

Analisis Kausalitas Efek Samping Obat (ESO) pada pasien Rawat Inap Bangsal Penyakit Dalam RS Akademik UGM Yogyakarta

Causality Analysis of Adverse Drug Reaction (ADR) Inpatients in the Internal Medicine Ward of UGM Yogyakarta Academic Hospital

Cindy Marseli¹, Zullies Ikawati^{2*}, Nanang Munif Yasin²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Zullies Ikawati | Email: zulliesikawati@ugm.ac.id

Submitted: 13-05-2024

Revised: 27-05-2024

Accepted: 27-05-2024

ABSTRAK

Efek Samping Obat (ESO) merupakan salah satu bagian dari Drug Related Problems (DRPs) yang menjadi masalah penting di kesehatan masyarakat. ESO menjadi salah satu penyebab utama rawat inap dan penyebab morbiditas kelima di negara-negara maju. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah kejadian ESO dan tingkat keparahan ESO pada pasien rawat inap di Bangsal Penyakit Dalam. Penelitian ini menggunakan studi observational dengan metode cross sectional. Pengambilan data secara prospektif selama periode Desember 2023 hingga Januari 2024. ESO dinilai kausalitasnya menggunakan algoritma Naranjo. Penelitian ini melibatkan 108 pasien rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi. Angka kejadian ESO pada penelitian ini sebesar 41 pasien (38,0%) dengan 46 kejadian. Manifestasi ESO paling sering terjadi yaitu respons hipersensitivitas (23,91%), diikuti oleh kejadian hipoglikemia (13,04%) dan hipotensi (13,04%). Kulit dan jaringan subkutan merupakan organ yang paling sering terkena dampak ESO (30,43%), sementara antibiotik sistemik merupakan jenis obat yang paling sering menyebabkan ESO (17,39%). Penilaian kausalitas menggunakan algoritma Naranjo menunjukkan bahwa 78,26% kasus probable dan 21,74% kasus possible dengan tingkat keparahan mild (47,83%) dan moderate (52,17%). Pemantauan kejadian ESO sebagai informasi bagi praktisi kesehatan untuk mewaspadai potensi ESO, meningkatkan pelaporan ESO, dan memantau terapi pasien secara lebih komprehensif.

Kata kunci: ESO; jumlah obat; pasien rawat inap; algoritma naranjo

ABSTRACT

Adverse Drug Reactions (ADRs) are a major component of Drug Related Problems (DRPs) and represent a significant public health concern being a leading cause of hospitalization and the fifth leading contributor to morbidity in developed nations. This study aims to determine the incidence rate of ADRs and the severity of ADR among hospitalized patients in the Internal Medicine Ward. This research uses an observational study with a cross-sectional method. Prospective data collection during the period December 2023 to January 2024. ESO assessed causality using the Naranjo algorithm. This study involved 108 inpatients who belong to the inclusion criteria. The incidence of ADR in this study was 41 patients (38%) with 46 events. The most frequent manifestation of ADR was a hypersensitivity response (23,91%), followed by hypoglycemia (13,04%) and hypotension (13,04%). Skin and subcutaneous tissue are the organs most frequently affected by ADR (30,43%), while systemic antibiotics are the type of drug that most often causes ADR (17,39%). The Naranjo algorithm was used to assess the causality of ADRs, and the results revealed that 78,26% of probable cases and 21,74% of possible cases were mild (47,83%) and moderate (52,17%) in severity. Monitoring ADR events provides information for health practitioners to be aware of the potential for ADR, improve ADR reporting, and monitor patient therapy more comprehensively.

Keywords: ADR; medication; inpatients; Naranjo algorithm

PENDAHULUAN

Efek Samping Obat (ESO) adalah semua respons terhadap obat yang merugikan dan tidak diinginkan. ESO dapat terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis (BPOM, 2020). Dalam melakukan pelayanan kefarmasian sering kali dijumpai permasalahan terkait pengobatan atau disebut dengan istilah Drugs Related Problems (DRPs). ESO merupakan salah satu bagian dari DRPs yang menjadi beban besar pada sistem penyampaian layanan kesehatan (Angamo et al., 2016), dan merupakan penyebab utama rawat inap serta penyebab morbiditas kelima di negara-negara maju (Iftikhar et al., 2018). Selain itu, ESO menyebabkan biaya perawatan klinis meningkat (Ersulo et al., 2022).

Secara global, prevalensi ESO menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat utama yang dilaporkan diberbagai studi. Studi meta analisis yang dilakukan oleh Insani dkk. (2021) menyebutkan prevalensi kejadian efek samping obat di layanan primer Indonesia sebesar 8,32% dari 1.568.164 orang. The national competent authorities (NCAs) negara-negara Eropa melaporkan Adverse Drug Reactions (ADRs) yang dilaporkan oleh pasien umumnya meningkat. Secara spesifik, ADRs mencapai 38,8% di Slovakia, 36% di Irlandia, dan Estonia 36% (Jankauskiene & Kubiliene, 2021). Studi dari Uganda Afrika tercatat 25% (Kiguba et al., 2017) dan studi dari Eutophia tercatat 36,4% ESO (Sahilu et al., 2020).

Dalam pelaporan farmakovigilans, ESO termasuk kejadian yang perlu dilaporkan. Pemastian ESO dari suatu Kejadian Tidak Dikehendaki (KTD) diperlukan penilaian kausalitas, untuk menetapkan hubungan sebab akibat antara pengobatan yang diterima pasien dengan kejadian ESO (Iftikhar et al., 2018). Algoritma Naranjo digunakan sebagai alat penilaian karena lebih sistematis dan terstruktur sehingga memudahkan peneliti untuk mengidentifikasi dan menganalisis hubungan sebab akibat dari kemungkinan ESO (Muthaharah et al., 2017).

Monitoring ESO merupakan suatu proses yang sedang berlangsung untuk membantu dalam mengembangkan database yang sudah ada. Selain itu, monitoring ESO dapat sebagai informasi bagi praktisi kesehatan untuk mewaspadai potensi ESO, meningkatkan laporan ESO, dan memantau terapi pasien secara lebih komprehensif (Patil et al., 2021), sehingga membantu memastikan pasien dalam mendapatkan obat yang aman dan berkhasiat (BPOM, 2019). Farmasi klinik memiliki peran yang fundamental untuk mengidentifikasi dan menganalisis ESO, memecahkan masalah dan mencegah ESO potensial. Farmasi klinik juga bertanggungjawab dalam pengembangan program deteksi, pemantauan, dan pelaporan ESO. Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui profil kejadian ESO dan tingkat keparahannya selama pasien rawat inap di Bangsal penyakit Dalam.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observational analitik dengan metode cross sectional study. Pengambilan data secara prospektif untuk mengamati kejadian ESO dengan mengumpulkan data pasien yang dirawat inap di 4 bangsal dewasa yaitu Bima, Sadewa, Yudistira, dan Gatot Kaca RS Akademik UGM Yogyakarta. Pengambilan data dilakukan dengan wawancara pasien dan atau keluarganya yang bersedia menjadi responden serta dengan penelusuran rekam medik pasien selama periode Desember 2023-Januari 2024.

Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*. Populasi penelitian ini adalah pasien rawat inap di Bangsal Penyakit Dalam RS Akademik UGM pada bulan Desember 2023 hingga Januari 2024 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel yang mengikuti penelitian sebanyak 108 orang. Kriteria inklusi diantaranya pasien ≥ 18 tahun dan lama rawat inap > 24 jam. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang tidak bersedia menjadi responden penelitian, pasien meninggal selama perawatan, dan pasien dengan *length of stay* (LOS) > 30 hari.

Pengamatan ESO dilakukan dengan wawancara pasien dan/atau keluarga pasien serta melalui penelusuran rekam medik elektronik dengan melihat instruksi dokter terkait penghentian obat, penurunan dosis, dan penambahan agen anti dotum. Selanjutnya keluhan yang diduga ESO dilakukan analisis kausalitas menggunakan algoritma Naranjo. ESO dikategorikan jika skor Naranjo ≥ 5 (*probable-certain*), sedangkan bukan ESO jika skor naranjo 0-4 (*douptful-possible*).

Kelayakan Etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komisi Etik FKMKM (Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan) Universitas Gadjah Mada di Yogyakarta, Indonesia dengan No. KE/FK/1033/EC/2023.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan jumlah penggunaan obat dapat terlihat pada Tabel I. Berdasarkan hasil skrining kriteria inklusi diperoleh 108 responden. Subjek penelitian didominasi oleh perempuan (59,30%), usia 18-60 tahun (53,70%), memiliki penyakit penyerta ringan dengan skor Charlson Comorbidity Index (CCI) 1-2 (38,00%), dan mengkonsumsi obat dengan rentang 9-15 obat (47,22%).

Pada penelitian ini, usia pasien yang mengalami kejadian ESO rata-rata diatas umur 40 tahun. Hanya 9 orang yang memiliki ESO dengan umur dibawah 40 tahun. Usia lebih dari 40 tahun dapat dikaitkan dengan peningkatan jumlah penyakit dan peningkatan penggunaan obat-obatan sehingga meningkatkan jumlah ESO. Penjelasan lain dapat disebabkan oleh rendahnya kadar air dalam tubuh dan lebih besarnya lemak tubuh pada orang lanjut usia dibandingkan orang yang lebih muda sehingga meningkatkan konsentrasi obat (Mudigubba et al., 2018). Berdasarkan penelitian yang serupa, dilaporkan bahwa usia rata-rata pasien yang mengalami efek samping obat adalah 30 tahun, dengan rentang usia antara 24 hingga 42 tahun (Kiguba et al., 2017).

Jumlah pasien perempuan lebih tinggi daripada pasien laki-laki sebesar 59,3%. Selain itu, terdapat kecenderungan bahwa pasien perempuan lebih sering mengalami efek samping dibandingkan pasien laki-laki. Hasil ini selaras dengan penelitian Doherty dkk. (2023) dengan besar subjek diantaranya 54,39% berjenis kelamin perempuan dilaporkan memiliki risiko untuk mengalami kejadian ESO sebesar 1,83 (95% CI 1,17-2,85). Perbedaan terkait jenis kelamin relevan dengan farmakokinetik dan farmakodinamik obat meliputi perbedaan fisiologi, ekspresi genetik, proses imunologi, serta jenis dan fungsi berbagai hormon (Soldin & Mattison, 2009). Studi farmakokinetik yang dilakukan oleh (Zucker & Prendergast, 2020) menyebutkan bahwa dari 86 obat yang disetujui FDA dievaluasi, terdapat 76 obat mempunyai nilai farmakokinetik lebih tinggi pada perempuan. Sebesar 96% obat dengan farmakokinetik lebih tinggi pada perempuan juga dikaitkan dengan peningkatan insiden ESO pada perempuan. Setiap peningkatan jumlah obat yang diterima pasien dapat meningkatkan kejadian ESO sebesar 10%. Risiko ESO lebih tinggi pada pasien yang menerima lebih banyak obat, karena setiap obat kemungkinan berpotensi interaksi sehingga menimbulkan ESO (Ribeiro et al., 2018).

Penyakit penyerta pada penelitian ini dikaji menggunakan Charlson Comorbidity Index (CCI) yang telah divalidasi dalam banyak kondisi. Sebagian besar penyakit penyerta pada penelitian ini yaitu pasien diabetes komplikasi dan gangguan ginjal. Pasien dengan penyakit penyerta memiliki risiko 19 kali lebih tinggi terhadap ESO dibandingkan pasien tanpa penyakit penyerta (Mudigubba dkk., 2018). Telah dilaporkan bahwa diabetes dapat mempengaruhi farmakokinetik berbagai obat dengan mempengaruhi (i) absorpsi, karena perubahan aliran darah adiposa subkutan, aliran darah otot dan pengosongan lambung; (ii) distribusi, karena glikasi albumin non-enzimatik atau perpindahan asam lemak bebas plasma; (iii) metabolisme, akibat regulasi enzim yang terlibat dalam biotransformasi obat; dan (iv) ekskresi karena nefropati. (Dostalek dkk., 2012; Gwilt dkk., 1991). Pasien dengan gangguan ginjal terdapat perubahan farmakokinetik obat yaitu peningkatan laju absorpsi, penurunan metabolisme oleh beberapa enzim CYP, dan penurunan laju ekskresi obat (Roberts dkk., 2018; Alomar, 2014). Akibat perubahan farmakokinetik yang terjadi pada pasien diabetes dan gangguan ginjal dapat mempengaruhi efek terapi obat dalam tubuh termasuk efek samping obat.

Gambaran Efek samping Obat (ESO)

Kejadian ESO pada penelitian ini diperoleh melalui hasil wawancara pasien dan/atau keluarga pasien terkait keluhan yang dirasakan pasien setelah mendapatkan obat. Data penunjang lainnya seperti, hasil pemeriksaan laboratorium dan pengobatan yang diterima pasien setiap hari dapat dilihat melalui rekam medik elektronik pasien. Analisis kausalitas kejadian ESO menggunakan

Tabel I. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kategori pasien	Jumlah (N=108)	Persentase (%)
Usia pasien	18-60 tahun	58	53,7%
	>60 tahun	50	46,3%
Jenis kelamin	Laki-laki	44	40,7%
	Perempuan	64	59,3%
Penyakit penyerta (skor CCI)	0	31	28,7%
	1-2	41	38,0%
	3-4	24	22,2%
	≥5	12	11,1%
Jumlah obat	2-4 obat	11	10,19%
	5-8 obat	32	29,63%
	9-15 obat	51	47,22%
	16-20 obat	10	9,26%
	>20 obat	4	3,70%

algoritma Naranjo dengan nilai 0 dikategorikan *Doubtful*, 1-4 dikategorikan *Possible*, 5-8 dikategorikan *Probable*, dan ≥9 dikategorikan *Definite*. Data frekuensi kejadian ESO dapat terlihat pada Tabel II.

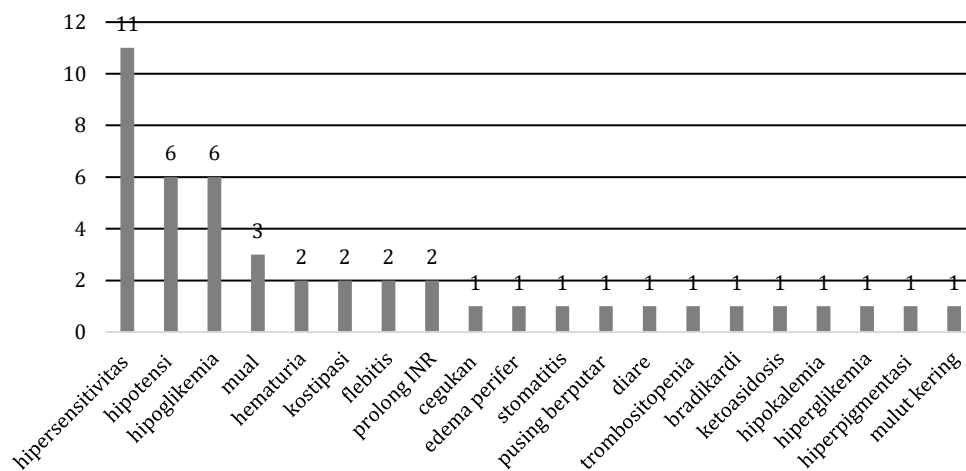
Penilaian kausalitas dilakukan untuk menilai dugaan ESO menggunakan algoritma Naranjo yang menunjukkan bahwa 78,26% merupakan kasus *probable*, diikuti oleh 21,74% kasus *possible*. Hal ini sejalan dengan penelitian (Mudigubba et al., 2018) yang melaporkan hasil penilaian kausalitas sebesar 60,2% kasus merupakan kasus *probable* dan 32,7% kasus *possible*.

ESO yang ditemukan dilakukan penilaian keparahan menggunakan *Hartwig's Severity Assessment Scale*. Tingkat keparahan ESO yang ditemukan pada penelitian ini tergolong kategori *mild* sebanyak 22 kasus (47,83%) dan kategori *moderate* sebanyak 24 kasus (52,17%). Kategori *mild* yaitu ESO yang muncul tidak memerlukan perubahan terapi, penghentian obat atau penghentian sementara sehingga tidak terdapat perpanjangan LOS. Sedangkan kategori *moderate* yaitu ESO yang muncul memerlukan penghentian obat atau penghentian sementara, perubahan terapi, memerlukan terapi tambahan atau antidotum, dan terdapat perpanjangan LOS atau admisi selanjutnya akibat ESO. Pada penelitian ini tidak ditemukan ESO yang dianggap serius dan mematikan. Jenis ESO yang dialami berdasarkan tingkat keparahannya disajikan pada Tabel.III.

Manifestasi efek samping yang paling sering terjadi yaitu reaksi hipersensitifitas sebesar 11 kasus (23,94%) dengan antimikroba sistemik yang paling sering menyebabkan ESO sebesar 8 kasus (17,39%) seperti terlihat pada Gambar 1.

Sistem organ yang terpengaruh oleh efek samping obat dapat bervariasi tergantung pada sifat kimia obat dan bagaimana obat tersebut berinteraksi dengan tubuh. ESO yang ditemukan pada penelitian ini paling banyak mempengaruhi sistem organ kulit dan jaringan subkutan sebesar 14 kasus (30,43%) seperti terlihat pada Tabel IV.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Patil dkk. (2021) di Nalgonda, dilaporkan bahwa kelas obat yang paling umum terlibat dalam kejadian ESO adalah antimikroba dan jenis ESO yang paling sering terjadi yaitu pada masalah dermatologis. Penelitian lain yang serupa juga menyebutkan bahwa ESO yang paling umum terjadi adalah reaksi kulit dan jaringan subkutan (33,3%), sedangkan antimikroba sistemik merupakan golongan obat yang menghasilkan ESO paling banyak (Karaismailoglu et al., 2019). Pada penelitian meta analisis, prevalensi sensitivitas antibiotik yang dilaporkan yaitu 9,89% (n = 1624). Reaksi merugikan terhadap penisilin (42%) dan sulfonamid (25%) merupakan dua laporan teratas sebesar 11,88% (n = 193) kemudian diikuti dengan golongan fluoroquinolones (4.3%) (Jourdan et al., 2020). Hipersensitivitas dimediasi oleh IgE dan disebut reaksi tipe I. Senyawa aktif obat berupa molekul yang sangat kecil dapat menginduksi respon imun dengan kompleks obat-protein menjadi imunogenik. Reaksi ini biasanya terjadi dalam waktu yang relative cepat dengan manifestasi seperti urtikaria, bronkokonstriksi, angioedema, dan anafilaksis. Sensitisasi memerlukan stimulasi primer sel T dan selanjutnya perluasan limfosit T spesifik. Jika reaksinya memerlukan



Gambar 1. Frekuensi Manifestasi ESO

Tabel II. Frekuensi ESO pada subjek penelitian selama rawat inap

Frekuensi kejadian ESO perpasien	Jumlah pasien	Persentase	Total kejadian ESO
0 kejadian	67	62,04%	46 kejadian ESO
1 kejadian	36	33,33%	
2 kejadian	5	4,63%	
Total	108	100	

Tabel III. Keparahan ESO berdasarkan *Hartwig's Severity Assessment Scale*

Tingkat Keparahan	Jumlah (%)	Manifestasi ESO
<i>Mild</i>	22 (47,83%)	Edema perifer (1), flebitis (2), hematuria (2), hiperglikemia (1), hipoglikemia (1), hipokalemia (1), hipotensi (2), hipersensitivitas (4), ketoasidosis (1), konstipasi (2), Mulut kering (1), prolong INR (2), pusing berputar (1), dan trombositopenia (1).
<i>Moderate</i>	24 (52,17%)	Bradikardi (1), cegukan (1), diare (1), hiperpigmentasi (1), hipoglikemia (5), hipotensi (4), hipersensitivitas (7), mual (3), dan stomatitis (1).

waktu lebih lama untuk muncul, maka diperkirakan bahwa alergi tersebut merupakan alergi obat yang tidak dimediasi IgE (Demoly et al., 2014).

Pada penelitian ini, insulin menjadi salah satu obat yang paling banyak menyebabkan hipoglikemia. Hipoglikemia didefinisikan jika kadar gula darah <70 mg/dL (Perkeni, 2021). Penyebab paling sering yaitu karena iatrogenic. Faktor-faktor yang mempengaruhi seperti melewati waktu makan, pengobatan insulin yang salah, atau dosis insulin yang tidak tepat (Maynard et al., 2008). Selain itu, hipoglikemia iatrogenik diketahui terjadi setelah terapi insulin untuk hiperkalemia dan hiperglikemia tanpa komplikasi (Chittineni et al., 2019). Hipoglikemia lazim terjadi pada pasien yang menggunakan insulin dengan gejala seperti detak jantung lebih cepat, gemetar, berkeringat, gugup atau cemas, dan kelelahan. Prevalensi hipoglikemia dilaporkan dengan episode ringan hingga sedang sebesar 50% dan episode parah prevalensinya adalah 21%. Hipoglikemia pada penggunaan antidiabetes oral termasuk sulfonilurea memiliki prevalensi ringan hingga sedang sebesar 30% dan prevalensi hipoglikemia parah sebesar 5% (Edridge et al., 2015).

Obat kardiovaskuler menjadi salah satu jenis obat yang paling banyak menyebabkan kejadian ESO pada penelitian ini yaitu clonidine, captopril, ramipril, candesartan, dan furosemide. Hipotensi didefinisikan jika tekanan darah $<90/60$ mmHg atau MAP <65 mmHg (PERKI, 2020). Pada penelitian

Tabel IV. Sistem Organ yang Terpengaruh dengan ESO

Organ yang terpengaruh ESO	Frekuensi N (%)	ESO
Kulit dan jaringan subcutan	14 (30,43%)	Flebitis (2), Hipersensitivitas (11), Hiperpigmentasi (1)
Sistem gastrointestinal	9 (19,56%)	Cegukan (1), Diare (1), Mual (3), Mulut kering (1), Konstipasi (2), Stomatitis (1)
Gangguan metabolisme dan nutrisi	8 (17,39%)	Hipoglikemia (6), Hiperglikemia (1), Ketoasidosis (1)
Sistem kardiovaskular	7 (15,21%)	Bradikardi (1), Hipotensi (6)
Gangguan trombosit, perdarahan, dan pembekuan	5 (10,86%)	Hematuria (2), prolong INR (2), Trombositopenia (1)
Gangguan umum	2 (4,34%)	Edema perifer (1), Hipokalemia (1)
Gangguan penglihatan	1 (2,17%)	Pandangan kabur (1)

División-Garrote dkk. (2020), dilaporkan pasien yang menggunakan obat antihipertensi mengalami hipotensi sebesar 13,1% dengan prevalensi hipotensi lebih tinggi pada pasien usia lanjut (25,7%) dan pada pasien penyakit jantung koroner (22,6%). Sejalan dengan penelitian ini yaitu dari 6 kejadian hipotensi, 5 diantaranya adalah pasien lanjut usia. Penggunaan obat antihipertensi meningkat seiring bertambahnya usia, sehingga hipotensi karena penggunaan obat antihipertensi telah diindikasikan sebagai faktor risiko potensial terhadap morbiditas dan mortalitas pada orang dewasa yang lebih tua (Bahat et al., 2022). Tekanan darah dimodulasi melalui 2 mekanisme utama yaitu curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer total. Oleh karena itu, penyakit patologi apa pun yang memengaruhi satu atau lebih parameter ini akan menyebabkan hipotensi (Sharma et al., 2024).

Dalam praktik klinis sehari-hari, banyak reaksi atau keluhan yang mengarah kepada kejadian ESO yang terlihat pada pasien rawat inap, namun intensitasnya ringan dan bisa keliru diinterpretasikan sebagai gejala penyakit utama atau bahkan dampak dari kurangnya efektivitas obat. Oleh karena itu, reaksi ini sering kali tidak terdeteksi atau dilaporkan, sehingga prevalensinya sering diabaikan. Salah satu alasan utama kurangnya pelaporan dalam laporan spontan adalah karena pasien dan profesional kesehatan sering tidak merasa perlu untuk mencatat ESO yang sudah dikenal atau umum terjadi.

KESIMPULAN

Angka kejadian ESO yang ditemukan pada pasien rawat inap Bangsal Penyakit Dalam yaitu sebesar 41 pasien (38,00%) dengan 46 kejadian. Hasil penilaian kausalitas menggunakan algoritma Naranjo yang menunjukkan bahwa 78,26% merupakan kasus probable, diikuti oleh 21,74% kasus possible dengan tingkat keparahan kategori *mild* (47,83%) dan kategori *moderate* (52,17%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, seluruh tenaga medis Bangsal Penyakit Dalam RS Akademik UGM Yogyakarta, seluruh responden penelitian, serta seluruh pihak yang telah membantu jalannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alomar, M. J. (2014). Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.02.003>
- Angamo, M. T., Chalmers, L., Curtain, C. M., & Bereznicki, L. R. E. (2016). Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Safety*, 39(9), 847–857. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>

- Bahat, G., İlhan, B., Tufan, A., Kılıç, C., Karan, M. A., & Petrovic, M. (2022). Hypotension Under Antihypertensive Treatment and Incident Hospitalizations of Nursing Home Residents. *Drugs & Aging*, 39(6), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00951-0>
- BPOM. (2019). *Farmakovigilans (Keamanan Obat) Panduan Deteksi dan Pelaporan Efek Samping Obat Untuk Tenaga Kesehatan*. Deputy Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor Dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat Dan Makanan.
- BPOM. (2020). *Modul Farmakovigilans Bagi Tenaga Profesional Kesehatan "Proyek Ensuring Drug and Food Safety."* Japan International Cooperation Agency.
- Chittineni, C., Driver, B. E., Halverson, M., Cole, J. B., Prekker, M. E., Pandey, V., Lai, T., Harrington, J., Zhao, S., & Klein, L. R. (2019). Incidence and Causes of Iatrogenic Hypoglycemia in the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(5), 833. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.7.42996>
- Contreras-Salinas, H., Baiza-Durán, L. M., Bautista-Castro, M. A., Alonso-Rodríguez, D. R., & Rodríguez-Herrera, L. Y. (2022). Underreporting and Triggering Factors for Reporting ADRs of Two Ophthalmic Drugs: A Comparison between Spontaneous Reports and Active Pharmacovigilance Databases. *Healthcare*, 10(11), 2182. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112182>
- Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, A. M., Greenberger, P. A., Khan, D. A., Lang, D. M., Park, H.-S., Pichler, W., Sanchez-Borges, M., Shiohara, T., & Thong, B. Y.-H. (2014). International Consensus on Drug allergy. *Allergy*, 69(4), 420–437. <https://doi.org/10.1111/all.12350>
- Divisón-Garrote, J. A., Prieto-Díaz, M. Á., Alonso-Moreno, F. J., Velilla-Zancada, S. M., Escobar-Cervantes, C., Llisterri-Caro, J. L., Cinza-Sanjurjo, S., Rodríguez-Roca, G. C., Polo-García, J., & Pallarés-Carratalá, V. (2020). Prevalence of hypotension in hypertensive treated patients within the Primary Care setting. The PRESCAP 2010 study. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 46(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.07.003>
- Doherty, A. S., Boland, F., Moriarty, F., Fahey, T., & Wallace, E. (2023). Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: A 6-year prospective cohort study. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 73(728), e211–e219. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0181>
- Dostalek, M., Akhlaghi, F., & Puzanovova, M. (2012). Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(8), 481–499. <https://doi.org/10.2165/11631900-000000000-00000>
- Edridge, C. L., Dunkley, A. J., Bodicoat, D. H., Rose, T. C., Gray, L. J., Davies, M. J., & Khunti, K. (2015). Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-analysis of Population Studies. *PLOS ONE*, 10(6), e0126427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126427>
- Ersulo, T. A., Yizengaw, M. A., & Tesfaye, B. T. (2022). Incidence of adverse drug events in patients hospitalized in the medical wards of a teaching referral hospital in Ethiopia: A prospective observational study. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 23, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00570-w>
- Gwilt, P. R., Nahhas, R. R., & Tracewell, W. G. (1991). The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clinical Pharmacokinetics*, 20(6), 477–490. <https://doi.org/10.2165/00003088-199120060-00004>
- Iftikhar, S., Sarwar, M. R., Saqib, A., & Sarfraz, M. (2018). Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PloS One*, 13(6), e0199456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199456>
- Insani, W. N., Whittlesea, C., Alwafi, H., Man, K. K. C., Chapman, S., & Wei, L. (2021). Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(5), e0252161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252161>
- Jankauskiene, A., & Kubiliene, L. (2021). Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in 12 European Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1507. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041507>

- Jourdan, A., Sangha, B., Kim, E., Nawaz, S., Malik, V., Vij, R., & Sekhsaria, S. (2020). Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: Management and implications in clinical practice. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 16, 6. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0402-x>
- Karaismailoglu, B., Saltoglu, N., Balkan, I. I., Mete, B., Tabak, F., & Ozturk, R. (2019). A prospective pharmacovigilance study in the infectious diseases unit of a tertiary care hospital. *Journal of Infection in Developing Countries*, 13(7), 649–655. <https://doi.org/10.3855/jidc.11503>
- Kiguba, R., Karamagi, C., & Bird, S. M. (2017). Incidence, risk factors and risk prediction of hospital-acquired suspected adverse drug reactions: A prospective cohort of Ugandan inpatients. *BMJ Open*, 7(1), e010568. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010568>
- Maynard, G. A., Huynh, M. P., & Renvall, M. (2008). Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Diabetes Spectrum*, 21(4), 241–247. <https://doi.org/10.2337/diaspect.21.4.241>
- Mudigubba, M., Rajashekarachari, Y., & Dahiya, S. (2018). Evaluation of Predisposing Factors Associated with Suspected Adverse Drug Reactions of Hospitalized Patients. *Journal of Young Pharmacists*, 10(2), 202–207. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.45>
- Muthaharah, M., Perwitasari, D. A., & Kertia, N. (2017). Studi pharmacovigilance obat di puskesmas X Yogyakarta. *Pharmaciana*, 7(1), 17. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v7i1.4227>
- Patil, S., Gade, R., B, R., Y, V., & V, Y. (2021). An annual retrospective analysis of adverse drug reactions reported at adverse drug reaction monitoring center, Nalgonda. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 12(1), 1. <https://doi.org/10.5455/njppp.2022.11.07256202124072021>
- Perkeni. (2021). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di INDONESIA*. PERKI. (2020). *Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung* (2nd ed.). Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia.
- Ribeiro, M. R., Motta, A. A., Marcondes-Fonseca, L. A., Kalil-Filho, J., & Giavina-Bianchi, P. (2018). Increase of 10% in the Rate of Adverse Drug Reactions for Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73, e185. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e185>
- Roberts, D. M., Sevastos, J., Carland, J. E., Stocker, S. L., & Lea-Henry, T. N. (2018). Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(8), 1254–1263. <https://doi.org/10.2215/CJN.05150418>
- Sahilu, T., Getachew, M., Melaku, T., & Sheleme, T. (2020). Adverse Drug Events and Contributing Factors Among Hospitalized Adult Patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia: A Prospective Observational Study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 93, 100611. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100611>
- Sharma, S., Hashmi, M. F., & Bhattacharya, P. T. (2024). Hypotension. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499961/>
- Soldin, O. P., & Mattison, D. R. (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, 48(3), 143–157. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>
- Zucker, I., & Prendergast, B. J. (2020). Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00308-5>