

**ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP KEJADIAN INTERAKSI OBAT
PADA PASIEN HIPERTENSI DI RUMAH SAKIT UMUM X KOTA MAKASSAR**

*Analysis Of Factors That Affect The Incidence Of Drug Interactions In Hypertensive Patients At A
Regional General Hospitals In Makassar City*

Raimundus Chaliks*, Djuniasty Karim, Sisilia Tresia Rosmala Dewi, Hidayati

Poltekkes Kemenkes Makassar

* Koresponden Email: roykhalik@poltekkes-mks.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v17i1.2018>

ABSTRACT

Drug interactions are directly related to factors such as polypharmacy. Meanwhile, patients with hypertension are at high risk for potential drug interactions due to the large number and types of drugs consumed. Therefore, this research aims to determine the potential for drug interactions in hypertensive patients at one of the Makassar City General Hospitals. It also analyzed the factors with the most significant effect on the potential for drug interactions. Furthermore, this is a descriptive-analytic research with a cross-sectional approach. The sample were determined using a consecutive sampling technique and the research was conducted between March-June 2020. In addition, the potential drug interactions were identified using Micromedex 2.0 software and *Handbook of Drug Interaction Fact*. Analysis of the factors with the most influence on potential for drug interactions was performed using multiple logistic regression statistical tests. The results showed that the number of drugs prescribed had a significant influence on the potential for drug interactions with $p = 0.023$, $OR = 11.676$ (9% CI 1.401-97.322). Based on the results, the number of drugs prescribed is the most influential factor in the potential for drug interactions.

Keywords : drug interactions, hypertension, influencing factors, Regional General Hospital

ABSTRAK

Interaksi obat secara langsung berhubungan dengan faktor seperti polifarmasi. Pasien dengan hipertensi beresiko tinggi terhadap potensi kejadian interaksi obat-obat disebabkan karena banyaknya jumlah dan jenis obat yang mereka terima. Tujuan dari penelitian adalah untuk menentukan potensi interaksi obat pada pasien hipertensi di RSUD X Kota Makassar dan menganalisis faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat. Penelitian merupakan deskriptik analitik dengan pendekatan *cross-sectional study*. Penentuan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD X Kota Makassar selama periode Maret-Juni 2020. Identifikasi potensi interaksi obat dilakukan dengan menggunakan *Micromedex 2,0 software* dan *Handbook of Drug Interaction Fact*. Analisis faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat dilakukan dengan uji statistik regresi logistik ganda. Hasil penelitian ini menemukan faktor jumlah obat yang diresepkan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap potensi interaksi obat dengan $p=0,023, OR=11,676$ (IK 9% 1,401-97,322). Hasil penelitian menyimpulkan jumlah obat yang diresepkan merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat.

Kata kunci : interaksi obat, hipertensi, faktor yang berpengaruh

PENDAHULUAN

Dalam dekade terakhir, interaksi obat dengan obat secara progresif diakui sebagai bagian yang sangat penting dari layanan kesehatan di sebagian besar negara di seluruh

dunia ([Zwart-van Rijkom, et al, 2009](#)). Situasi ini disebabkan oleh banyak bukti yang mengindikasikan efek negatif yang cukup besar dan kerusakan klinis serius dari berbagai tipe interaksi obat dengan obat ([Bagheriet al, 2000](#) :

[Juurlink, et al, 2003](#)). Interaksi obat dengan obat dapat digunakan untuk menghitung sejumlah *adverse drug reactions* (ADR) yang parah yang mengakibatkan rawat inap dan kunjungan gawat darurat. Diperkirakan bahwa kontribusi interaksi obat-obat sekitar 6-30% dari semua ADR. ([Pirmohamed, et al, 2004](#)). Selain itu ADR disebabkan karena interaksi obat-obat mencakup sekitar 2,8% dari pasien masuk rumah sakit setiap tahun ([Becker, et al, 2007](#)).

Kejadian interaksi obat dapat dikurangi oleh tindakan pencegahan dan intervensi ([Monteiro, et al, 2007](#) : [Grattagliano, et al, 2010](#) : [Grassaby, et al, 2010](#)). Pemantauan potensi interaksi obat akan meningkatkan kualitas *prescribing dan dispensing* dan dapat membentuk dasar untuk pendidikan persepean yang tepat ([Merlo, 2001](#)).

Studi yang dilakukan oleh [Mahamudu, dkk \(2016\)](#) di RSUD Luwuk melaporkan bahwa 43,2% pasien hipertensi rawat jalan yang diresepkan obat berpotensi mengalami interaksi obat. Sudi lainnya yang dilakukan oleh [Rakhmah, dkk \(2017\)](#) di RSUD Dr. Soegiri Lamongan menemukan 76% pasien hipertensi rawat jalan yang diresepkan obat berpotensi mengalami interaksi obat

Interaksi obat secara langsung berhubungan dengan faktor seperti polifarmasi. Pasien dengan hipertensi beresiko tinggi terhadap potensi kejadian interaksi obat-obat disebabkan karena banyaknya jumlah dan jenis obat yang mereka terima. Penelitian yang dilakukan oleh [Parulian, dkk \(2019\)](#) melaporkan bahwa semakin banyak obat yang diresepkan semakin banyak interaksi yang terjadi. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan potensi interaksi obat pada pasien hipertensi di RSUD X Kota Makassar dan menganalisis faktor dominan

yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat.

METODE

Penelitian adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional study*. Pengumpulan data dilakukan pada bulan Maret-Juni 2020 di RSUD X Kota Makassar. Sampel adalah pasien hipertensi rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 100 pasien. Penentuan sampel secara purposive sampling. Kriteria inklusi adalah: pasien dengan diagnosis hipertensi yang tercatat dalam rekam medik, umur pasien 30-65 tahun, pasien dengan terapi obat lebih dari 1. Kriteria eksklusi: pasien yang memiliki pencatatan riwayat pengobatan yang tidak lengkap pada dokumen rekam mediknya, pasien dengan penyakit strok. Pengumpulan data menggunakan lembar pengumpul data untuk mengumpulkan data karakteristik pasien, data klinik, data lainnya yang relevan, dan data obat-obatan yang digunakan pasien. Analisis data dilakukan dengan mengkaji hasil rekam medik pasien berupa obat-obat yang digunakan, kemudian dianalisis apakah ada obat yang dapat berinteraksi. Analisis potensi interaksi obat dilakukan dengan standar *Handbook of Drug Interaction Fact* ([Tatro, 2015](#)) dan Drug Interaction Checker. Potensi interaksi obat dihitung dan dikategorikan menurut level signifikansi. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan setiap variabel yang diteliti. Analisis bivariat menggunakan chi square untuk menentukan faktor yang berpengaruh terhadap potensi interaksi obat. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik ganda digunakan untuk menentukan faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat.

HASIL

Dari penelitian yang telah dilakukan di RSUD X Kota Makassar selama Maret – Juni 2020 mengenai analisis faktor yang berpengaruh terhadap potensi interaksi obat pada pasien hipertensi di RSUD X Kota Makassar diperoleh 100 responden dengan data sebagai berikut :

1. Karakteristik Responden

Karakteristik responden yang terlibat dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel 4.1 di bawah ini.

Tabel 1 Karakteristik Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di RSUD Labuag Baji Kota Makassar Periode Juli – September 2020 (n = 100)

Karakteristik	Mean (SD)	Median (Q1-Q3)
Usia (tahun)	62 (11,90)	
Komorbid		5,0 (1,0-2,0)
Potensi Interaksi Obat		2,0 (1,0-3,75)
Level Interaksi Obat :		

Mayor		0,0 (0,0-1,0)
Moderat		1,0 (1,0-3,0)
Minor		0,0 (0,0-1,0)
Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	55	55,0
Perempuan	45	45,0
Usia (tahun)		
20 – 39	3	3,0
40 – 59	33	33,0
≥ 60	64	64,0
Komorbid		
1	23	23,0
≥ 2	77	77,0
Jumlah obat yang diresepkan per pasien		
2 – 4	45	45,07
≥ 5	55	55,0
Interaksi Obat		
Ya	91	91
Tidak	9	9

Tabel 2 Jumlah Obat Yang Diresepkan dan Potensi Interaksi Obat

Variabel	Minimum	Maksimum	Jumlah
Jumlah Obat Yang Diresepkan	2	11	529
Potensi Interaksi Obat	0	13	253
Level Interaksi Obat :			
Mayor	0	2	30
Moderat	0	8	175
Minor	0	4	45

Dari hasil penelitian ini juga diperoleh golongan obat antihipertensi yang digunakan dalam pengobatan pasien hipertensi di RSUD X Kota Makassar yang ditunjukkan pada tabel 4.3 di bawah ini.

Tabel 3 Obat yang paling sering memiliki potensi interaksi pada pengobatan pasien dengan diagnosa primer hipertensi di RSUD X Kota Makassar Periode Maret-Juni 2020

No	Level Interaksi	Frekuensi (n)	Golongan	Mekanisme Interaksi
1	Mayor			
a	Amlodipin-Simvastatin	18	CCB-Statin	Farmakokinetik
2	Moderat			
a	Amlodipin-Bisoprolol	25	CCB-BB	Farmakokinetik
b	Bisoprolol-Valsartan	15	BB-ARB	Farmakodinamik
c	Furosemid-Bisoprolol	13	Diuretik-CCB	
d	Clopidogrel-Lansoprazol	7	Antiplatelet-PPI	

e	Nitrogliserin-Amlodipin	7	Nitrat-CCB	
f	Simvastatin-Lansoprazol	6	Statin-PPI	
g	Aspirin-Clopidogrel	6	Antiplatelet-Antiplatelet	Farmakodinamik
3	Minor			
a	Aspirin-Bisoprolol	14	Antiplatelet-BB	Farmakodinamik
b	Furosemid-Aspirin	7	Diuretik-Antiplatelet	

Tabel 4 Distribusi penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di RSUD X Kota Makassar Periode Juli-September 2020 (n=100)

No.	Golongan	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1	ARB	29	29
2	CCB	41	41
3	Diuretika	35	35
4	ACE-i	11	11

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat menggunakan uji chi square antara variabel bebas dan terikat disajikan pada tabel di bawah ini.

Tabel 5 Analisis Hubungan Komorbid Dan Interaksi Obat di RSUD X Kota Makassar Periode Maret-Juni 2020 (n = 100)

Komorbid	Interaksi Obat		Jumlah (%)	p value
	Ya (%)	Tidak (%)		
1	18 (78,3)	5 (21,7)	23 (100)	0,028
≥ 2	73 (94,8)	4 (5,2)	37 (100)	
Jumlah	91 (91)	9 (9)	100 (100)	

Tabel 6 Analisis Hubungan Jumlah Obat Yang Diminum Dan Interaksi Obat di RSUD X Kota Makassar Periode Maret-Juni 2020 (n = 100)

Jumlah Obat Yang Diresepkan	Interaksi Obat		Jumlah (%)	p value*
	Ya (%)	Tidak (%)		
2 – 4	37 (82,2)	8 (17,8)	45 (100)	0,001
≥ 5	55 (100)	0 (0,0)	55 (100)	
Jumlah	91 (91)	9 (9)	100 (100)	

*Uji Fisher's Exact

3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat menggunakan regresi logistik ganda antara variabel bebas dan variabel terikat. Sebagai variabel bebas adalah umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jumlah obat yang digunakan, dan komorbid dan variabel terikat adalah interaksi obat. Dari analisis regresi logistik dengan metode *backward* diperoleh hasil dengan model seperti pada tabel di bawah ini.

Tabel 7 Hasil analisis Regresi Logistik Ganda Komorbid dan Jumlah Obat yang Diminum Terhadap Interaksi Obat Dengan Metode Backward (n = 100)

Variabel Bebas	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B)	
					Lower	Upper
Tahap 1						
Jumlah obat yang diminum	2,143	3,270	0,071	8,526	0,836	87,002
Komorbid	0,565	0,497	0,481	1,759	0,366	8,455
Konstanta	1,281					
Tahap 2						
Jumlah obat yang diminum	2,458	5,159	0,023	11,676	1,401	97,322
Konstanta	1,531					

PEMBAHASAN

Dari 100 pasien hipertensi rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah periode Maret – Juni 2020, ditemukan pasien laki-laki jumlahnya tidak jauh berbeda dengan pasien perempuan (tabel 1). Usia pasien hipertensi yang terlibat dalam penelitian ini rata-rata 62 tahun. Pada kelompok umur penderita didominasi umur ≥ 60 tahun (tabel 1). Usia ini merupakan usia dengan prevalensi yang tinggi pada kasus hipertensi ([Kearney et al., 2005](#)). Insidensi hipertensi meningkat seiring dengan pertambahan umur. Peningkatan umur akan menyebabkan beberapa perubahan fisiologis. Hipertensi merupakan penyakit multifaktorial yang munculnya oleh karena interaksi berbagai faktor. Dengan bertambahnya umur, maka tekanan darah juga akan meningkat. Tekanan darah meningkat karena kelenturan pembuluh darah besar yang berkurang pada penambahan umur. Setelah umur 45 tahun, dinding arteri akan mengalami penebalan oleh karena adanya penumpukan zat kolagen pada lapisan otot, sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit dan menjadi kaku ([Dipiro et al., 2008](#)). Hal ini diduga karena pada usia tersebut manusia mengalami penurunan fungsi organ dan sistem organ termasuk sirkulasi darah, apalagi jika disertai dengan pola hidup yang tidak sehat.

Dari hasil penelitian (tabel 1) menunjukkan penderita hipertensi yang terlibat dalam penelitian rata-rata memiliki 5 komorbid. Pasien dengan komorbid ≥ 2 jauh lebih banyak, 77% (77 orang) dibanding pasien hipertensi dengan 1 komorbid, 33% (33 orang). Hasil ini dapat dijelaskan bahwa tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak,

dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transientischemic attack*), penyakit arteri koroner (infark miokard, angina), gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung ([Dosh, 2001](#)).

Adanya komorbid pada pasien hipertensi sehingga membutuhkan beberapa obat untuk terapinya (tabel 1), karena selain meresepkan obat untuk penyakit utama, juga akan diberikan obat untuk mengobati kondisi komorbidnya yang dapat memperburuk kondisi penyakit hipertensi atau secara bersama-sama mempercepat dan memperburuk kondisi kesehatan.

Berdasarkan hasil penelitianditemukanpotensi interaksi obat sebesar 91% (91 resep). Tingginya angka potensi interaksi obat pada penelitian ini berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi yaitu jumlah komorbid (penyakit penyerta), dan jumlah obat yang diresepkan kepada pasien.

Rata-rata potensi interaksi obat per lembar resep sebesar 2. Artinya dalam setiap lembar resep rata-rata ada 2 interaksi obat yang berpotensi terjadi dengan level interaksi mayor, moderat, minor, baik sebagai dengan satu level interaksi saja, misalnya moderat, mayor, atau minor semua, ataupun kombinasi diantaranya, sebagai contoh pada resep pasien dengan nomor urut 47. Dari keseluruhan lembar resep (100), terdapat 529 item obat yang diresepkan, dengan

paling sedikit 2 item obat dan paling banyak 11 item obat per lembar resep. Dari jumlah ini terdapat 253 potensi interaksi obat dengan potensi interaksi obat terbanyak sebesar 13 (tabel 2). Artinya terdapat lembar resep dengan 13 interaksi obat yang berpotensi terjadi (resep pasien dengan nomor urut 74).

Pada level interaksi obat, ditemukan level moderat paling banyak. Dari keseluruhan lembar resep (100), ditemukan 175 potensi interaksi obat, dengan jumlah terbesar 8. Artinya terdapat lembar resep dengan 8 interaksi obat level moderat yang berpotensi terjadi (resep pasien dengan nomor urut 74). Kemudian level minor sebanyak 45 dengan jumlah terbesar 4, dan level mayor sebanyak 30 dengan jumlah terbesar 2. Meskipun level mayor memiliki jumlah yang sedikit, namun kondisi ini perlu dimonitoring secara ketat selama penggunaan oleh pasien, terkait beratnya resiko efek yang tidak diinginkan terjadi. Dari data ditemukan terdapat empat lembar resep dengan 2 potensi interaksi obat level mayor (resep pasien dengan nomor urut 19,23,42, dan 78). Dalam hal ini, pasien perlu mendapat pengawasan yang ketat dari petugas kesehatan (dokter, apoteker) dalam meminum obatnya.

Dari tabel 3 menunjukkan amlodipin dan simvastatin adalah dua obat dengan potensi interaksi yang paling sering ditemukan (18 kali) pada level mayor. Pasien yang mendapat kedua obat ini perlu diberikan informasi terkait efek samping yang akan terjadi, yaitu miopati, yang dapat mengurangi kepatuhan dalam minum obat. Pada level moderat amlodipin dan bisoprolol adalah dua obat dengan potensi interaksi yang paling sering ditemukan (25 kali), diikuti bisoprolol-valsartan (15 kali), dan furosemid-bisoprolol (13 kali).

Golongan obat antihipertensi yang paling sering diresepkan adalah CCB sebanyak 41 kali, kemudian diuretik 35 kali, ARB 29 kali, dan ACE-i 11 kali. *Calcium Channel Blocker* direkomendasikan pada pasien lanjut usia, jantung, stroke dan pada orang kulit hitam (Rakhmah, 2018). Efek anti hipertensi dari CCB berhubungan dengan dosis, bila dosis ditambah maka efek anti hipertensi semakin besar dan tidak menimbulkan efek toleransi (Mufidah & Kusumaningrum, 2014). Menurut guideline JNC VIII, golongan ARB dan ACE-I dapat direkomendasikan pada pasien dengan diabetes, penyakit jantung dan *stroke*. ARB dan ACE-I pada DM dapat mengurangi peningkatan kearah DM nefropati atau penyakit ginjal kronik karena

memiliki efek vasodilatasi pada arteri ginjal (Rakhmah, 2018).

Dari hasil analisis bivariat menggunakan uji *chi square* menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid, jumlah obat yang diresepkan terhadap potensi interaksi obat, dengan masing-masing nilai $p = 0,028$ dan $0,001$. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa komorbid dan jumlah obat yang diresepkan memiliki pengaruh terhadap potensi interaksi obat.

Untuk menentukan prediktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat maka dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan regresi logistik ganda. Hasil dari analisis bivariat yang memiliki nilai $p < 0,25$ dimasukkan dalam uji regresi logistik. Karena faktor komorbid dan jumlah obat yang diresepkan menunjukkan pengaruh yang bermakna, sehingga kedua faktor ini dimasukkan dalam uji regresi logistik

Hasil analisis regresi logistik (tabel 7) menemukan faktor jumlah obat yang diresepkan memiliki nilai $p = 0,023$ ($p < 0,05$), $OR=11,676$ ($IK95\% 1,401-97,322$). Nilai ini menunjukkan bahwa jumlah obat yang diresepkan merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat. Dari nilai OR ini dapat diartikan odds jumlah obat yang diresepkan ≥ 5 terhadap potensi interaksi obat 11,676 kali odds jumlah obat yang diresepkan 2-4 item

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Parulian, dkk. (2019) yang juga menemukan semakin banyak jumlah obat yang diresepkan semakin banyak pula interaksi yang terjadi. Hasil penelitian menyimpulkan jumlah obat yang diresepkan merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap potensi interaksi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Bagheri, et al. 2000. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50: 479-484. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00282.x>
- Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufknes HG, Stricker BH., 2007, Hospitalisations and emergency departement visits due to drug-drug

- interactions: A literature review, *Pharmacopedimeiol Drug Saf*; 6:641-51
- Dipiro J.T. Yee, G.C., Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M., 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, Seventh Edition, *The McGraw Hill Companies*, United States of America.
- Dosh SA. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *J.Fam Pract* 2001;50:707-712
- Grassaby PF., 2010, Adverse drug interactions. *Pract Nurse*;40:32-5
- Grattagliano I, Portincasa P, D'Ambrosio G, Palmieri VO, Palasciano G., 2010, Avoiding drug interactions: here's help. *J Fam Pract*;59:322-9. PMID 20544064
- Juurlink, et al. 2003. Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *JAMA*. 2003;289(13):1652–1658. doi:10.1001/jama. 289.13.1652
- Kearney PM., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton PK., He J. 2005. Global burden of hypertension : analysis of worldwide data. *The Lancet*, 365 (9455) : 217 – 23
- Mahamudu YS, Citraningtyas G, Rotinsulu H, 2016, *Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari – Maret 2016*
- Mufidah & Kusumaningrum, 2014. Gambaran Penggunaan Obat Antihipertensi di Apotek Mitra Sehat. *Jurnal Farmasetik* Vol 3 No.2 Hal-42-48
- Merlo J , Liedholm H , Lindblad U , Björck-Linné A , Fält J , Lindberg G , Melander A. 2001. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study, *BMJ* 2001 Aug 25;323(7310):427-8, Doi: 10.1136/bmj.323.7310.427.
- Moiteiro C, Marques FB, Ribeiro CF., 2007, Interacoes medicamentosas como causa de iatrogenia evitavel. *Rev Port Clin Geral*; 23:63-73
- Parulian, L., Listyanti, E., Hati, A. K., & Sunna, I. (2019). Analisis Hubungan Polifarmasi Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Yang Mendapat Obat Hipertensi Di Rsp. Dr. Ario Wirawan Periode Januari-Maret 2019. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 02(September), 79–86
- Pirmohamed M. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:62-4. PMID: 20213370 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-010-1309-1> 3
- Rakhmah, S. A. (2018). Potensi Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soegiri Lamongan Periode Tahun 2017. *Repisatory Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang*. Malang
- Rijkom, Zwart-van Jeannette, et al. 2009. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *British journal of clinical pharmacology*. 68. 187-93. 10.1111/j.1365-2125.2009.03443.x.
- Tatro D, 2015. Drug Interaction Facts. 2015. The Authority on Drug Interactions. *Wolters Kluwer Health*.

