitian DIPA Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam tahun 2024.

Daftar Pustaka

- Agustin, O.A. dan Fitriyaningsih. 2020. 'Penilaian Interaksi Obat Berdasarkan Kategori Signifikansi Klinis dari Pola Resep Rawat Jalan di Apotek X Jambi', *Jurnal Elektronik E-SEHAD*, 1(1), hlm. 1-10. Tersedia di: <https://online-journal.unja.ac.id/e-sehad/article/view/10759>.
- Andayani, T. M., Rahmawati, F., Rokhman, M. R., Sampurno, Mayasari, G., Nurcahya, B. M., Arini, Y. D., Arfania, M., Mpila, D. A., Octasari, P. M., Ningrum, A. D., Irmayanti, dan Intiyani. 2020. Masalah terkait obat: Identifikasi, faktor risiko, dan pencegahan. Yogyakarta: UGM PRESS.
- Ardhany, S.D., Pandaran, W. dan Pratama, M.R.F. 2018. 'Profil Obat Antihipertensi di Rumah Sakit Mas Amsyar Kasongan Kabupaten Katingan', *Jurnal Farmasi Borneo*, 1(1), hlm. 47-50. Tersedia di: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3231771.
- Costa, J. P. da, Alves, G. A. de C., Guedes, É. da C., Fonseca, F. P. de B., Souto, R. Á. D. de M., Lopes, P. Q., and Golzio, A. M. F. de O. 2022. 'Analysis of potential drug interactions in medical clinic sector in a Hospital of João Pessoa - PB', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58. doi:10.1590/s2175-97902022e18943.
- Darmayanti EY, Puspitasari CE, dan Hasina R. Tanpa Judul Profil Masalah Terkait Obat (MTO) Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak dengan Diare Infektif di RSUD Provinsi NTB pada Tahun 2018: Profil Masalah Terkait Obat (MTO) Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak dengan Diare Infektif di Provinsi NTB. *Jurnal Ilmu dan Kesehatan 2021*; 3(3), hlm. 500-504. doi: 10.25026/jsk.v3i3.428.
- Dewi, R., Hadriyati, A., & Situngkir, E. N. (2025). Analisis Interaksi Obat Antidiabetik terhadap Clinical Outcome Pasien DM Tipe 2 di RS X Jambi. *Jurnal Akademika Baiturrahim Jambi*, 14(1), 80-92.
- Farmer, M.J.S., Contractor, A. and Allgaier, J. 2022. 'Amlodipine Overdose: Is High Dose Insulin Ready for Prime Time', *Hearts*, 4(1), pp. 1-11. doi:10.3390/hearts4010001.
- Hayati, B., Ariyani, H. dan Ruslinawati. 2020. 'Interaksi Obat Potensial dalam Meresepkan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Apotek X', *Jurnal Ilmu Farmasi Terkini*, 3(2), hlm. 249-255.
- Hayes, D. K., Jackson, S. L., Li, Y., Wozniak, G., Tsipas, S., Hong, Y., Thompson-Paul, A. M., Wall, H. K., Gillespie, C., Egan, B. M., Ritchey, M. D., and Loustalot, F. 2022. 'Blood Pressure Control Among Non-Hispanic Black Adults Is Lower Than Non-Hispanic White Adults Despite Similar Treatment With Antihypertensive Medication: NHANES 2013-2018', *American Journal of Hypertension*, 35(6), pp. 514-525. doi:10.1093/ajh/hpac011.
- Khusna N, Murdiana, H. 2021. 'Identifikasi Masalah Terkait Obat (MTO) Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Dharma Rini Temanggung', *Jurnal Farmasi dan Kesehatan Indonesia*, 1(2), hlm. 13-26.
- Korucu, F. C., Senyigit, E., Köstek, O., Demircan, N. C., Erdogan, B., Uzunoglu, S., and Cicin, I. 2018. 'A retrospective study on potential drug interactions: A single center experience', *Journal of Oncological Sciences*, 4(2), pp. 80-84. doi:10.1016/j.jons.2018.06.001.
- Kusumawardani, L., Andrajati, R. and Nusaibah, A. 2020. 'Drug-related problems in hypertensive patients: A cross-sectional study from Indonesia', *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 9(3), p. 140. doi:10.4103/jrpp.jrpp_20_16.
- Madania, Rasdianah, N., Dalu, C. M., dan Pakaya, M. 2022. 'Interaksi Obat Potensial pada Pasien Hipertensi dan Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Toto Kabila', *Al-Idarah*:

- Jurnal Manajemen dan Bisnis Islam*, 3(1), hlm. 59-60. Tersedia di: Pharmacoscript Volume 5 No. 1 Februari 2022%0AMadania et al./ Pharmacoscript, Volume 5, No, 1, Februari 2022, 56-61.
- Mariam, S., Salsabilila Y, A. dan Kurniasih, N. 2022. 'Evaluasi Kejadian Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Tanah Sareal', *Jurnal Pharmamedica*, 7(2), hlm. 157-164. doi:10.47219/ath.v7i2.189.
- Made, L., Roslandari, W., Illahi, R. K., dan Lawuningtyas, A. 2020. 'Hubungan Antara Dukungan Keluarga dan Tingkat Kepatuhan Pengobatan Pasien Hipertensi Rawat Jalan dalam Program Manajemen Penyakit Kronis', *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(2), hlm. 131-139.
- Morales-Ríos, O., Jasso-Gutiérrez, L., Reyes-López, A., Garduño-Espinosa, J., and Muñoz-Hernández, O. 2018. 'Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico.', *PLOS ONE*, 13(1), p. e0190882. doi:10.1371/journal.pone.0190882.
- Mahamudu, Y.S., Citraningtyas, G. dan Rotinsulu, H. 2017. 'Pasien Hipertensi Primer di Instalasi Rawat Jalan Rsud Luwuk Periode Januari - Maret 2016', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(3), hlm. 1-9.
- Parellangi, A. 2018. *Keperawatan Home Care: Aplikasi Praktik Berbasis Bukti*. Yogyakarta: Penerbit Andi.
- Parisa, N., Marylin, D.T., dan Theodorus. 2022. 'Evaluasi Rasionalitas dalam Meresepkan Metformin (Kelompok Biguanid) di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang', *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6(3), hlm. 1530–1535. doi:10.37275/bsm.v6i3.471.
- Purnamasari, Komariyah, I. 2020. ' Sikap Lansia terhadap Kejadian Hipertensi di Puskesmas Kutai, Kabupaten Tangerang', *Prosiding Simposium Nasional Multidisipliner Sinamu*, 2, hlm. 1-10.
- Rikomah, S.E. 2018. *Farmasi Klinik*. Yogyakarta: Deep Publish.
- Rohmawati, D.L. 2020. 'Pemberdayaan Masyarakat yang Peduli dengan Hipertensi sebagai Upaya untuk Menurunkan Tekanan Darah melalui Terapi Komplementer', *Jurnal Pengembangan Kesehatan Masyarakat*, 1(1), hlm. 62-67.
- Rumi, A. and Fitriana, A. 2021. 'The Evaluation of Fasting Plasma Glucose (FPG) Levels in Hypertensive Patients Using Calcium Channel Blocker (CCB) Drugs Class in Undata Regional Hospital', *Galenika Journal of Pharmacy (e-Journal)*, 7(2), pp. 166–180. doi:10.22487/j24428744.2021.v7.i2.15463.
- Rumi, A. dan Safarudin. 2016. *Belajar Mudah Farmasi Klinis*. Yogyakarta: Kanisius Publish.
- Sapwal, J.M., Taufandas, M. and Hermawati, N. 2021. 'The Relationship between Family Support and Hypertension Diet Adherence in the Elderly in Ladon Hamlet, Wanasaba Health Center Working Area', *Medika Hutama Journal*, 2(2), pp. 801-815. Available at: <http://www.jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/173>.
- Saraswati, M. D., Ardiana, S. M., Suprpti, B., Assegaf, M. Y., Suharjono, S., and Hamidah, K. F. 2022. 'Potential Drug-Drug Interactions in Ambulatory Patients with Hypertension: a Retrospective Study', *Indonesian Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(1), pp. 69-74. doi:10.20473/jfiki.v9i12022.69-74.
- Shukla, A., Jhaj, R., Misra, S., Ahmed, S., Nanda, M., and Chaudhary, D. 2021. 'Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug

- reactions. *Journal of Family Medicine and Primary Care, Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(9), p. 3303. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_831_21.
- Sutherland, A., Phipps, D. L., Tomlin, S., and Ashcroft, D. M. 2019. 'Mapping the prevalence and nature of drug-related problems among hospitalized children in the United Kingdom: A systematic review', *BMC Pediatrics*, 19(1), pp. 1–14. doi:10.1186/s12887-019-1875-y.
- Tuloli, T. S., Djuwarno, E. N., Hiola, F., Ramadhani, F. N., dan Mudjidu, D. H. 2022. 'Studi tentang Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi pada Kasus Rawat Jalan.', *Jurnal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(3). doi:10.37311/jsscr.v4i3.16018.
- Tumundo, D.G., Wiyono, W.I. dan Jayanti, M. 2021. 'Tingkat Kepatuhan Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Kema, Kabupaten Minahasa Utara', *Pharmacon*, 10(4), hlm. 1121-1128. Tersedia di: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/37409>.
- Vilar, S., Friedman, C. and Hripcsak, G. 2018. 'Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature, and social media', *Briefings in Bioinformatics*, 19(5), pp. 863–877. doi:10.1093/bib/bbx010.