

ANALISIS FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP KEJADIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK RAWAT INAP DI RSUD LABUANG BAJI MAKASSAR

Dian Ekasafitri¹, Raimundus Chaliks¹, Rusli¹

¹Politeknik Kesehatan Kemenkes Makassar

e-mail : d

ABSTRACT

Drug interactions are one of the categories of drug-related problems that can affect patient clinical outcomes. With increasing drug complexity, polypharmacy and drug interactions tend to occur. This study aims to determine the factors that influence the incidence of drug interactions, the pattern of mechanisms, and the severity of drug interactions in patients with chronic kidney failure hospitalized at Labuang Baji Hospital Makassar. This type of research is observational with a cross sectional approach. This research was conducted in April-May 2015 with a total sample of 82 medical records with the sampling technique was done by proportioned stratified sampling. The instruments used are Drug Interaction Fact book 4th edition, Medscape for windows phone, Stockley's Drug Interactions. Data analysis was carried out in stages including univariate and bivariate analysis using Spearman Rho and Mann Whitney. The results showed that the incidence of drug interactions was 52.4% with a total of 133 cases. The results of the analysis using the Spearman Rho test found 3 factors that influenced the incidence of drug interactions, namely the number of drugs used ($p = 0.000$), length of hospitalization ($p = 0.000$), and complications ($p = 0.001$). Based on the pattern of pharmacodynamic interaction mechanisms of 43.6%, pharmacokinetics 3.7%, and unknown 53.6% with a major severity level of 15.5%, 37.5% moderate, and 49.6% minor.

Keywords: drug interactions, chronic renal failure

ABSTRAK

Interaksi obat merupakan salah satu kategori masalah yang terkait dengan obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Dengan meningkatnya kompleksitas obat cenderung terjadinya polifarmasi dan kemungkinan terjadi interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat, pola mekanisme, dan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar. Jenis penelitian ini adalah observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April-Mei 2015 dengan jumlah sampel sebanyak 82 rekam medik

dengan teknik pengambilan sampel dilakukan secara *proportioned stratified sampling*. Instrumen yang digunakan yaitu *Drug Interaction Fact book 4th edition, Medscape for windows phone, Stockley's Drug Interactions*. Analisis data dilakukan secara bertahap mencakup analisis univariat dan bivariat menggunakan *Spearman Rho* dan *Mann Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan kejadian interaksi obat sebesar 52,4% dengan jumlah kasus sebanyak 133 kasus. Hasil analisis dengan uji *Spearman Rho* menemukan 3 faktor yang berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat yaitu jumlah obat yang digunakan ($p = 0,000$), lama rawat inap ($p = 0,000$), dan komplikasi ($p = 0,001$). Berdasarkan pola mekanisme interaksi farmakodinamik sebesar 43,6%, farmakokinetik 3,7%, dan *unknown* 53,6% dengan tingkat keparahan *major* sebesar 15,5%, *moderate* sebesar 37,5%, dan *minor* sebesar 49,6%.

Kata kunci : Interaksi obat, gagal ginjal kronik

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik (GGK) adalah suatu kondisi dimana seorang pasien telah mengalami kerusakan ginjal secara permanen sehingga memerlukan terapi pengganti ginjal. Tingkat penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan penyakit ginjal tahap akhir yang ditandai dengan fungsi ginjal ginjal berkurang selama 3 bulan berturut-turut (William, 2008).

Kondisi ini diperparah dengan munculnya berbagai komplikasi seperti gangguan cairan dan keseimbangan elektrolit (retensi natrium dan air, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, hiperurisemia), asidosis metabolik, hipertensi, anemia, gagal jantung, mual dan muntah, pruritis, hiperlipidemia, koagulopati, dan infeksi (Syamsiah dkk., 2005 dalam Putra, 2007).

GGK merupakan *silent epidemic* dengan jumlah penderita yang terus meningkat serta berpotensi mengalami berbagai komplikasi hingga dapat berakhir pada kematian dini. Pada akhir tahun 2004, sekitar 1.783.000 individu di dunia merupakan pasien penyakit ginjal kronik yang membutuhkan terapi pengganti ginjal dan sebanyak 77% menjalani terapi dialisis rutin. Di Brazil diperkirakan jumlah pasien GGK yang membutuhkan terapi pengganti dari tahun 2000 sampai 2010 mencapai

90.000 pasien, sedangkan menurut data WHO hingga akhir tahun 2015 sebanyak 36 juta orang warga dunia meninggal dunia akibat GGK (Data survei, 2011).

Pada penelitian yang dilakukan di klinik Centro Hiperdia Minas Brazil ada sepuluh obat yang paling sering diresepkan untuk pasien GGK yaitu : furosemid (8,4%), simvastatin (7,1%), losartan (7,1%), asam asetilsalisilat (5,2%), kaptopril (4,7%), hidrokloriazid (4,7%), omeprazol (4,5%), enalapril (4,1%), amlodipin (3,3%), dan nifedipin (3,1%) (Marquito, 2013).

Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan pada saat ini dan berkembangnya polifarmasi maka kemungkinan terjadinya interaksi obat makin besar. Interaksi obat perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi diantara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik, dan kondisi kesehatan pasien (Fradgley, 2003 dalam Irnawati, 2014).

Kompleksnya terapi yang diperlukan memaksa banyaknya penggunaan berbagai kombinasi obat (polifarmasi) yang cenderung

akan meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat misalnya istilah interaksi obat yang terjadi jika obat yang diberikan tidak tercampur dengan baik dalam cairan infus akan menyebabkan reaksi fisika-kimia (Stockley, 2008).

Menurut laporan *Institute of Medicine* di Amerika Serikat tahun 2000, angka kejadian dari interaksi obat dalam klinik cukup besar. Dari data, diketahui bahwa 44.000 – 98.000 kematian terjadi setiap tahunnya akibat berbagai kesalahan dalam klinis, dan sekitar 7.000 kematian terjadi karena efek samping dari pengobatan yang dilakukan termasuk akibat dari interaksi obat. (Almeida, 2007 dalam Putra, 2007).

Dari hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Hasanuddin Damrah Manna Bengkulu menunjukkan interaksi obat terjadi 21,67% pada pasien rawat inap dengan pola mekanisme interaksi adalah interaksi farmakokinetik 3,92%, interaksi obat farmakodinamik 72,55%, dan *unknown* 23,53%, sedangkan tingkat keparahan interaksinya adalah *major* 5,88%, *moderate* 66,67%, dan *minor* 27,45%. Pada pasien rawat jalan interaksi obat yang terjadi sebesar 56,06% dengan pola mekanisme interaksi adalah interaksi farmakokinetik 32,66%, farmakodinamik 33,47%, dan *unknown* 38,87%, sedangkan tingkat keparahan interaksinya adalah *major* 22,98%, *moderate* 59,27%, dan *minor* 17,74% (Setiawan, 2011).

Sedangkan penelitian yang dilakukan di RS Dokter Soedarso menyatakan bahwa potensi interaksi obat terjadi sebanyak 20% pada resep yang menerima < 5 jenis obat dan 46% pada resep yang menerima ≥ 5 jenis obat dari total resep 240 lembar. Penelitian ini menemukan 107 kejadian interaksi obat dengan mekanisme interaksi obat farmakokinetik 3,74%, farmakodinamik 59,81%, dan tidak diketahui 36,45% (Mayasari, 2013).

Beberapa penelitian tentang potensi interaksi obat telah dilakukan baik di negara-negara barat maupun di Asia termasuk Indonesia. Namun penelitian tentang interaksi obat pada pasien GGK masih sedikit dilakukan di Indonesia khususnya di Kota Makassar. Salah satu rumah sakit di Kota Makassar menangani pasien GGK yaitu Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji Makassar, dimana kunjungan pasien tiap tahunnya mengalami peningkatan khususnya pasien rawat inap untuk pasien GGK. Pada tahun 2011 kunjungan pasien GGK rawat inap hanya 1 orang, pada tahun 2012 sebanyak 10 orang, sedangkan pada tahun 2013 mengalami peningkatan yang sangat drastis yaitu sebanyak 103 pasien, sementara untuk tahun 2014 dari bulan Januari sampai Juni terdapat 58 pasien (Data rekam medik RSUD Labuang Baji Makassar, 2014).

Mengingat dampak yang ditimbulkan yaitu kejadian interaksi obat yang berpotensi parah pada pasien GGK dan populasi yang sering mengalami kejadian ini adalah sebagian pasien hipertensi, diabetes, dan pasien gangguan ekskresi ginjal, serta melihat dari data kunjungan pasien yang terus meningkat tiap tahunnya, maka perlu dilakukan penelitian analisis faktor yang berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013.

METODE

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian adalah analitik observasional. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional* pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar pada tahun 2013. Pengumpulan data secara retrospektif untuk mendapatkan data umum dan rekam medik pasien.

B. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang digunakan yaitu semua data rekam medik pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Kota Makassar tahun 2013. Sedangkan sampel yang digunakan adalah data rekam medik pasien GGK rawat inap pasien GGK di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 yang diambil menggunakan teknik *proportioned stratified sampling*. Sampel dihitung berdasarkan rumus Slovin dengan tingkat kesalahan 5%.

Rumus Slovin :

$$n = \frac{N}{1 + N(d)^2}$$

Keterangan :

n : Ukuran sampel

N : Ukuran populasi (Jan-Des 2013 = 103)

d : Nilai kritis yang diinginkan (0,05)

Berdasarkan rumus di atas, maka jumlah sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah :

$$\begin{aligned} & \frac{\text{ukuran sampel}}{\text{ukuran populasi}} \\ &= \frac{\text{ukuran populasi}}{1 + \text{ukuran populasi} (0,05)^2} \\ &= \frac{103}{1 + 103 (0,05)^2} \\ &= 82 \end{aligned}$$

Untuk setiap bulan jumlah sampel yang diambil dalam penelitian ini yaitu;

$$\text{Sampel per bulan} = \frac{\text{Jumlah Sampel}}{\text{Ukuran Populasi}} \times$$

Jumlah pasien per bulan

1. Untuk bulan Januari = $\frac{82}{103} \times$
9 = 7 pasien
2. Untuk bulan Februari = $\frac{82}{103} \times$
10 = 8 pasien
3. Untuk bulan Maret = $\frac{82}{103} \times$
8 = 6 pasien
4. Untuk bulan April = $\frac{82}{103}$
x 7 = 5 pasien

5. Untuk bulan Mei = $\frac{82}{103}$
x 9 = 7 pasien
6. Untuk bulan Juni = $\frac{82}{103} \times$
10 = 8 pasien
7. Untuk bulan Juli = $\frac{82}{103} \times$
10 = 8 pasien
8. Untuk bulan Agustus = $\frac{82}{103}$
x 7 = 5 pasien
9. Untuk bulan September =
9 = 9 pasien
10. Untuk bulan Oktober = $\frac{82}{103}$
9 = 7 pasien
11. Untuk bulan November = $\frac{82}{103}$
x 7 = 5 pasien
12. Untuk bulan Desember = $\frac{82}{103} \times$
8 = 6 pasien

Sampel yang diambil harus

memenuhi kriteria;

a. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien dengan penyakit GGK yang tercatat dalam data rekam medik.
- 2) Umur pasien 15-80 tahun.
- 3) Pasien dengan terapi obat ≥ 2 macam
- 4) Merupakan pasien rawat inap.

b. Kriteria eksklusi

- 1) Pasien yang memiliki pencatatan riwayat pengobatan yang tidak lengkap pada dokumen rekam mediknya
- 2) Pasien dengan penyakit stroke.

C. Teknik Pengumpulan Data

Data yang diambil berupa data sekunder dengan cara mengumpulkan hasil pencacatan profil pengobatan pasien yang diperoleh dari rekam medik pasien GGK dari bulan Januari-Desember 2013 di instalasi rawat inap RSUD Labuang Baji Makassar.

D. Instrumen Penelitian

Instrumen yang akan digunakan pada penelitian ini terdiri dari :

1. Catatan rekam medik pasien.

2. Lembar pengumpul data.
 3. *Drug Interaction Fact book 4th edition.*
 4. *Medscape for windows phone.*
 5. *Stockley's Drug Interactions.*
- E. Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan dan analisis data yaitu data yang diperoleh dari rekam medik yang dianalisis berdasarkan teori dan dikelola dalam lembar pengumpulan data. Pengambilan data dilakukan melalui pencatatan rekam medik di RSUD Labuang Baji Kota Makassar meliputi data kualitatif dan kuantitatif serta kelengkapan data pasien (seperti usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, tindakan terhadap penyakit, lama pengobatan). Data yang diambil dipindahkan ke lembaran pengumpul data yang telah disiapkan.

Analisis data dilakukan dengan cara melihat hasil rekam medik berupa riwayat pengobatan, kemudian dianalisis apakah ada obat yang dapat berinteraksi sesuai dengan literatur dengan melihat interval pemberian obat.

Adapun penarikan kesimpulan adalah menghitung berapa kejadian interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat inap penyakit dalam di RSUD Labuang Baji Makassar pada tahun 2013 yang sesuai dengan kriteria sampel.

F. Teknik Analisis Data

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan komputer. Sebelum data dimasukkan ke dalam komputer, dilakukan *editing, coding*, lalu *entry* data. Kemudian dengan menggunakan komputer, dilakukan analisis data, yaitu:

a. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan setiap variabel yang diteliti. Pendeskripsian tersebut meliputi distribusi frekuensi dari variabel dependen (kejadian interaksi obat) dan variabel independen (faktor : umur, jenis kelamin, komplikasi, jumlah obat yang digunakan, dan lama rawat inap) yang disajikan dalam bentuk tabel frekuensi.

Selanjutnya dilakukan analisis terhadap tampilan data tersebut. Hasil statistik untuk variabel independen meliputi frekuensi dan persentase. Hasil statistik untuk variabel dependen meliputi frekuensi dan persentase. Analisis data univariat dilakukan menggunakan *software* SPSS for windows.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel yaitu variabel dependen (kejadian interaksi obat) dan variabel independen (faktor-faktor : umur, jenis kelamin, komplikasi, jumlah obat yang digunakan, lama rawat inap, dan status profesional dokter penulis resep). Analisis bivariat yang digunakan adalah korelasi bivariat *Spearman Rho* (r) dan uji komparatif *Mann Whitney*. Uji ini dipilih karena data berskala kategorik-kategorik. Analisis data bivariat dilakukan menggunakan *software* SPSS for windows.

G. Definisi Operasional

1. Pasien GGK adalah pasien c penyakit GGK yang tercatat terdiagnosa dalam rekam medik yang menjalani rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar pada bulan Januari-Desember 2013.
2. Identifikasi yaitu melihat bagaimana interaksi obat pada pasien GGK terhadap pemberian dua atau lebih obat yang diberikan bersamaan.
3. Interaksi obat yang dimaksud adalah interaksi yang terjadi ketika efek farmakokinetik dan efek farmakodinamik dari suatu obat pada pasien GGK di RSUD Labuang Baji Makassar.
4. Tingkat keparahan yang dimaksud adalah tingkat keparahan *major, moderate*, dan *minor* pada pasien GGK di RSUD Labuang Baji Makassar

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan di RSUD Labuang Baji Makassar

pada bulan April - Mei 2015 mengenai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap diperoleh data pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 82 orang.

Karakteristik sampel ditampilkan dalam tabel 4 di bawah ini :

Tabel 4. Distribusi potensi interaksi obat berdasarkan karakteristik pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n = 82)

Variabel	Interaksi				Total
	Ya		Tidak		
	n	%	N	%	
Jenis Kelamin					
Laki-Laki	16	37,2	19	48,7	35
Perempuan	27	62,8	20	51,3	47
Usia (tahun)					
< 35	5	11,6	5	12,8	10
35-55	20	46,5	22	56,4	42
> 55	18	41,9	12	30,8	30
Komplikasi					
Tanpa komplikasi	3	7,0	9	23,1	12
1	12	27,9	18	46,2	30
≥ 2	28	65,1	12	30,8	40
Jumlah Obat yang digunakan					
3	2	4,7	16	41,0	18
4-6	7	16,3	15	38,5	22
> 6	34	79,1	8	20,5	42
Lama Rawat Inap (hari)					
< 3	3	7,0	16	41,0	19
4-6	19	44,2	15	38,5	34
> 6	21	48,8	8	20,5	29

Pada tabel 4 dapat dilihat bahwa potensi kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan mengalami potensi kejadian interaksi obat lebih besar daripada pasien dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sekitar 62,8%, sedangkan pada pasien berjenis kelamin laki-laki sebesar 37,2%. Berdasarkan usia pasien yang paling banyak mengalami potensi kejadian interaksi obat sebagian besar berusia 35-55 tahun yakni sebanyak 20 pasien dengan kejadian interaksi obat sebesar 46,5%, disusul pasien dengan

usia > 55 tahun yaitu sebanyak 41,9%, sedangkan pasien dengan usia < 35 tahun memiliki potensi kejadian interaksi obat paling sedikit yaitu sebesar 11,6%. Berdasarkan komplikasi penyakit pasien yang tanpa komplikasi memiliki potensi kejadian interaksi obat sebesar 7,0%, pasien dengan satu komplikasi penyakit memiliki potensi kejadian interaksi obat sebesar 27,9%, dan pasien yang memiliki komplikasi ≥ 2 komplikasi penyakit memiliki potensi kejadian interaksi obat sebesar 65,1%. Berdasarkan banyaknya obat yang digunakan pasien, pasien yang menggunakan obat lebih dari 6 macam obat mengalami potensi

kejadian interaksi obat yang paling tinggi yakni sebesar 79,1%, disusul pasien yang menggunakan obat sebanyak 4-6 macam berpotensi mengalami kejadian interaksi obat sebanyak 16,3%, sedangkan pasien yang menggunakan obat 3 macam berpotensi mengalami kejadian interaksi obat paling rendah yakni sebanyak 4,7%. Berdasarkan lama pasien dirawat di rumah sakit, pasien yang dirawat selama < 3 hari memiliki potensi interaksi obat sebesar 7,0%, pasien yang dirawat selama 4 - 6 hari memiliki potensi

interaksi obat sebesar 44,2%, dan pasien yang dirawat lebih dari 6 hari memiliki potensi interaksi sebesar 48,8%.

Dari hasil distribusi potensi interaksi obat berdasarkan karakteristik pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar maka ditentukan hubungan tiap variabel yang digunakan dengan kejadian interaksi obat berdasarkan nilai p yang diperoleh. Hubungan tiap variabel dengan interaksi obat disajikan dalam tabel 5 di bawah ini :

Tabel 5. Hubungan antara tiap variabel dengan kejadian interaksi obat pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n = 82)

Variabel	Interaksi				Analisis	Korelasi (r)
	Ya		Tidak			
	N	%	N	%		
Jenis Kelamin					Uji komparatif <i>Mann Whitney</i> (p = 0,296)	
Laki-Laki	15	36,6	20	48,8		
Perempuan	26	63,4	21	51,2		
Usia (tahun)					Korelasi bivariat <i>Spearman</i> (p = 0,369)	0,101
< 35	4	9,8	6	14,6		
35-55	19	46,3	23	56,1		
> 55	18	43,9	12	29,3		
Komplikasi					Korelasi bivariat <i>Spearman</i> (p = 0,001)	0,356
Tanpa komplikasi	3	7,3	9	22,0		
1	12	29,3	18	43,9		
≥ 2	26	63,4	14	34,1		
Jumlah Obat yang digunakan					Korelasi bivariat <i>Spearman</i> (p = 0,000)	0,600
3	1	2,4	8	19,5		
4-6	8	19,5	16	39,0		
> 6	32	78,0	17	41,5		
Lama Rawat Inap (hari)					Korelasi bivariat <i>Spearman</i> (p = 0,000)	0,405
< 3	3	7,3	16	39,0		
4-6	16	39,0	17	41,5		
> 6	22	53,7	8	19,5		

Tabel 5 menunjukkan hubungan setiap variabel terhadap kejadian interaksi obat di RSUD Labuang Baji Makassar periode 2013 bahwa ada 3 variabel yang memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian interaksi obat pada taraf signifikansi 0,05 dimana nilai $p < 0,05$.

1. Hubungan variabel jenis kelamin dengan interaksi obat

Hasil uji komparatif *Mann Whitney* diperoleh nilai $p = 0,296$, karena $p > 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian interaksi obat pada

pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar.

2. Hubungan variabel usia dengan interaksi obat

Hasil uji korelasi bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,396$, karena $p > 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara usia dengan kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar dan dari hasil juga diperoleh nilai $r = 0,101$ yang menunjukkan korelasi yang sangat lemah (Dahlan, 2009).

3. Hubungan variabel komplikasi dengan interaksi obat

Hasil uji korelasi bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,001$, karena $p < 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa ada hubungan antara komplikasi dengan kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar dan dari hasil juga diperoleh nilai $r = 0,356$ yang menunjukkan korelasi yang lemah (Dahlan, 2009).

4. Hubungan variabel jumlah obat yang digunakan dengan interaksi obat

Tabel 6. Distribusi daftar obat yang paling banyak berinteraksi pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n = 82)

Nama Obat	Jumlah Obat	Porsentase Kasus (%)
Furosemid	68	51,12
Kaptopril	22	16,54
Valsartan	21	15,78
Aspilet	17	12,78
Insulin	14	10,52
Spironolakton	13	9,77
Parasetamol	12	9,02
Seftriakson	12	9,02

Pada tabel 6 dapat dilihat obat yang paling banyak berinteraksi dari keseluruhan jumlah kasus sebanyak 133 (n = 82) secara berurutan dari yang paling banyak yaitu furosemid 68 kasus (51,12%), kaptopril 22

Hasil uji korelasi bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,000$, karena $p < 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa ada hubungan antara jumlah obat yang digunakan dengan kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar dan dari hasil juga diperoleh nilai $r = 0,600$ yang menunjukkan korelasi yang kuat (Dahlan, 2009).

5. Hubungan variabel lama rawat inap dengan interaksi obat

Hasil uji korelasi bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,000$, karena $p < 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa ada hubungan antara lama rawat inap dengan kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar dan dari hasil juga diperoleh nilai $r = 0,405$ serta menunjukkan korelasi yang sedang (Dahlan, 2009).

Dari hasil data rekam medik beberapa obat yang diresepkan pada pasien gagal ginjal kronik banyak berinteraksi. Dari 82 pasien terdapat 133 kasus obat yang saling berinteraksi. Daftar obat yang berinteraksi dapat dilihat pada tabel 6 sebagai berikut:

kasus (16,54%), valsartan 21 kasus (15,74%), aspilet 17 kasus (12,78%), insulin 14 kasus (10,52%), spironolakton 13 kasus (9,77%), parasetamol 12 kasus (9,02%), dan terakhir seftriakson 12 kasus (9,02%).

Dari hasil penelitian juga diperoleh beberapa pasangan obat yang saling

berinteraksi yang ditunjukkan pada tabel 7 sebagai berikut :

Tabel 7. Distribusi pasangan obat yang paling sering berinteraksi pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n = 82)

No.	Pasangan Obat	Frekuensi
1	Furosemid – seftriakson	12
2	Furosemid – kaptopril	11
3	Furosemid – valsartan	10
4	Furosemid – parasetamol	10
5	Furosemid – spironolakton	7

Tabel 7 menunjukkan bahwa pasangan obat yang paling sering berinteraksi yaitu furosemid - seftriakson dengan frekuensi kejadian sebanyak 12 kasus, furosemid - kaptopril sebanyak 11 kasus, furosemid - valsartan sebanyak 10 kasus, furosemid - parasetamol sebanyak 10 kasus, furosemid - spironolakton sebanyak 7 kasus.

Pada kasus pemberian obat furosemid dan seftriakson dampak yang dihasilkan bila obat ini digunakan secara bersamaan dalam jangka waktu yang lama yaitu dampak yang merugikan dimana seftriakson dapat meningkatkan toksisitas furosemid yang terjadi secara farmakodinamik dan dapat meningkatkan resiko nefrotoksitas.

Selanjutnya kasus pemberian obat antara furosemid dan kaptopril akan mengakibatkan efek *loop diuretic* berkurang. Furosemid merupakan diuretik yang menjadi terapi utama untuk pasien gagal ginjal dan merupakan obat yang memerlukan kontrol dosis yang tepat sehingga dengan penggunaan dosis yang tidak tepat dapat mempengaruhi kerja obat. Sedangkan kaptopril adalah obat antihipertensi *first line* untuk gagal ginjal karena kaptopril terdialisis oleh proses hemodialisis sehingga

Tabel 8. Pola mekanisme interaksi obat berdasarkan jenis obat yang mengalami interaksi pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n = 82)

No	Nama Obat	Pola Mekanisme Interaksi Obat	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus
1	Furosemid – seftriakson	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	12

monitoring perlu pada penggunaan kaptopril pertama kali pada dosis inisial.

Pada kasus pemberian obat antara furosemid dan valsartan akan mengakibatkan efek furosemid menurun sedangkan efek valsartan meningkat pada serum kalium. Selain itu, gejala hipotensi mungkin terjadi ketika antagonis reseptor angiotensin II dimulai pada pasien yang menggunakan diuretik dosis tinggi.

Apabila furosemid diberikan bersamaan dengan parasetamol maka akan mengakibatkan parasetamol menurunkan ekskresi prostaglandin ginjal dan mengurangi aktivitas renin plasma. Sedangkan pada kasus pemberian obat antara furosemid dan spironolakton mengakibatkan efek spironolakton meningkat dan efek furosemid menurun pada serum kalium serta memiliki potensi interaksi obat yang berbahaya sehingga penggunaannya secara bersamaan harus diperhatikan.

Dari hasil daftar pasangan obat yang saling berinteraksi berikut akan disajikan pola mekanisme interaksi obat pada tabel 8 sebagai berikut :

2	Furosemid – kaptopril	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	11
3	Furosemid - valsartan	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	10
4	Furosemid – parasetamol	Farmakokinetik	<i>Minor</i>	10
5	Furosemid – spironolakton	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	7
6	Furosemid – aspilet	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	5
7	Amlodipin – simvastatin	<i>Unknown</i>	<i>Major</i>	4
8	Valsartan – simvastatin	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	3
9	Valsartan – aspilet	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	3
10	Insulin – fenovibrat	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	3
11	Metilprednison – simvastatin	<i>Unknown</i>	<i>Major</i>	3
12	Insulin – metformin	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	3
13	Insulin – aspilet	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	2
14	Amlodipin – metilprednison	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	2
15	Insulin – avelox	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	2
16	Ketorolak – valsartan	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	2
17	Amlodipin – bisoprolol	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	2
18	Kaptopril – valsartan	Farmakodinamik	<i>Major</i>	2
19	Kaptopril – insulin	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	2
20	Kaptopril – allupurinol	<i>Unknown</i>	<i>Major</i>	2
21	Kaptopril – spironolakton	Farmakodinamik	<i>Major</i>	2
22	Ranitidin – SF	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	2
23	Kaptopril – aspilet	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	2
24	Ketorolak – spironolakton	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	2
25	Furosemid – metilprednison	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	2
26	Furosemid – ciprofloxacina	Farmakokinetik	<i>Minor</i>	1
27	Furosemid – bisoprolol	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
28	Furosemid – cefadroxil	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	1
29	Furosemid – KSR	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
30	Furosemid – cefixime	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	1
31	Furosemid – diklofenat	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	1
32	Furosemid – metformin	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
33	Furosemid – candesartan	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
34	Furosemid – aminofilin	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
35	Furosemid – ketorolak	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	1
36	Aspilet - asam folat	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
37	Metronidazol – parasetamol	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
38	Ondansetron – ciprofloxacina	<i>Unknown</i>	<i>Major</i>	1
39	Aspilet – ciprofloxacina	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
40	Avelox – metilprednison	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
41	Insulin – metilprednison	Farmakodinamik	<i>Minor</i>	1
42	Simvastatin – fenovibrat	Farmakodinamik	<i>Major</i>	1
43	Metronidazol – amlodipin	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
44	Kaptopril – antasida	Farmakokinetik	<i>Minor</i>	1
45	KSR – spionolakton	Farmakokinetik	<i>Major</i>	1
46	Metilprednison – spironolakton	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1

47	Metoklorperamid – parasetamol	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
48	Aspilet – spironolakton	Farmakokinetik	<i>Minor</i>	1
49	Valsartan – spironolakton	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
50	ISDN – fluimucyl	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
51	Insulin – ciprofloxacin	Farmakodinamik	<i>Moderate</i>	1
52	Ketorolak – ciprofloxacin	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
53	Ranitidin – diklofenat	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
54	Ranitidin – antasida	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
55	Aspilet – diklofenat	<i>Unknown</i>	<i>Major</i>	1
56	Lansoprazole – metilprednison	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
57	Ranitidin – metformin	<i>Unknown</i>	<i>Moderate</i>	1
58	Ranitidin – ketorolak	<i>Unknown</i>	<i>Minor</i>	1
Total				133

Jenis interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan pada pasien gagal ginjal kronik rawat iap di RSUD Labuang Baji

Makassar tahun 2013 di tunjukkan pada tabel 9 sebagai berikut :

Tabel 9. Jenis pola mekanisme interaksi obat pada pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n= 82)

No	Pola mekanisme interaksi obat	Jumlah	%
1	Interaksi Farmakodinamik	58	43,6
2	Interaksi Farmakokinetik	5	3,7
3	Interaksi <i>Unknown</i>	70	53,6
Total		133	100

Jenis interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan pada pasien gagal ginjal

kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 ditunjukkan pada tabel 10.

Tabel 10. Tingkat keparahan interaksi obat pada pasien GGK rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar tahun 2013 (n= 82)

No	Tingkat keparahan interaksi obat	Jumlah	%
1	<i>Major</i>	18	13,5
2	<i>Moderate</i>	50	37,5
3	<i>Minor</i>	66	49,6
Total		133	100

Berdasarkan hasil penelitian, mekanisme interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik yang terjadi adalah interaksi farmakodinamik, farmakokinetik, dan untuk beberapa jenis obat melalui mekanisme belum/tidak diketahui mekanisme interaksinya secara tepat (*unknown*). Berdasarkan mekanisme interaksi yang disajikan dalam tabel 9, antara lain interaksi farmakodinamik adalah sebesar 43,6%, farmakokinetik 3,7%, dan *unknown* 53,6%.

Dibandingkan interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik lebih banyak yaitu sebanyak 58 kasus. Hal ini menunjukkan bahwa obat dengan obat yang diberikan saling berinteraksi lebih banyak pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis (saling memperkuat), dan antagonis (saling meniadakan).

Hal ini perlu perhatian farmasis, apabila mengacu pada tujuan utama asuhan kefarmasian untuk meminimalkan resiko terapi pasien, maka memeriksa kemungkinan adanya interaksi obat pada pengobatan pasien merupakan salah satu tugas untuk farmasis. Tingginya angka kejadian interaksi obat ini berkaitan dengan jumlah obat yang digunakan pasien dan lama rawat inap serta komplikasi yang terdiagnosa pada pasien.

Hal lain yang perlu diperhatikan adalah tingkat keparahan interaksi obat karena selain mengetahui mekanisme interaksi obat, tingkat keparahan interaksi juga memberikan pengetahuan tentang prioritas monitoring.

Pada tabel 10 menunjukkan tingkat keparahan interaksi obat, tingkat keparahan *major* sebanyak 18 kasus (15,5%), *moderate* sebesar 37,5%, dan *minor* sebesar 49,6%. Interaksi termasuk ke dalam tingkat keparahan *minor* jika interaksi yang terjadi bermakna kecil, dapat dihindari dengan cara menyesuaikan dosis, memantau efek yang timbul, obat yang diketahui berinteraksi dapat diganti dengan obat lain yang memiliki kerja yang sama namun tidak berinteraksi dengan obat lainnya atau obat yang berinteraksi jika memungkinkan dapat dihentikan penggunaannya. Dari hasil penelitian ditemukan ada obat yang paling banyak berinteraksi tetapi memiliki tingkat keparahan *minor* (rendah) misalnya furosemid yang diberikan secara bersamaan dengan seftriakson.

Interaksi dikategorikan dengan tingkat keparahan *moderate* jika suatu obat dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien. Efek interaksi *moderate* mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, memerlukan perawatan tambahan, dan lama tinggal di rumah sakit lebih lama. Efek interaksi ini dapat diatasi dengan cara menghindari kombinasi obat yang dapat berinteraksi atau hanya diresepkan dalam keadaan tertentu.

Sedangkan interaksi dalam kategori *major* terjadi jika terdapat probabilitas kejadian yang tinggi, membahayakan pasien, menyangkut nyawa pasien, dan dapat menyebabkan kerusakan permanen. Oleh karena itu dianjurkan untuk menghindari penggunaan obat-obat yang berinteraksi *major*, namun jika diperlukan dapat diresepkan hanya setelah dipertimbangkan keuntungan atau kerugiannya (Chairani, 2012).

B. Pembahasan

1. Hubungan variabel jenis kelamin dengan interaksi obat

Dari hasil analisis data menggunakan uji komparatif *Mann Whitney* diperoleh bahwa faktor jenis kelamin tidak berpengaruh/berhubungan dengan kejadian interaksi obat. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2014) bahwa jenis kelamin merupakan faktor yang tidak berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai $p = 0,121$, penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Chairani (2012) bahwa jenis kelamin adalah faktor yang tidak berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai $p = 0,801$. Hasil ini juga diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Jorge *et al* (2010) yaitu jenis kelamin bukan sebagai *predictor* terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai signifikansi $p = 0,560$, tidak ada perbedaan statistik yang signifikan yang ditemukan antara laki-laki dan wanita berkenaan dengan kejadian interaksi obat, namun penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2011) yang mengemukakan

bahwa faktor jenis kelamin berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai $p = 0,049$.

2. Hubungan variabel usia dengan interaksi obat

Usia merupakan variabel penting lain yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat, namun dari hasil uji bivariat *Spearman Rho* ditemukan tidak ada hubungan antara usia dengan kejadian interaksi obat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2014) bahwa usia merupakan faktor yang tidak berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai $p = 0,371$. Penelitian ini juga didukung oleh penelitian Chairani (2012) yang mengemukakan bahwa faktor usia tidak berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat dengan nilai $p = 0,418$, namun penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2011) bertentangan dengan penelitian ini yang mengemukakan bahwa faktor usia berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,010$.

3. Hubungan variabel komplikasi dengan interaksi obat

Hasil uji bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,005$, karena $p < 0,05$ maka dapat dikatakan bahwa ada hubungan antara komplikasi dengan kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chairani (2012) yang menyatakan bahwa faktor komplikasi berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,000$ serta penelitian yang dilakukan oleh Mateti *et al* (2011) yaitu komplikasi penyakit merupakan salah satu faktor resiko terjadinya interaksi obat dengan nilai $p = 0,001$, namun penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2014) yang mengatakan bahwa faktor komplikasi tidak berhubungan atau tidak berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,983$.

4. Hubungan variabel jumlah obat yang digunakan dengan interaksi obat

Jumlah obat yang digunakan merupakan faktor interaksi obat yang signifikan karena dari hasil penelitian jumlah kasus interaksi obat lebih banyak ketika mengalami polifarmasi. Dari hasil analisis data menggunakan uji bivariat *Spearman Rho* diperoleh bahwa jumlah obat yang digunakan berpengaruh/berhubungan dengan kejadian interaksi obat. Penelitian ini didukung oleh Chairani (2012) dimana jumlah obat yang digunakan berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,000$, penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2011) juga mengemukakan faktor jumlah obat yang digunakan berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,006$, serta penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2014) yang menunjukkan faktor jumlah obat yang digunakan berhubungan atau berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,026$. Penelitian lain yang memperkuat hasil ini telah dilakukan oleh Chakelba *et al* (2013) yang memperoleh hasil yaitu pasien dengan semakin banyak jumlah obat yang diresepkan sangat berpotensi besar untuk terjadinya interaksi obat dengan nilai AOR = 4,09 dan $p = 0,000$. Penelitian yang dilakukan oleh Jorge *et al* (2010) juga menunjukkan jumlah obat berpengaruh secara signifikan terhadap interaksi obat yang mana resiko interaksi obat meningkat dari 3-5 obat yang diberikan dengan nilai OR = 4,74 dan untuk jumlah obat yang diberikan ≥ 6 memiliki nilai OR = 23,03 dan nilai $p = 0,001$. Penelitian yang dilakukan oleh Nobili *et al* (2008) mengemukakan jumlah obat yang diberikan > 5 memiliki resiko interaksi obat yang lebih tinggi dibandingkan obat yang diberikan < 3 dengan nilai $p = 0,001$. Penelitian yang dilakukan Utami (2013) mengatakan terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat dalam satu resep dengan kejadian interaksi obat dengan nilai $p < 0,05$ dan kejadian interaksi obat 6 kali lebih tinggi pada resep yang mengandung ≥ 5 macam obat dari pada resep yang mengandung < 5 macam.

5. Hubungan variabel lama rawat inap dengan interaksi obat

Hasil uji bivariat *Spearman Rho* diperoleh nilai $p = 0,000$, karena $p < 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara lama rawat inap dengan kejadian interaksi obat. Hasil ini didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Matety *et al* (2011) yang menunjukkan hasil yang signifikan antara lama rawat inap dengan kejadian interaksi obat pada pasien dengan nilai $r = 0,960$ dan $p = 0,000$, namun hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Irnawati (2014) yang mengemukakan faktor lama rawat inap tidak berpengaruh terhadap interaksi obat dengan nilai $p = 0,983$.

Dari hasil penelitian yang dilakukan diperoleh kejadian interaksi obat sebanyak 43 (52,4%), 133 kasus, dan terdapat 3 variabel (jumlah obat yang digunakan, lama rawat inap, dan komplikasi) yang memiliki pengaruh yang signifikan dan hubungan terhadap kejadian interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik. Dari ketiga variabel tersebut variabel jumlah obat yang digunakan memiliki pengaruh dan hubungan yang kuat terhadap interaksi obat ($p = 0,000$, $r = 0,600$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chairani (2012) yang juga menemukan variabel jumlah obat yang digunakan memiliki hubungan yang kuat terhadap kejadian interaksi obat ($p = 0,000$, $r = 0,645$) dan penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2011) menyimpulkan bahwa faktor risiko utama kejadian interaksi obat adalah jumlah obat yang diberikan oleh dokter dimana kejadian interaksi obat terjadi 1,7 kali lebih tinggi pada subyek yang menerima ≥ 5 obat dibandingkan dengan pasien yang menerima < 5 obat, serta penelitian yang dilakukan oleh Ismail (2012) yang menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah obat ≥ 5 yang diresepkan lebih berpotensi memiliki interaksi obat sehingga direkomendasikan agar memantau penggunaan obat pada pasien untuk mencegah dan meminimalkan terjadinya kejadian interaksi obat.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian interaksi obat pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar yang diteliti adalah jumlah obat yang digunakan, lama rawat inap, dan komplikasi. Dari ketiga variabel tersebut jumlah obat yang digunakan memiliki pengaruh dan hubungan yang kuat terhadap interaksi obat.
2. Pola mekanisme interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar adalah interaksi farmakodinamik sebesar 43,6%, farmakokinetik 3,7%, dan tidak diketahui 53,6%.
3. Tingkat keparahan interaksi obat pada pasien gagal ginjal kronik rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar adalah *major* sebesar 15,5%, *moderate* sebesar 37,5%, dan *minor* sebesar 49,6%.

DAFTAR PUSTAKA

Bailei, G.R., dkk., 2004, *Medfacts Pocked Guide of Drug Interaction*, Second Edition, Middleton, Bone Care International, Nephrology Pharmacy Associated, Inc, hal. 1- 6

Baxter, K, 2008, *Stockley's Drug Interaction*, Edisi 8, Pharmaceutical Press, USA

- BNF, (2011), British National Formulary, BMJ Group, UK.
- Chairani, U, 2013, Studi Retrospektif Interaksi Obat pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Periode Januari-Juni 2012, Tesis, tidak diterbitkan, Universitas Sumatra Utara, Medan
- Chelkeba L., Alemseged F., Bedada W., 2013, *Assessment of potential drug-drug interactions among out patients receiving cardiovascular medications at Jimma University specialized hospital, South West Ethiopia*, International Journal of Basic & Clinical Pharmacology 2013;2:144-152
- Dahlan, S, 2009, Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan, Salemba Medika, Jakarta, hal.157
- Daryani, 2011, Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Keputusan Inisiasi Dialisis Pasien Gagal Ginjal tahap Akhir Di RSUP DR Soeradji Tirtonegoro Klaten, Tesis, tidak diterbitkan, Universitas Indonesia, Depok
- Departement of Health and Human Service Advancing Excellence in Health Care* www.ahrq.gov
- Drug Interaction Checker* 2013, *Medscape Reference Drug, Diseases and Procedures*, diakses pada 06-07-2015
- Hashem, G, 2005, Drug-drug Interaction, Departement of Pharmacology Cairo, Faculty of Medicine, Cairo University, hal. 4-15
- Inrawati, S.Hajar, 2014, Analisis Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri Penyakit Kardiovaskuler Rawat Inap Di Rsud Labuang Baji Makassar Tahun 2013, Karya Tulis Ilmiah, tidak diterbitkan, Politeknik Kesehatan Makassar.
- Ismail, M., dkk., 2012, *Frequency, Levels and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in a Pediatrics Ward of a Teaching Hospital in Pakistan*, Benin City, Tropical Journal of Pharmaceutical Research June 2013; 12 (3): 401-406
- Jorge., et al., 2012, *Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil.*, www.plosone.org vol.7, issue 10
- Julianty, Erythrina, 2014, Laporan Pendahuluan Ruang Perawatan Umum RSPAD Gatot Soebroto, Laporan Pendahuluan, tidak diterbitkan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of The National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2002*
- Marquito, A.B., dkk., 2013, *Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients*. Original Article, tidak diterbitkan, Campinas State University, Brazil

- Matety, UV., Rajakannan., et al., 2011, *Drug-drug interaction in hospitalized cardiac patient*, J Young Pharmacists 2011;3:329-33
- Mayasari, E., 2015, Analisis Potensi Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin pada Peresepan Pasien Rawat Jalan Peserta Askes RS Dokter Soedarso Pontianak Periode April-Juni 2013, Skripsi, tidak diterbitkan, Universitas Tanjungpura, Pontianak
- McCabe, B.J, dkk., 2003, Handbook of Food-Drug Interaction, United State of Amerika, CRC Press LLC
- Mutschler, Ernst.,1999, Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi. Penerbit ITB, Bandung, hal. 88-93
- Nobili, A., dkk., 2003, *Potentially Severe Drug Interactions in Erderly Outpatients Result of an Observational Study of an Administrative Prescription Database, Original Article*, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 34, 1-10
- Pisciatelli, S.C., 2005, Drug Interaction in Infections Disease, Edisi 2, Human press, New Jersey
- Putra, R.P, 2007, Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronis Hipertensi di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2007, Laporan Hasil Penelitian, tidak diterbitkan, Universitas Udayana, Denpasar
- Setiawan,T, 2011, Studi Retrospektif Interaksi Obat pada Pasien Jamkesmas di RSUD Hasanuddin Damrah Manna Bengkulu Selatan, Skripsi, tidak diterbitkan, Universitas Sumatra Utara, Medan.
- Siregar, J.P., Charles, 2003, Farmasi rumah Sakit Teori dan Penerapan, Buku Kedokteran ECG, Jakarta, hal 15-16
- Smeltzer, S.C., dan Bare B.G., 2001. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth. Edisi 8. Jakarta :EGC
- Tatro, DS., 2009, Drug Interaction Facts, A Wolters Kluwer Company, St Louis Missouri
- Stockley, I.H., 2008. Drug Interactions, Electronic Version. London: Pharmaceutical Press.
- Utami, M, 2013, Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Di Instalasi Rawat Jalan Askes RS Dokter Soedarso Pontianak, Skripsi, tidak diterbitkan, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- William, L, 2008, Handbook For Brunner & Suddart's Textbook of Medical – Surgical Nursing, Edisi 12, Philadelphia, hal. 591