

EVALUASI POTENSI INTERAKSI OBAT PADA RESEP PASIEN GERIATRI DI INSTALASI FARMASI RAWAT JALAN DI SALAH SATU RUMAH SAKIT DI SUKABUMI

Aurizal R Irawan¹, Gofarana Wilar^{1,2}

¹Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

aurizal.risandy.i@gmail.com

diserahkan 25/05/2021, diterima 15/02/2022

ABSTRAK

Komplikasi penyakit biasanya terdapat pada pasien geriatri, yaitu berbagai gangguan penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes melitus, gangguan jantung dan penyakit lainnya. Hal tersebut menyebabkan pasien geriatri akan mendapatkan resep dengan jumlah R/ lebih dari satu. Banyaknya jumlah obat yang diresepkan dan dikonsumsi dapat meningkatkan risiko gangguan kesehatan dan berpotensi untuk menyebabkan polifarmasi, sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat, *Adverse Drug Reactions* (ADRs), dan *Medications Error*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah persentase potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya dan persentase potensi interaksi obat berdasarkan jumlah jenis obat (R/) dari hasil evaluasi resep rawat jalan pada pasien geriatri. Identifikasi potensi interaksi antar obat dilakukan dengan melakukan pengkajian resep pada pasien geriatri rawat jalan selama bulan September 2020 di Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi yang kemudian ditentukan kategori interaksinya. Hasil penelitian menunjukkan persentase jumlah interaksi obat yang terjadi yaitu sebanyak 4,63% kategori minor, 83,33% interaksi moderat, dan 12,03% interaksi mayor. Kemudian, persentase antara jumlah interaksi obat dengan jumlah jenis obat dalam satu resep (R/) memiliki persentase sebesar 3,7%, 3,7%, 4,63%, 41,67%, 27,78%, dan 18,52% terhadap jumlah jenis obat sebanyak tiga, empat, lima, enam, tujuh, dan delapan obat dalam satu resep secara berurutan. Kata Kunci: Geriatri, Interaksi obat, Polifarmasi, Rawat jalan.

ABSTRACT

Disease complications generally occur in geriatric patients, namely various chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, heart problems and other diseases. This causes geriatric patients to get a prescription with an amount of R / more than one. The large number of drugs prescribed and consumed can increase the risk of health problems and have the potential to cause polypharmacy, thereby increasing the risk of drug interactions, Adverse Drug Reactions (ADRs), and Medications Error. This study aims to determine the percentage of potential drug interactions based on their severity and the percentage of potential drug interactions based on the number of types of drugs (R/) from the evaluation of outpatient prescriptions in geriatric patients. The identification of potential interactions between drugs was carried out by conducting a prescription review of outpatient geriatric patients during September 2020 at the Government Hospital in Sukabumi City, which then determined the category of the interaction. The results showed that the percentage of the number of drug interactions that occurred was 4.63% minor category, 83.33% moderate interaction, and 12.03% major interactions. Then, the percentage between the number of drug interactions and the number of types of drugs in one prescription (R/) has a percentage of 3.7%, 3.7%, 4.63%, 41.67%, 27.78%, and 18.52 % of the number of types of drugs as many as three, four, five, six, seven, and eight drugs in one prescription respectively.

Keywords: Geriatrics, Drug interactions, Polypharmacy, Outpatient.

PENDAHULUAN

Kelompok usia geriatri merupakan kelompok usia yang memiliki risiko tinggi dalam mendapatkan masalah terkait penggunaan obat-obatan, salah satunya ialah terjadinya interaksi antar obat (Annisa & Abdulah, 2012). Interaksi antar obat atau *drug-drug interactions* (DDIs) merupakan perubahan efek suatu obat akibat adanya obat lain yang diberikan secara bersamaan sehingga menyebabkan terjadinya perubahan efek terapi atau toksisitas suatu obat (Merle *et al.*, 2005). Interaksi yang terjadi umumnya ialah interaksi yang terjadi didalam tubuh dibandingkan diluar tubuh. Interaksi yang terjadi didalam tubuh terbagi menjadi dua interaksi yaitu interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika (Zhou, 2012).

Dapat diketahui bahwa pada umumnya, terdapat beberapa kriteria penyakit pada pasien geriatri yakni memiliki lebih dari satu penyakit, umumnya bersifat kronis sehingga berpotensi menimbulkan kecacatan bahkan kematian, dan memiliki pengobatan dengan jumlah obat lebih dari satu jenis obat yang dimana dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat (Hajjar *et al.*, 2007). Secara umum, mekanisme interaksi obat terbagi menjadi dua jenis interaksi yakni interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang terjadi dimana salah satu obat mempengaruhi laju absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lainnya sehingga kadar plasma kedua obat meningkat atau menurun. Sedangkan interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang terjadi ketika suatu obat bekerja pada reseptor atau sistem fisiologis yang sama, sehingga menyebabkan terjadinya efek aditif, sinergistik, atau antagonistik yang diikuti dengan jumlah kadar obat dalam plasma yang tetap (Setiawati, 2007).

Kategori interaksi obat diklasifikasikan menjadi tiga berdasarkan tingkat keparahannya yaitu interaksi minor, moderat, dan mayor. Interaksi minor adalah interaksi obat yang memiliki risiko minimal dan memiliki efek klinis yang terbatas. Manifestasi yang terjadi yaitu peningkatan frekuensi atau keparahan efek samping, tetapi umumnya tidak memerlukan perubahan besar dalam terapi. Interaksi moderat memiliki dampak yang cukup signifikan dalam memengaruhi keadaan klinis. Penggunaan obat secara bersamaan sebaiknya dihindari kecuali dalam keadaan khusus dan memiliki manfaat yang lebih besar dibanding efek interaksinya. Sedangkan interaksi mayor memiliki dampak yang signifikan dalam memengaruhi keadaan klinis. Sehingga harus dilakukan penggantian obat bila dikonsumsi secara kombinasi, karena mempunyai risiko yang lebih besar dibanding manfaatnya (Sjahadat & Siti, 2013).

Pasien geriatri umumnya rentan terhadap perubahan yang berkaitan dengan kondisi fisiologis dan terjadi peningkatan faktor risiko suatu penyakit sehingga dalam penggunaan obat-obatan dapat menjadi perhatian khusus (Hines & Murphy, 2011). Pada pasien geriatri juga mengalami penurunan metabolisme dan kemampuan absorpsi, dan terjadi peningkatan volume distribusi untuk obat-obatan yang larut lemak (Sitar, 2007). Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian mengenai potensi terjadinya interaksi obat dan polifarmasi pada pasien dengan kelompok usia geriatri di Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi.

METODE

Identifikasi potensi interaksi antar obat dilakukan dengan melakukan pengkajian resep pada pasien geriatri rawat jalan selama bulan September 2020 di Rumah Sakit Pemerintah

di Kota Sukabumi yang kemudian ditentukan kategori interaksinya. Kategori interaksi obat ditentukan melalui situs Medscape (*Drug Interaction Checker*) dan aplikasi Lexicomp. Tingkat keparahan terjadinya interaksi obat dikelompokkan menjadi tiga interaksi yakni interaksi minor, interaksi moderat, dan interaksi mayor. Kemudian ditentukan persentase potensi interaksi obat berdasarkan kategorinya dan persentase potensi jumlah interaksi obat berdasarkan jumlah jenis obat (R/) dalam satu resep dari hasil evaluasi resep rawat jalan pada pasien geriatri di Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pengkajian sebanyak 48 resep, terdapat sebanyak total 221 obat yang telah diresepkan dan terdapat sebanyak 108 potensi interaksi antar obat yang terjadi dengan nilai persentase sebesar 48,86%. Untuk kategori interaksi minor ditemukan sebanyak 5 interaksi, interaksi moderat ditemukan sebanyak 90 interaksi dan interaksi mayor ditemukan sebanyak 13 interaksi.

Dari total 108 interaksi obat yang teridentifikasi, didapatkan persentase potensi interaksi obat kategori minor sebanyak 4,63%, interaksi moderat sebanyak 83,33% dan interaksi mayor sebanyak 12,03%.

Berdasarkan hasil analisis resep antara jumlah jenis obat (R/) dengan jumlah interaksi yang ditunjukkan melalui **Tabel 3**, didapatkan bahwa sebanyak satu dan dua jumlah jenis obat (R/) memiliki persentase sebesar 0% terhadap jumlah interaksi. Kemudian, terdapat sebanyak tiga, empat, lima, enam, tujuh, dan delapan jumlah jenis obat (R/) memiliki persentase sebesar 3,70%, 3,70%, 4,63%, 41,67%, 27,78%, dan 18,52% terhadap jumlah interaksi obat secara

berurutan.

Berdasarkan data yang telah diambil dari resep di instalasi farmasi rawat jalan Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi periode September 2020, diperoleh total 48 resep pasien geriatri yang akan dilakukan analisa mengenai kejadian adanya efek samping obat dan potensi interaksi obat. Kategori interaksi obat dikelompokkan menjadi tiga interaksi yaitu interaksi minor (interaksi jarang terjadi dan tidak berakibat fatal), interaksi moderat (cukup signifikan memengaruhi keadaan klinis), dan interaksi mayor (signifikan mempengaruhi keadaan klinis dan dapat menyebabkan kerusakan organ) (Tatro, 2015).

Hasil analisis terhadap 48 resep pasien rawat jalan Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi, diperoleh bahwa terdapat interaksi obat yang diklasifikasikan menjadi tiga kategori berdasarkan tingkat keparahannya yaitu terdapat 4,63% potensi interaksi obat dengan kategori minor, sebanyak 83,33% potensi interaksi obat dengan kategori moderat, dan terdapat 12,03% potensi interaksi obat dengan kategori mayor. Sebuah penelitian yang telah dilakukan pada salah satu rumah sakit di Sumatera Utara terhadap pasien rawat jalan kelompok geriatri menunjukkan bahwa terdapat interaksi obat dengan kategori minor sebanyak 23,4%, kategori moderat 69,8%, dan kategori mayor 6,8% (Dasopang *et al.*, 2015). Selain itu, sebuah penelitian yang dilakukan terhadap salah satu apotek di Bandung juga menunjukkan bahwa interaksi obat dengan kategori moderat memiliki persentasi yang paling tinggi yaitu sebesar 89,05%. Dari data tersebut menunjukkan bahwa potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan moderat terjadi pada kelompok usia geriatri.

Terdapat sebanyak 12,03% obat-obatan yang memiliki potensi interaksi dengan kategori mayor, diantaranya ialah interaksi ramipril dengan spironolakton. Penggunaan

Tabel 1. Persentase Jumlah Interaksi Obat Terhadap Kategori Interaksi.

No	Kategori Interaksi	Jumlah Interaksi	Persentase (%)
1	Minor	5	4,63
2	Moderat	90	83,33
3	Mayor	13	12,03
	Total	108	100

Tabel 2. Daftar Obat Yang Memiliki Interaksi Kategori Mayor.

No	Nama Obat	Interaksi Yang Terjadi	Rekomendasi
1.	Ramipril + Spironolakton	Hiperkalemia	Monitoring serum kalium
2.	Allopurinol + Ramipril	Meningkatkan potensi reaksi alergi atau hipersensitivitas terhadap Allopurinol	Monitoring terjadinya hipersensitivitas selama 5 minggu.
3.	Aspirin + Tikagrelor	Menurunkan efek terapi Tikagrelor	Hindari penggunaan dosis aspirin lebih dari 100 mg.
4.	Spironolakton + Asam Mefenamat	Mengurangi efek terapeutik Spironolakton	Monitoring tekanan darah dan kadar kalium
5.	Furosemid + Sukralfat	Sukralfat dapat menurunkan konsentrasi Furosemid	Menghindari pemakaian obat secara bersamaan dengan memberi selang waktu 2 jam
6.	Warfarin + Klopidoogrel	Meningkatkan efek antikoagulan Warfarin	Monitoring tanda dan gejala pendarahan
7.	Klopidoogrel + Lansoprazol	Menurunkan konsentrasi serum Klopidoogrel	Monitoring penurunan efek terapeutik Klopidoogrel
8.	Spironolakton + Kandesartan	Hipokalemia	Monitoring kadar kalium
9.	Ciprofloxacine + Meloxicam	Meningkatkan efek <i>neuroexcitatory</i> dari Ciprofloxacine	Melakukan penggantian terapi jika pasien mengalami kejang

Tabel 3. Persentase Jumlah Interaksi Obat Terhadap Jumlah Jenis Obat.

No	Jumlah R/	Jumlah Interaksi	Persentase (%)
1	Satu	0	0
2	Dua	0	0
3	Tiga	4	3,70
4	Empat	4	3,70
5	Lima	5	4,63
6	Enam	45	41,67
7	Tujuh	30	27,78
8	Delapan	20	18,52
	Total	108	100

diuretik hemat kalium dengan antihipertensi golongan *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEI) secara bersamaan dapat meningkatkan risiko terjadinya hiperkalemia, sehingga perlu dilakukan pemantauan kadar kalium ketika kedua obat tersebut dikonsumsi secara bersamaan (Abbas *et al.*, 2015). Selain itu, penggunaan antihipertensi golongan ACEI

dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas bila digunakan bersamaan dengan allopurinol. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa terdapat pasien yang mengalami sindrom *Steve-Johnson* setelah penggunaan allopurinol dan ramipril dengan jangka waktu yang panjang. Untuk meminimalkan risiko terjadinya efek samping tersebut, maka perlu dilakukan monitoring risiko terjadinya reaksi hipersensitivitas (Ahmad, 1995).

Penggunaan furosemid dan sukralfat secara bersamaan dapat menurunkan konsentrasi serum furosemid. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sukralfat dapat menurunkan absorpsi dari furosemid ketika dikonsumsi secara bersamaan. Namun, interaksi tersebut dapat dihindari dengan melakukan pemberian jeda waktu selama minimal dua jam dalam mengonsumsi kedua obat tersebut secara terpisah (Hikal *et al.*, 1987). Selain itu, terdapat juga interaksi antara warfarin dan klopidoogrel yang dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin. Sebuah penelitian terhadap pasien geriatri yang sedang menjalani terapi menggunakan kombinasi warfarin dengan klopidoogrel menunjukkan bahwa efek kombinasi tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya pendarahan. Sehingga perlu dilakukan monitoring tanda dan gejala pendarahan apabila kedua obat tersebut dikonsumsi secara bersamaan (Lidell *et al.*, 2003).

Kemudian terdapat interaksi antara ciprofloxacin dan meloxicam jika digunakan secara bersamaan. Diketahui bahwa obat golongan *non steroids anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dapat meningkatkan efek *neuroexcitatory* atau *seizure-potentiating* dari obat golongan quinolon. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko kejang pada pasien yang menerima obat golongan NSAIDs yang digunakan bersamaan dengan antibiotik golongan quinolon. Selain itu, NSAIDs juga diketahui

dapat meningkatkan konsentrasi serum dari ciprofloxacin dan meningkatkan risiko terjadinya epileptogenik. Oleh karena itu, perlu dilakukan monitoring tanda dan gejala kejang pada pasien dan dilakukan penggantian terapi bila efek samping tersebut terjadi (Mizuno *et al.*, 2001).

Berdasarkan hasil analisis resep pasien rawat jalan kelompok usia geriatri antara jumlah jenis obat dan jumlah interaksi diperoleh bahwa jumlah jenis obat mempengaruhi besarnya persentase jumlah interaksi obat. Dapat dilihat pada Tabel 3 yang menunjukkan bahwa jumlah jenis obat (R/) sebanyak lebih dari lima obat memiliki persentase jumlah potensi interaksi yang tinggi yaitu sebesar 41,67%, 27,78%, dan 18,52% terhadap jumlah R/ enam obat, tujuh obat, dan delapan obat secara berurutan. Sebuah hasil penelitian lain yang dilakukan terhadap salah satu rumah sakit di Kota Yogyakarta menunjukkan bahwa pasien geriatri yang menerima obat dengan jumlah jenis obat (R/) sebanyak dua, empat, dan tujuh jenis obat (R/) masing-masing memiliki persentase sebesar 13%, 38%, dan 82% terhadap kejadian interaksi antar obat (Rahmawati *et al.*, 2009).

Kemudian hasil penelitian lainnya menunjukkan bahwa jumlah jenis obat dapat memengaruhi persentase jumlah interaksi obat dengan sebanyak jumlah R/ lebih dari lima obat dan memiliki persentase yang tinggi (Dasopang *et al.*, 2015). Dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pasien geriatri rentan untuk mendapatkan resep polifarmasi sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya kejadian interaksi antar obat. Hal ini tentunya menjadi perhatian khusus bagi tenaga kesehatan terutama bagi penulis resep yaitu dokter, dan juga apoteker dalam upaya meningkatkan efektivitas terapi obat dan mencegah terjadinya efek obat yang tidak diharapkan.

Berdasarkan analisa interaksi obat yang

telah dilakukan di Rumah Sakit Pemerintah di Kota Sukabumi, interaksi obat dengan tingkat keparahan moderat memiliki persentase yang tinggi sehingga diperlukan kewaspadaan dari apoteker dan dokter untuk menghindari maupun meminimalisasi kejadian interaksi antar obat. Interaksi antar obat dapat menjadi perhatian khusus apabila dampaknya secara klinis dapat meningkatkan toksisitas maupun menurunkan efek terapeutik dari suatu obat. Kejadian interaksi obat pada kenyataannya memang sulit dihindarkan untuk pasien dengan kelompok usia lanjut dengan penyakit komplikasi dan pengobatan polifarmasi. Meskipun demikian, pertimbangan mengenai *risk and benefit* terhadap pengobatan yang diberikan perlu dilakukan agar dapat memberikan pengobatan yang rasional dan memaksimalkan hasil terapi sesuai dengan yang diharapkan. Selain itu, untuk menghindari terjadinya interaksi antar obat juga dapat dilakukan dengan menyesuaikan jadwal minum obat, terutama terhadap obat-obatan yang berpotensi menimbulkan terjadinya interaksi obat.

Dengan adanya pengetahuan mengenai interaksi antar obat, tentunya dapat membantu dalam mengidentifikasi maupun mencegah terjadinya interaksi obat (Ismail *et al.*, 2011). Selain itu, pentingnya pengetahuan mengenai interaksi obat juga dapat mencegah peningkatan morbiditas dan mortalitas serta untuk memberikan pengobatan yang rasional kepada pasien. Farmasis khususnya seorang apoteker mempunyai peran penting dalam melakukan pencegahan terjadinya kejadian interaksi obat, sehingga efek samping obat yang tidak diharapkan dapat dihindari maupun diminimalisasi.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa persentase jumlah interaksi obat yang

diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya diperoleh sebesar 4,63% interaksi obat dengan kategori minor, 83,33% interaksi obat dengan kategori moderat, dan 12,03% interaksi obat dengan kategori mayor. Kemudian, persentase antara jumlah interaksi obat dengan jumlah jenis obat (R/) menunjukkan bahwa jumlah R/ dengan lebih dari lima jenis obat memiliki persentase yang tinggi yaitu sebesar 41,67%, 27,78%, dan 18,52% dengan jumlah R/ sebanyak enam obat, tujuh obat, dan delapan obat secara berurutan.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan jenis kelamin, jumlah diagnosis dan mekanisme interaksi obat (farmakokinetik dan farmakodinamik). Sehingga diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih kompleks mengenai hubungan kejadian terjadinya interaksi obat pada pasien rawat jalan dengan kelompok usia geriatri.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, S., Ihle, P., Harder, S., & Schubert, I. 2015. Risk of Hyperkalemia and Combined use of Spironolactone and Long-Term ACE Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Therapy in Heart Failure using Real-Life Data: a Population-and Insurance-based Cohort. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 24(4): 406-413.
- Ahmad, S. 1995. Allopurinol and Enalapril. Drug-Induced Anaphylactic Coronary Spasm and Acute Myocardial Infarction. *Chest*. 108(2): 586
- Annisa, N., & Abdulah, R. 2012. Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Geriatri: Studi Retrospektif pada Apotek di Bandung.

- Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 1(3): 96-101.
- Dasopang, E.S., Urip, H., Dharma, L. 2015. Polifarmasi dan Interaksi Obat Pasien Usia Lanjut Rawat Jalan dengan Penyakit Metabolik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 4(4): 235-241.
- Hajjar, E.R., Cafiero, A.C, Hanlon, J.T. Polypharmacy in Elderly Patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 5(4): 345–51.
- Hikal, A.H., Walker, L.A., & Ramachandran T, 1987. In Vitro and in Vivo Interactions of Furosemid and Sukralfat. *Pharm Res*. 4(2): 171-2.
- Hines, L.E., Murphy, J.E. 2011. Potentially Harmful Drug-Drug Interactions in the Elderly: a Review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 9(6): 367–77.
- Ismail, M., Iqbal, Z., Khattak, M.B., Javaid, A., Khan, T.M. 2011. Prevalence, Types and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in Pulmonology Ward of a Tertiary Care Hospital. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 5(10): 1303–1309.
- Lexicomp. 2020. Drug Interaction. United States: Wolters Kluwer Health.
- Lidell, C., Svedberg, L.E., Lindell, P., et al. 2003. Klopido­grel and Warfarin: Absence of Interaction in Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 89: 842-846.
- Medscape, 2020. Drug Interaction Checke. Tersedia Online di <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [Diakses 17 November - 25 Desember 2020]
- Merle, L., Laroche, M.L., Dantoine, T., Charmes, J.P. 2005. Predicting and Preventing Adverse Drug Reaction in the Very Old. *Drugs and Aging*. 22(5): 375–392.
- Mizuno, J., Takumi, Z., Kaneko, A., et al. 2001. Convulsion Following the Combination of Single Preoperative Oral Administration of Enoxacin and Single Postoperative Intravenous Administration of Flurbiprofen Axetil. *Jpn J Anesthesiol*. 50: 425-428.
- Rahmawati, F., Pramantara, D.P., Rohmah, W., Sulaiman, S.A. 2009. Polypharmacy and Unnecessary Drug Therapy on Geriatric Hospitalized Patients in Yogyakarta Hospitals, Indonesia. *Int J Pharm Pharmaceu*
- Setiawati, A. 2007. Interaksi Obat. Dalam: *Farmakologi dan Terapi*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. Jakarta. Halaman 862- 867.
- Sitar, D.S. 2007. Aging Issues in Drug Disposition and Efficacy. *Proc West Pharmacol Soc*. 50:16–20.
- Sjahadat, A.G & Siti, S.M. 2013. Analisis Interaksi Obat Pasien Rawat Inap Anak di Rumah Sakit di Palu. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2(4): 153-158.
- Tatro, D.S. 2015. Drug Interaction Facts 1st Edition. Facts & Comparisons. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc.
- Zhou X. 2012. Herb-drug Interactions with Danshen: a Review on the Role of Cytochrome P450 Enzymes. *Journal of Drug Interaction and Drug Metabolism*. 27(1): 9–18.