

INTERAKSI OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP HIPERTENSI DI RSUP PERSAHABATAN PERIODE TAHUN 2015

DOI: <https://doi.org/10.22236/semnas/11126-136174>

Zainul Islam*¹, Atika Vitasari², Muhammad Arif Ridwan³

^{1,3}Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA

²General Hospital Center of Friendship Jakarta

*zainul_islam@uhamka.ac.id

Abstract. Hypertension can cause various complications such as cardiovascular disease, stroke, diabetes mellitus, and kidney failure. To overcome these complications, patients are given polypharmacy therapy which has the potential to cause drug interactions. This study aims to determine the incidence of drug interactions in hypertensive inpatients at the Friendship Hospital in the period of 2015. This study was a descriptive study conducted using a purposive sampling technique retrospectively using secondary data, namely medical records of hypertensive inpatients. Drug interaction studies were carried out theoretically based on literature studies using the book *Drug Interaction Facts 2014*. The results showed that of 174 hypertensive patients 141 patients (81.03%) had the potential to experience drug interactions with a total of 1,443 cases. Most drug interactions were significance level 3 in 383 cases (26.54%), pharmacodynamic mechanisms in 554 cases (38.39%).

Keywords: hypertension, drug interactions, Friendship Hospital

Abstrak. Penyakit hipertensi dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti penyakit kardiovaskular, stroke, diabetes melitus, dan gagal ginjal. Untuk mengatasi berbagai komplikasi tersebut, pasien diberikan terapi polifarmasi yang berpotensi mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap hipertensi di RSUP Persahabatan periode tahun 2015. Penelitian ini termasuk jenis penelitian deskriptif yang dilakukan dengan teknik *purposive sampling* secara retrospektif dengan menggunakan data sekunder yaitu rekam medis pasien rawat inap hipertensi. Studi interaksi obat dilakukan secara teoritis berdasarkan studi literatur dengan menggunakan buku *Drug Interaction Facts 2014*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 174 pasien hipertensi sebanyak 141 pasien (81,03%) berpotensi mengalami interaksi obat dengan jumlah 1.443 kasus. Interaksi obat terbanyak yaitu level signifikansi 3 sebanyak 383 kasus (26,54%), mekanisme farmakodinamik sebanyak 554 kasus (38,39%).

Kata kunci: hipertensi, interaksi obat, RSUP Persahabatan

A. PENDAHULUAN

Interaksi obat adalah efek dari suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain, makanan, minuman, atau bahan kimia lainnya. Kemungkinan interaksi obat muncul

setiap kali pasien secara bersamaan menerima lebih dari satu obat dan kemungkinan menjadi meningkat dimana jumlah obat yang diminum juga semakin banyak. Saat ini, dengan meningkatnya terapi yang kompleks dan polifarmasi secara luas sangat berpotensi terjadinya interaksi obat. Jenis obat yang sangat memungkinkan terjadinya interaksi obat yang bermakna secara klinis salah satunya adalah antihipertensi (Nidhi, 2012).

Berdasarkan data riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2013 prevalensi hipertensi di Indonesia yang didiagnosa oleh tenaga kesehatan berdasarkan wawancara (apakah pernah didiagnosa oleh tenaga kesehatan atau minum obat hipertensi) meningkat dimana pada tahun 2007 hanya 7,6% sementara pada tahun 2013 menjadi 9,5%. Akan tetapi, prevalensi hipertensi berdasarkan pengukuran menunjukkan penurunan dari 31,7% pada tahun 2007 menjadi 25,8% pada tahun 2013. Asumsi terjadi penurunan prevalensi berdasarkan pengukuran diperkirakan karena perbedaan alat ukur yang digunakan pada tahun 2007 tidak diproduksi lagi pada tahun 2013 atau karena kesadaran masyarakat yang semakin membaik pada tahun 2013 yang bisa dilihat dari peningkatan prevalensi hipertensi yang didiagnosa oleh tenaga kesehatan berdasarkan wawancara (Riskesdas, 2013).

Hasil suatu penelitian sebelumnya di instalasi rawat inap di Rumah Sakit Haji Jakarta periode Januari-Juni 2013 pada pasien hipertensi, diabetes melitus, dan hiperlipidemia menunjukkan bahwa interaksi potensial terjadi pada 48 pasien (48,42%), sedangkan 49 pasien (51,58%) tidak ada potensial interaksi obat. Jenis mekanisme interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi farmakokinetik sebesar 73,91% sedangkan interaksi farmakodinamik sebesar 26,09% (Jauhari, 2014). Penelitian sebelumnya yang lain yaitu di instalasi rawat inap di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten periode Januari-Juni 2009 pada pasien hipertensi menunjukkan bahwa 55 pasien potensial mengalami interaksi obat dengan jumlah 104 kejadian (Andriyanto, 2011). Angka kejadian berdasarkan mekanismenya yaitu interaksi farmakokinetik sebanyak 28 kejadian (26,92%), interaksi farmakodinamik sebanyak 43 kejadian (41,35%), dan interaksi yang tidak diketahui mekanismenya sebanyak 33 kejadian (31,73%) (Andriyanto, 2011).

Penyakit hipertensi dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti penyakit kardiovaskular, stroke, diabetes melitus, dan gagal ginjal (Baxter, 2008). Untuk mengatasi berbagai komplikasi tersebut, pasien diberikan terapi polifarmasi yang berpotensi mengakibatkan terjadinya interaksi obat yang memungkinkan dapat meningkatkan risiko toksisitas atau mengurangi efek terapi dari obat hipertensi. Selain untuk mengatasi komplikasi dari hipertensi, pasien yang mendapat terapi polifarmasi juga merupakan adanya penyakit penyerta pasien yang berpotensi mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Untuk itulah perlu dilakukan studi interaksi obat pada pasien hipertensi.

B. METODOLOGI

Desain penelitiannya adalah potong lintang (Cross Sectional). Pengambilan sampel secara retrospektif dengan melihat rekam medis pasien dan metode pengambilan sampel secara purposive sampling. Data yang digunakan adalah data sekunder hasil penelusuran terhadap potensi interaksi obat berdasarkan status rekam medis dan terapi yang didapatkan pada pasien rawat inap di RSUP Persahabatan periode Tahun 2015. Untuk banyaknya pengambilan sampel sendiri menggunakan rumus Krejcie dan Morgan (Krejcie dan Morgan, 1970) dan diperoleh sebanyak 174 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Populasi pasien rawat inap terdiagnosa hipertensi di RSUP Persahabatan. Sampel: rekam medis pasien rawat inap hipertensi di RSUP Persahabatan periode Tahun 2015 yang memenuhi kriteria inklusi. B. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Kriteria inklusi adalah pasien rawat inap mencakup laki-laki dan perempuan terdiagnosa hipertensi di RSUP Persahabatan periode Tahun 2015 yang berusia diatas 18 tahun, rekam medis pasien datanya lengkap, jelas, dan terbaca, serta mendapat terapi obat minimal 2 jenis obat dan mendapat obat hipertensi. Kriteria eksklusi adalah pasien rawat inap terdiagnosa hipertensi di RSUP Persahabatan periode Tahun 2015 yang menderita penyakit ganas seperti kanker, datanya tidak lengkap/tidak terbaca, wanita hamil, serta meninggal dunia.

C. ANALISIS DATA

Setelah mengumpulkan data selanjutnya peneliti melakukan analisa deskriptif dengan cara penapisan (skrining) interaksi obat menggunakan Drug Interaction Facts 2014. Kemudian setelah melakukan penapisan interaksi obat, menampilkan data persentase pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat, persentase interaksi obat berdasarkan level signifikansinya, persentase interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi.

D. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Interaksi Obat

Berikut ini adalah data interaksi obat pasien berdasarkan studi literatur *Drug Interaction Fact* 2014.

1. Jumlah Pasien yang Berpotensi Mengalami Interaksi Obat

Tabel 1 Pasien Rawat Inap Hipertensi di RSUP Persahabatan Periode Tahun 2015

Jenis Pasien	Jumlah Pasien	Presentase Pasien
Pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat	141	81,03%
Pasien yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat	33	18,97%
Jumlah	174	100%

Berdasarkan dari tabel 1 maka didapatkan bahwa total pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat adalah sebanyak 141 pasien (81,03%). Sedangkan yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 33 pasien (18,97%) dari total 174 pasien.

2. Persentase Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Tabel 2 Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Level Signifikansi	Jumlah kasus	Persentase
Level signifikansi 1	323	22,38%
Level signifikansi 2	213	14,76%
Level signifikansi 3	383	26,54%
Level signifikansi 4	212	14,69%
Level signifikansi 5	312	21,62%
Jumlah	1.443	100%

Berdasarkan tabel 2 diketahui total interaksi obat yang berpotensi terjadi adalah 1.443 kasus dimana interaksi obat dengan level signifikansi 3 yang paling banyak jumlah kasusnya yaitu sebanyak 383 kasus (26,54%).

a. Level Signifikansi 1.

Interaksi obat dengan level signifikansi 1 terbanyak adalah interaksi antara spironolakton dengan ACE Inhibitor dengan total 62 kasus, yang terdiri dari spironolakton-captopril dengan 59 kasus (18,27%), spironolakton-lisinopril dengan 2 kasus (0,62%), dan ramipril-spironolakton dengan 1 kasus (0,31%). Level signifikansi interaksi spironolakton dengan golongan ACE inhibitor adalah level signifikansi 1 dengan derajat interaksi *major* dan terdokumentasi *probable* yang artinya efek ini sangat berpotensi mengancam jiwa atau mampu mengakibatkan kerusakan permanen dan sangat memungkinkan terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis (Tatro, 2014).

Kombinasi spironolakton dengan ACE inhibitor menghasilkan peningkatan konsentrasi serum kalium pada pasien risiko tinggi (gagal ginjal) dengan mekanisme interaksi *unknown* (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah dengan memantau fungsi ginjal dan konsentrasi serum kalium pada pasien yang menerima kombinasi obat ini (Tatro, 2014). Persiapkan penurunan dosis jika diperlukan (Tatro, 2014). Kombinasi obat ini sebaiknya dihindari untuk pasien yang memiliki laju filtrasi glomerulus kurang dari 30 mL/menit (Baxter, 2010).

b. Level Signifikansi 2

Interaksi obat dengan level signifikansi 2 terbanyak adalah aspirin dengan golongan ACE inhibitor yaitu dengan total sebanyak 85 kasus yang terdiri dari captopril-aspirin sebanyak 81 kasus (38,03%), aspirin-lisinopril sebanyak 3 kasus (1,41%), dan ramipril-aspirin sebanyak 1 kasus (0,47%). ACE inhibitor dengan aspirin berinteraksi dengan mekanisme dimana aspirin menghambat sintesis prostaglandin yang memediasi vasodilatasi (Tatro, 2014). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 2 dengan derajat interaksi *moderate* terdokumentasi *suspected* yang artinya efek ini mungkin dapat mengakibatkan perburukan status klinis pasien, mendapatkan terapi

tambahan, memperpanjang lamanya untuk tinggal di rumah sakit sangat dimungkinkan dan mungkin terjadi, beberapa data menunjang, tetapi dibutuhkan lebih banyak studi untuk pembuktian (Tatro, 2014). Efek yang diakibatkan dari interaksi obat adalah dimana efek dari ACE inhibitor menjadi berkurang (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah dengan memantau tekanan darah dan parameter hemodinamik pasien, menurunkan dosis aspirin sampai dibawah 100 mg/hari, ganti ke antiplatelet nonaspirin atau ganti ACE inhibitor ke angiotensin reseptor bloker (Tatro, 2014).

c. Level Signifikansi 3

Interaksi obat dengan level signifikansi 3 terbanyak adalah furosemide dengan ACE inhibitor sebanyak 183 kasus yang terdiri dari 176 kasus (45,95%) furosemide-captopril, ramipril-furosemide dengan 2 kasus (0,52%), dan lisinopril-furosemide dengan 5 kasus (1,31%). Furosemide dengan ACE inhibitor berinteraksi dengan mekanisme interaksi dimana ACE inhibitor menghambat produksi angiotensin II sehingga efek dari furosemide menjadi berkurang (Tatro, 2014). Selain itu, furosemide meningkatkan nefrotoksisitas dari ACE inhibitor (Lacy, 2009). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 3 dengan derajat interaksi *minor* dan terdokumentasi *suspected* yang artinya efek yang dihasilkan mungkin mengganggu atau tidak terdeteksi tetapi seharusnya secara signifikan tidak mempengaruhi hasil terapi dan mungkin terjadi, beberapa data menunjang, tetapi dibutuhkan lebih banyak studi untuk pembuktian (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah memantau kadar elektrolit dan berat badan pasien yang menerima kombinasi obat ini (Tatro, 2014). BNF di Inggris menyarankan bahwa pada pasien yang menggunakan furosemide dengan dosis lebih atau sama dengan 80 mg per hari untuk mempertimbangkan untuk menghentikan sementara diuretik atau menurunkan dosis diuretik sebelum menambahkan terapi ACE inhibitor atau dosis ACE inhibitor harus dimulai dengan dosis yang sangat rendah untuk menghindari hipotensi ortostatik (Baxter, 2008).

d. Level Signifikansi 4

Interaksi obat dengan level signifikansi 4 terbanyak adalah CaCO₃ dengan

proton pump inhibitor dengan jumlah 59 kasus yang terdiri dari CaCO₃-omeprazole sebanyak 39 kasus (18,40%) dan CaCO₃-lansoprazole sebanyak 20 kasus (9,43%). Level signifikansi interaksi CaCO₃ dengan proton pump inhibitor adalah level signifikansi 4 dengan derajat interaksi moderate dan terdokumentasi possible yang artinya efek ini mungkin dapat mengakibatkan perburukan status klinis pasien, mendapatkan terapi tambahan, memperpanjang lamanya untuk tinggal di rumah sakit sangat dimungkinkan dan dapat terjadi, tetapi datanya sangat terbatas (Tatro, 2014). Mekanisme interaksi CaCO₃ dengan proton pump inhibitor dimana absorpsi CaCO₃ menjadi menurun sehingga efek terapi CaCO₃ juga menjadi menurun (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah dengan meningkatkan dosis CaCO₃ terutama pada pasien lansia (Tatro, 2014).

e. Level Signifikansi 5

Interaksi obat dengan level signifikansi 5 terbanyak adalah furosemide- aspirin dengan 160 kasus (51,28%). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 5 dengan derajat interaksi *minor* terdokumentasi *possible* yang artinya efek yang dihasilkan mungkin mengganggu atau tidak terdeteksi tetapi seharusnya secara signifikan tidak mempengaruhi hasil terapi dan dapat terjadi, tetapi datanya sangat terbatas (Tatro, 2014). Mekanisme interaksi furosemide-aspirin adalah *unknown* dimana efek furosemide melemah pada pasien sirosis dan asites (Tatro, 2014). Secara umum, tidak ada intervensi klinis yang dibutuhkan dalam menanggapi interaksi kedua obat ini. Namun, pada pasien sirosis dan ascites yang membutuhkan furosemide, perhatikan penggunaan aspirin (Tatro, 2014).

3. Persentase Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat terdiri dari dua yaitu farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang melibatkan proses adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari obat (Baxter, 2008). Interaksi farmakodinamik adalah interaksi suatu obat dengan obat lain yang mempengaruhi di tempat kerjanya (reseptor) dan melibatkan gangguan fisiologis (Baxter, 2008).

Tabel 3 Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Mekanisme Interaksi	Jumlah Kasus	Persentase
Farmakokinetik	425	29,45%
Farmakodinamik	554	38,39%
Farmakokinetik dan Farmakodinamik	41	2,84%
<i>Unknown</i>	423	29,31%
Jumlah	1.443	100%

Berdasarkan tabel 3 diketahui bahwa interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi obat dari total interaksi obat sebanyak 1.443 kasus interaksi obat yang terbanyak adalah mekanisme interaksi farmakodinamik sebanyak 554 kasus (38,39%).

a. Interaksi Obat dengan Mekanisme Interaksi Farmakokinetik

Interaksi obat dengan mekanisme farmakokinetik terbanyak adalah spironolakton-aspirin sebanyak 81 kasus (19,06%). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 3 dengan derajat interaksi *minor* dan terdokumentasi *suspected* yang artinya efek yang dihasilkan mungkin mengganggu atau tidak terdeteksi tetapi seharusnya secara signifikan tidak mempengaruhi hasil terapi dan mungkin terjadi, beberapa data menunjang, tetapi dibutuhkan lebih banyak studi untuk pembuktian (Tatro, 2014).

Spironolakton-aspirin berinteraksi dengan mekanisme dimana salisilat (aspirin) menghambat tubular ginjal mensekresikan canrenone yang merupakan metabolit aktif dari spironolakton sehingga kerja diuretik dari spironolakton menjadi berkurang (Tatro, 2014). Akan tetapi, data yang menyatakan bahwa aspirin dosis rendah menurunkan efek spironolakton masih belum ada studinya (Tatro, 2014). Ada kemungkinan bahwa aspirin dosis rendah memiliki manfaat kardioprotektif yang lebih besar pada pasien hipertensi dan *coronary artery disease* dibandingkan dengan pengurangan efek dari spironolakton (Baxter, 2008). Tata-laksana yang dianjurkan adalah dengan memantau tekanan darah dan kadar natrium pada pasien kronis yang menerima spironolakton dan salisilat (aspirin). Peningkatan dosis spironolakton mungkin dibutuhkan untuk mengembalikan efek terapinya (Tatro, 2014).

b. Interaksi Obat dengan Mekanisme Interaksi Farmakodinamik

Interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik terbanyak adalah furosemide dengan ACE inhibitor sebanyak 183 kasus (33,03%) yang terdiri dari 176 kasus (31,77%) furosemide-captopril, ramipril-furosemide dengan 2 kasus (0,36%), dan lisinopril-furosemide dengan 5 kasus (0,90%). Furosemide dengan ACE inhibitor berinteraksi dengan mekanisme dimana ACE inhibitor menghambat produksi angiotensin II sehingga efek dari furosemide menjadi berkurang (Tatro, 2014). Selain itu, furosemide meningkatkan nefrotoksisitas dari ACE inhibitor (Lacy, 2009). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 3 dengan derajat interaksi *minor* dan terdokumentasi *suspected* (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah memantau kadar elektrolit dan berat badan pasien yang menerima kombinasi obat ini (Tatro, 2014).

c. Interaksi Obat dengan Mekanisme Interaksi Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Untuk interaksi obat dengan mekanisme interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik ini hanya insulin-aspirin sebanyak 41 kasus (100%). Level signifikansi interaksi insulin-aspirin adalah level signifikansi 2 dengan derajat interaksi *moderate* dan terdokumentasi *probable* yang artinya efek ini mungkin dapat mengakibatkan perburukan status klinis pasien, mendapatkan terapi tambahan, memperpanjang lamanya untuk tinggal di rumah sakit sangat dimungkinkan dan sangat memungkinkan terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis (Tatro, 2014). Mekanisme interaksi dari insulin-aspirin dimana konsentrasi basal insulin menjadi meningkat, dan respon akut insulin terhadap glukosa meningkat sehingga efek insulin pun menjadi meningkat (Tatro, 2014). Tata-laksana yang dianjurkan adalah dengan memantau konsentrasi glukosa darah dan penurunan dosis insulin jika dibutuhkan (Tatro, 2014).

d. Interaksi Obat dengan Mekanisme Interaksi *Unknown*

Interaksi obat dengan mekanisme *unknown* terbanyak adalah furosemide- aspirin dengan 160 kasus (37,83%). Level signifikansi interaksi kedua obat ini adalah level signifikansi 5 dengan derajat interaksi *minor* terdokumentasi *possible* yang

artinya efek yang dihasilkan mungkin mengganggu atau tidak terdeteksi tetapi seharusnya secara signifikan tidak mempengaruhi hasil terapi dan dapat terjadi, tetapi datanya sangat terbatas (Tatro, 2014). Mekanisme interaksi furosemide-aspirin adalah *unknown* dimana efek furosemide melemah pada pasien sirosis dan asites (Tatro, 2014). Secara umum, tidak ada intervensi klinis yang dibutuhkan dalam menanggapi interaksi kedua obat ini. Namun, pada pasien sirosis dan ascites yang membutuhkan furosemide, perhatikan penggunaan aspirin (Tatro, 2014).

E. KESIMPULAN

Pasien rawat inap hipertensi di RSUP Persahabatan periode Tahun 2015 terdiri dari 95 orang laki-laki (54,60%) dan 79 orang perempuan (45,40%) dimana pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 141 orang (81,03%) sedangkan yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 33 orang (18,97%). Jumlah kasus interaksi obat seluruhnya adalah 1.443 kasus dimana jika berdasarkan level signifikansinya interaksi dengan level signifikansi 1 sebanyak 323 kasus (22,38%), level signifikansi 2 sebanyak 213 kasus (14,76%), level signifikansi 3 sebanyak 383 kasus (26,54%), level signifikansi 4 sebanyak 212 kasus (14,69%), dan level signifikansi 5 sebanyak 312 kasus (21,62%). Interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksinya dimana interaksi yang mekanisme interaksinya farmakokinetik sebanyak 425 kasus (29,45%), mekanisme interaksi farmakodinamik sebanyak 554 kasus (38,39%), mekanisme interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik sebanyak 41 kasus (2,84%) dan mekanisme interaksi *unknown* sebanyak 423 kasus (29,31%).

REKOMENDASI

Diperlukan adanya kajian interaksi obat di rumah sakit yang lain sebagai bahan perbandingan dan dalam rangka peningkatan pelayanan kefarmasian rumah sakit dibidang farmasi klinis khususnya interaksi obat. Selain itu, diperlukan studi eksperimental interaksi obat untuk yang masih terdokumentasi meragukan dan diperlukan pembuktian pada studi lebih lanjut lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriyanto O. 2011. Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) Kategori Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten Periode Januari-Juni 2009. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta. Hlm. XV.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (BALITBANGKES). 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. Hlm. V.
- Baxter K, *et al.* 2008. *Stockley's Drug Interaction*. 8th Edition. *Pharmaceutical Press*, London. p. 3, 9, 22, 37, 954.
- Baxter K, *et al.* 2010. *Stockley's Drug Interaction*. *Pharmaceutical Press*, London. p. 4.
- Jauhari. 2014. Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Hiperlipidemia Rawat Inap di Rumah Sakit Haji Jakarta Periode Januari- Juni 2013. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta. Hlm. 33, 36.
- Krejcie RV, Morgan DW. 1970. *Determining Sample Size for Research Activities, Educational and Psychological Measurement*. Volume 30. p. 607-610.
- Lacy CF, *et al.* 2009. *Drug Information Handbook A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*. 17th edition. *Lexi-comp*, Ohio.
- Nidhi S. 2012. *Concept of Drug Interaction*. Review Article. *Departement of Pharmacognosy, JSS College of Pharmacy*, Jakarta. p. 120.
- Tatro DS. 2014. *Drug Interaction Facts*. *Wolters Kluwer Health*, USA. p. XIV- XV.