

ANALISIS POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN ASMA RAWAT INAP BERDASARKAN ALAT UJI *MICROMEDEX*, *MEDSCAPE* DAN *DRUGS.COM*

Tuti Wiyati, Nora Wulandari, Rizka Chandra Damayanti

Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta Timur

ABSTRAK

Asma adalah penyakit inflamasi (radang) kronis pada saluran napas yang menyebabkan peningkatan hiperesponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik. Asma biasanya berkomplikasi dengan penyakit kronis lain sehingga menyebabkan terjadinya potensi interaksi obat pada pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran potensi interaksi obat dan membandingkan potensi kejadian interaksi obat berdasarkan alat deteksi interaksi obat pada pasien asma rawat inap. Metode penelitian ini adalah studi deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif dengan menggunakan data sekunder yaitu rekam medik pada pasien rawat inap dengan metode *total sampling*. Cara penapisan interaksi obat menggunakan penapisan elektronik menggunakan *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*. Hasil menunjukkan jenis interaksi obat pada tingkat keparahan *Major* berdasarkan alat deteksi *Micromedex* terdeteksi sebanyak 50 kasus (69,44%), *Medscape* terdeteksi sebanyak 8 kasus (9,87%) dan *Drugs.com* terdeteksi sebanyak 35 kasus (30,17%). Obat yang paling banyak berinteraksi berdasarkan tingkat keparahan *Major* yaitu antara obat methylprednisolone dan levofloxacin sebanyak 22 kasus.

Kata Kunci : Asma, Interaksi obat, Micromedex.

PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit inflamasi (radang) kronis pada saluran napas yang menyebabkan peningkatan hiperesponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik. Asma biasanya berkomplikasi dengan penyakit kronis lain sehingga menyebabkan terjadinya potensi interaksi obat pada pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran potensi interaksi obat dan membandingkan potensi kejadian interaksi obat berdasarkan alat deteksi interaksi obat pada pasien asma rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto periode Mei 2016–Oktober 2019. Pada Riskesdas 2018, sembilan belas provinsi di Indonesia yang mempunyai prevalensi penyakit asma dengan kategori semua umur melebihi angka nasional, DKI Jakarta sendiri masuk kedalam sembilan belas besar provinsi tersebut dengan kategori prevalensi asma tertinggi. DKI Jakarta berada di provinsi ke empat belas. (Riskesdas 2018). Prevalensi penyakit asma berdasarkan karakteristik umur, pada umur 25-34 tahun mempunyai prevalensi asma tertinggi yaitu 5,7 % dan umur <1 tahun mempunyai prevalensi asma terendah yaitu 1,5 %. Sedangkan untuk umur 1-4 tahun, umur 5-14 tahun dan umur 15-24 tahun mempunyai prevalensi asma yaitu 3,7 %, 3,8 % dan 5,5 % (Kemenkes 2015).

Interaksi obat adalah respon farmakologis atau respon klinis menjadi berbeda karena pemberian kombinasi obat bila dibandingkan efek dari obat tersebut jika diberikan obat secara tunggal. Interaksi bisa bersifat potensiasi atau antagonis efek suatu obat oleh obat lainnya, atau adakalanya beberapa efek lainnya (Tatro 2014).

Suatu penelitian tentang interaksi obat pada pasien asma dewasa di Rumah Sakit "X" tahun 2014 menunjukkan hasil dari 95 pasien ditemukan potensi interaksi obat sebanyak 512 kasus pada 74 pasien (77,89%) potensi interaksi obat (Nurul dkk 2014). Adapun penelitian pada pasien asma pediatri rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta periode bulan Januari 2015 mengalami kejadian potensi interaksi obat terjadi pada 31 pasien (28,18%) serta terdapat 48 kasus interaksi (Mochamad 2012). Dan adapun juga penelitian tentang yang dilakukan terhadap 160 pasien anak terdiagnosa asma dan telah berobat di rawat jalan RSIA Hermina Jatinegara periode Januari-Desember 2013 menunjukkan hasil 45 pasien ditemukan potensi interaksi sebanyak 116 kasus potensi interaksi (Firdaus 2015).

METODE PENELITIAN

Alat

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Inap

Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan *total sampling*. Dengan menggunakan alat deteksi *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com* serta data dari rekam medis.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan analitik korelatif dengan desain penelitian non eksperimental secara deskriptif analitik dengan tujuan untuk mencari hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat. Pengamatan dilakukan secara retrospektif. Populasi penelitian ini adalah semua pasien Asma rawat inap. Besar sampel pada penelitian ini yaitu sebanyak 60 responden. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien dengan diagnosa asma dengan atau tanpa disertai penyakit lainnya yang mendapatkan terapi obat minimal 2 jenis obat yang mempunyai data rekam medik lengkap.

Analisa Data

Analisa data yang digunakan yaitu analisis univariat dan analisis bivariat.

Analisis univariat digunakan untuk melihat frekuensi dari masing-masing variabel meliputi karakteristik dan alat ukur yaitu usia, jenis kelamin, jenis asma, jumlah penyakit kronis lain, jumlah penggunaan obat perhari dan lama rawat. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara obat yang digunakan dengan potensi interaksi obat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Distribusi Pasien Asma Rawat Inap

Karakteristik	n=60	Persentase
Usia		
< 60 tahun	25	41,67
≥ 60 tahun	35	58,33
Jenis kelamin		
Laki-laki	31	51,67
Perempuan	29	48,33
Jenis Asma		
Asma persisten sedang	50	83,33
Asma Persisten berat	10	16,67
Jumlah penyakit kronis lain		
< 2	56	93,33
≥ 2	4	6,67
Jumlah penggunaan obat perhari		
< 5	7	11,67
≥ 5	53	88,33
Lama rawat		
< 5 hari	23	38,33
≥ 5 hari	37	61,67

Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien yang terdiagnosa penyakit asma dengan total pasien sebanyak 60 pasien yang diantaranya lebih banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 31 pasien (51,67%) Untuk karakteristik pasien menurut usia, hasil yang didapatkan jumlah pasien tertinggi terdapat pada usia diatas 60 tahun sebanyak 35 pasien (58,33%). Hasil tersebut serupa dengan hasil Riskesdas tahun 2018 yang menjelaskan bahwa pasien yang berumur ≥ 60 tahun lebih banyak dibandingkan dari pasien yang berumur < 60 tahun. Hasil diatas sejalan dengan penelitian Yusriana (2014) yang menunjukkan bahwa pasien usia ≥ 60 tahun (18,52%) yang lebih mendominasi. Seiring bertambah usia seseorang maka diikuti menurunnya sistem imunitas pada tubuh menyebabkan faktor pencetus seperti allergen dapat dengan mudah berinteraksi dengan tubuh yang dapat menyebabkan seseorang cenderung mengalami serangan asma (Ilyas 2010).

Jenis asma yang paling banyak diderita adalah asma persisten sedang yaitu sebanyak 51 pasien (85,0%) sedangkan asma persisten berat sebanyak 9 pasien (15,0%). Hasil diatas sejalan dengan penelitian Winardi (2013) menunjukkan yang paling banyak diderita yaitu asma persisten sedang sebanyak 21 pasien (48,8%) dan juga penelitian Putri dkk. (2019) bahwa derajat asma yang paling banyak diderita asma persisten sedang yaitu 18 orang (47,4%). Jumlah penggunaan obat perhari yang paling banyak digunakan yaitu ≥ 5 obat sebanyak 53 pasien (88,33%). Untuk lama rawat yang paling lama yaitu ≥ 5 hari sebanyak 37 pasien (61,67%).

Tabel 2 menunjukkan bahwa obat anti asma yang paling banyak digunakan yaitu pada obat golongan *glucocorticoids* sebanyak 309 obat (40,66%). *Glucocorticoids* sendiri disebut juga obat golongan kortikosteroid yang dalam pengobatan jangka panjang merupakan obat yang paling efektif

untuk mengontrol asma (Anna 2011). Obat golongan *glucocorticoids* obat yang paling banyak digunakan yaitu methylprednisolone sebanyak 198 penggunaan (Lampiran 4). Setyorini (2016) menyatakan bahwa obat anti asma yang paling sering diresepkan adalah methylprednisolone sebanyak 58 peresepan. Rute pemberian kortikosteroid pada penyakit asma yang banyak digunakan adalah rute injeksi intravena dan oral, karena pemberian kortikosteroid sistemik yang diberikan pada awal pengobatan asma akut di rawat inap terbukti efektif (Alangari 2013). Pada golongan obat jenis lain pada penelitian ini dikelompokkan menjadi obat-obat jenis *Respiratory system, Alimentary tract and metabolism, Antiinfectives for systemic use, Cardiovascular system, Blood and blood forming organs, Musculo-skeletal system, Nervous system, Sensory organs, Various, Antineoplastic and immunomodulating agents* (WHO 2019).

Tabel 2. Distribusi Karakteristik Obat pada Pasien Asma Rawat Inap

Golongan obat	Jumlah	Persentase
Obat Anti Asma		
Selective beta-2-adrenoreceptor agonist	123	16,18
Adrenergics in combination with anticholinergics	248	32,63
Glucocorticoids	309	40,66
Xanthines	80	10,53
Obat jenis lainnya		
Respiratory system	237	19,16
Alimentary tract and metabolism	429	34,68
Antiinfectives for systemic use	275	22,23
Cardiovascular system	88	7,11
Blood and blood forming organs	53	4,28
Musculo-skeletal system	9	0,73
Nervous system	128	10,35
Sensory organs	11	0,89
Various	4	0,32
Antineoplastic and immunomodulating agents	3	0,24

Keterangan: Klasifikasi berdasarkan kategori ATC WHO 2019.

Golongan obat jenis lainnya yang paling banyak digunakan berdasarkan sistem yaitu golongan *Alimentary tract and metabolism* sebanyak 429 obat (34,68%), Berdasarkan (lampiran 5) pada golongan tersebut obat urutan tertinggi yang paling banyak digunakan yaitu ranitidine sebanyak 80 obat, kemudian yang menempati urutan kedua adalah omeprazole sebanyak 78 peresepan dan yang menempati urutan ketiga adalah kalium klorida per oral sebanyak 51 peresepan (Lampiran 4). Hasil penelitian oleh Wibowo (2007) juga menunjukkan bahwa obat jenis lain yang digunakan pada pasien asma yang paling banyak yaitu ranitidine sebanyak 6 peresepan, urutan kedua adalah mebhidrolin napadisilat sebanyak 3 peresepan.

Tabel 3. Potensi Interaksi Obat Pasien Asma Rawat Inap

Jenis pasien	n=60	Persentase
Potensi interaksi obat	49	81,66
Tidak berpotensi interaksi obat	11	18,33

Tabel 3 menunjukkan pada penelitian ini diperoleh hasil dari 60 pasien asma rawat inap di Rumah Sakit yang berpotensi terjadinya interaksi obat sebanyak 49 pasien (81,66%) dan yang tidak berpotensi interaksi obat sebanyak 11 pasien (18,33%). Tabel 4 menunjukkan bahwa berdasarkan alat deteksi interaksi obat pada 60 pasien yang paling banyak mengalami kejadian interaksi yaitu pada alat deteksi *Drugs.com* sebanyak 45 pasien (75,00%), urutan kedua yang paling banyak mengalami kejadian interaksi yaitu pada *Micromedex* sebanyak 41 pasien (68,33%) dan urutan ketiga dilanjutkan oleh *Medscape* sebanyak 37 pasien (61,66%).

Tabel 4. Jenis Interaksi Berdasarkan Alat Deteksi Interaksi Obat

Alat deteksi yang digunakan	n(%)=60
<i>Micromedex</i>	41 (68,33)
<i>Medscape</i>	37 (61,66)
<i>Drugs.com</i>	45 (75,00)

Pada tabel 5 menunjukkan bahwa jenis interaksi berdasarkan mekanisme farmakologi yang paling banyak terjadi adalah jenis interaksi farmakodinamik pada alat deteksi *Drugs.com* sebanyak 100 kasus (42,73%). Mekanisme interaksi berdasarkan jenis mekanisme farmakologi yang paling banyak

terjadi yaitu antara methylprednisolone dan levofloxacin dengan mekanisme dapat meningkatkan risiko tendinitis dan rupture tendon.

Tabel 5. Jenis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Farmakologi

Alat Deteksi	Farmakodinamik n(%)	Farmakokinetik n(%)
<i>Micromedex</i>	70 (29,91)	2 (5,40)
<i>Medscape</i>	64 (27,35)	17 (45,94)
<i>Drugs.com</i>	100 (42,73)	18 (48,64)
Jumlah	234	37

Tabel 6. Jenis Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Signifikansi Klinis

Jenis Interaksi	Jumlah	Persentase
Micromedex		
<i>Major</i>	50	69,44
<i>Moderate</i>	11	15,27
<i>Minor</i>	11	15,27
Medscape		
<i>Serious/Major</i>	8	9,87
<i>Significant/Moderate</i>	64	79,01
<i>Minor</i>	9	11,11
Drugs.com		
<i>Major</i>	35	30,17
<i>Moderate</i>	68	58,62
<i>Minor</i>	13	11,20

Tabel 6 menunjukkan bahwa jenis interaksi obat berdasarkan tingkat signifikansi klinis yang paling banyak terdeteksi pada alat deteksi *Micromedex* adalah tingkat signifikansi klinis *Major* sebanyak 50 kasus (69,44%), pada alat deteksi *Medscape* jenis interaksi obat berdasarkan tingkat signifikansi klinis yang paling banyak terdeteksi yaitu tingkat keparahan *Significant* sebanyak 64 kasus (79,01%), sedangkan pada alat deteksi *Drugs.com* jenis interaksi obat berdasarkan tingkat signifikansi klinis yang paling banyak terjadi yaitu tingkat keparahan *Moderate* sebanyak 68 kasus (58,62%).

Hendera (2019) menyatakan bahwa aplikasi *Medscape* dapat memberikan kemudahan bagi tenaga farmasis dalam melakukan analisis interaksi obat secara cepat dan efektif berdasarkan tingkat signifikansi klinis seperti *Serious* sama seperti *Major*, *Significant/Closely* sama seperti *Moderate* dan *Minor*. Gupta *et al.*, (2016) menyatakan *Potential Drug-drug Interaction* diklasifikasikan menurut farmakodinamik dan sifat farmakokinetik dan keparahannya menggunakan perangkat lunak pemeriksa obat *medscape*.

Fitriani dkk (2016) menyatakan bahwa aplikasi *Micromedex* dapat memberikan kemudahan dalam mengelompokkan interaksi obat berdasarkan klasifikasi tingkat signifikansi klinis seperti *Kontraindikasi*, *Major*, *Moderate* dan *Minor*. Berdasarkan tingkat kesahihan bukti dokumen seperti sangat baik, baik dan kurang baik. Berdasarkan onset kejadian PIOO (Potensi interaksi obat dengan obat) seperti cepat, tertunda dan tidak diketahui dan yang terakhir berdasarkan mekanisme PIOO seperti farmakokinetik dan farmakodinamik. Kheshti dkk (2016) menyatakan *Micromedex* untuk mengidentifikasi interaksi obat yang penting secara klinis berdasarkan tingkat keparahan dan manajemen analisis dan juga *Micromedex* mempunyai spesifitas yang tinggi dibandingkan dengan *drugs interaction software program* yang lain.

Farikhah (2018) menyatakan bahwa aplikasi *Drugs.com* dapat memberikan kemudahan untuk mengelompokkan interaksi obat berdasarkan tingkat signifikansi klinis seperti *Major*, *Moderate*, *Minor* secara cepat dan efektif. Setyorini dkk (2016) menyatakan bahwa obat yang mengandung dua atau lebih diidentifikasi interaksi potensial melalui database *www.drugs.com*. Tingkat signifikansi klinis dikelompokkan menjadi *Major*, *Moderate* Dan *Minor*.

Tabel 7 menunjukkan gambaran obat-obat yang berinteraksi berdasarkan alat deteksi *Micromedex* berdasarkan tingkat signifikansi klinis *Major*. Pada urutan pertama telah ditemukan potensi interaksi obat antara methylprednisolone dan levofloxacin sebanyak 22 kasus (50,00%) dengan mekanisme peningkatan risiko pecahnya tendon (*Micromedex* 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, faktor-faktor yang menyebabkan risiko rupture tendon terkait terapi fluoroquinolon antara lain adalah waktu penggunaan, dosis dan penggunaan bersamaan dengan kortikosteroid, dan ini paling berpengaruh kepada pasien lansia (Morales *et al.*, 2018).

Tabel 7. Gambaran Obat yang Berinteraksi Berdasarkan Alat Deteksi *Micromedex* dengan tingkat signifikansi klinis *Major*

Obat yang berinteraksi		n=44	Persentase
Methylprednisolone	Levofloxacin	22	50,00
Aminophylline	Levofloxacin	9	20,45
Theophylline	Levofloxacin	3	6,81
Amlodipine	Digoxin	2	4,54
Insulin aspart	Levofloxacin	2	4,54
Clopidogrel	Omeprazole	2	2,54
Aspirin	Metformin	1	2,27
Fluconazole	Levofloxacin	1	2,27
Atorvastatin	Digoxin	1	2,27
Ciprofloxacin	Methylprednisolone	1	2,27

Urutan kedua ditemukan potensi interaksi antara aminophylline dan levofloxacin sebanyak 9 kasus (20,45%) dengan mekanisme terjadinya toksisitas theophylline (mual, muntah, palpitasi, kejang) (*Micromedex* 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, terjadinya toksisitas theophylline disebabkan oleh overdosis akut, karena toksisitas ini biasanya terjadi karena kelebihan dosis pada penggunaan obat-obatan, pemberian obat yang tidak sesuai dosis oleh pasien adalah hal yang paling umum menyebabkan toksisitas. Biasanya, dosis tambahan diberikan untuk menghilangkan bronkospasme dan/atau dispnea (Sessler *et al.*, 1990). Urutan ketiga ditemukan potensi interaksi antara obat theophylline dan levofloxacin sebanyak 3 kasus (6,81%) dengan mekanisme yang dapat menyebabkan toksisitas theophylline yaitu berupa keluhan mual, muntah, jantung berdebar dan kejang (*Micromedex* 2019). Urutan keempat ditemukan potensi interaksi antara amlodipine dan digoxin sebanyak 2 kasus (4,54%) dengan mekanisme berupa peningkatan risiko penyumbatan jantung total (*Micromedex* 2019). *Calcium channel blocker* dapat menghambat saluran kalsium, yang melebarkan arteri dengan mengurangi aliran kalsium ke dalam sel yang secara efektif dapat menurunkan tekanan darah, terutama dalam kombinasi dengan obat lain, dan beberapa formulasi agen dari kelas ini disetujui untuk mengobati angina atau disritmia jantung. *Calcium channel blockers (CCBs)* dapat menghambat aliran kalsium ekstraseluler melalui saluran ion-spesifik melewati dinding sel. Saat ini tersedia CCB yang menghambat saluran tipe-L pada manusia, aliran kalsium ke dalam saluran tipe-L terhambat, sel otot polos pembuluh darah mengendur, hal ini menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah (Elliott *et al.*, 2011). Urutan kelima ditemukan interaksi antara insulin aspart dan levofloxacin sebanyak 2 kasus (4,54%) dengan mekanisme dapat mengakibatkan perubahan glukosa darah dan peningkatan risiko hipoglikemia atau hiperglikemia (*Micromedex* 2019). Pasien yang paling berisiko terkena hipoglikemia adalah pasien yang menderita diabetes melitus tipe 2 yang diobati dengan sulfonilurea, hipoglikemia biasanya terjadi 4-6 hari setelah pemberian dosis pada awal terapi antibiotik fluorokuinolon. Pada kasus yang terjadi pada pasien dalam penelitian sebelumnya, hipoglikemia terjadi pada hari ke 7 terapi levofloxacin setelah itu dihentikan (Vallurupalli 2008) (Tabel 7).

Urutan keenam ditemukan interaksi antara clopidogrel dan omeprazole sebanyak 1 kasus (2,27%) dengan mekanisme dapat mengakibatkan berkurangnya konsentrasi plasma metabolit aktif clopidogrel dan berkurangnya aktivitas antiplatelet (*Micromedex* 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa responden yang menggunakan kombinasi clopidogrel dengan dosis pemeliharaan 150 mg/hari dan omeprazole menunjukkan penghambatan aktivitas antipaplatelet, menghasilkan metabolit aktif P2Y platelet adenosin difosfat reseptor, penurunan aktivitas platelet, proses aktivasi dan agregasi (Bates *et al.*, 2011) (Tabel 7).

Urutan tujuh ditemukan potensi interaksi antara aspirin dan metformin sebanyak 1 kasus (2,27%) dengan mekanisme dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia (*Micromedex* 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa tikus diberikan metformin 100 mg/kg (10 hari, po) + aspirin 100 mg/kg (10 hari, po), setelah diamati selama 10 hari, pada hari ke 10 didapatkan kadar glukosa darah yang menurun secara signifikan, pada hari ke 0 kadar glukosa darah menunjukkan nilai $574,70 \pm 57,47$ lalu pada hari ke 10 kadar glukosa darah menunjukkan nilai $197,28 \pm 53,41$, hal itu menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dan metformin secara bersamaan dapat menyebabkan hipoglikemia (Hassan *et al.*, 2016) (Tabel 7).

Urutan kedelapan ditemukan potensi interaksi antara fluconazole dan levofloxacin sebanyak 1 kasus (2,27%) dengan mekanisme dapat mengakibatkan peningkatan risiko perpanjangan interval QT (*Micromedex* 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pasien yang diberikan fluconazole dan levofloxacin secara bersamaan menyebabkan kasus perpanjangan interval QT. Ketika diberikan secara tunggal atau dalam kombinasi dengan obat lain fluconazole juga dapat memperpanjang interval QT, begitu juga dengan levofloxacin juga dapat menyebabkan perpanjangan

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Inap

interval QT dengan menghambat kanal kalium, penghambatan ini dapat menyebabkan perpanjangan durasi potensial aksi yang kemudian menyebabkan takikardi dan *torsade de pointes* (Gandhi *et al.*, 2003) (Tabel 7).

Urutan kesembilan ditemukan potensi interaksi antara atorvastatin dan digoxin sebanyak 1 kasus (2,27%) dengan mekanisme terjadinya peningkatan konsentrasi digoxin dalam plasma (Micromedex 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, pada penggunaan atorvastatin-digoxin pada 24 sukarelawan sehat dilakukan dalam dua studi, pertama subjek menerima penggunaan 0,25 mg digoxin secara tunggal setiap hari selama 20 hari, kedua, subjek diberikan 0,25 mg digoxin secara tunggal selama 10 hari pertama setelah itu diberikan bersamaan dengan 10 mg atau 80 mg atorvastatin selama 10 hari terakhir. Hal ini didapatkan bahwa konsentrasi plasma digoxin tidak berubah pada pemberian 10 mg atorvastatin. Pada konsentrasi plasma digoxin setelah pemberian digoxin dengan 80 mg atorvastatin sedikit lebih tinggi daripada konsentrasi setelah pemberian digoxin saja (Boyd *et al.*, 2000) (Tabel 7).

Urutan kesepuluh ditemukan potensi interaksi antara ciprofloxacin dan methylprednisolone sebanyak 1 kasus (2,27%) dengan mekanisme terjadinya peningkatan resiko pecahnya tendon (Micromedex 2019). Efek samping dari terapi fluoroquinolone adalah tendinitis dan tendon pecah. Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid bersamaan dengan fluoroquinolone pada pasien berusia 60 tahun atau lebih dapat meningkatkan risiko rupture tendon yang disebabkan oleh penggunaan ciprofloxacin dan methylprednisolone secara bersamaan (Pantalone *et al.*, 2011) (Tabel 7).

Tabel 8. Gambaran Obat yang Berinteraksi Berdasarkan Alat Deteksi Medscape dengan tingkat signifikansi klinis *Major*

Obat yang berinteraksi		n=8	Persentase
Clopidogrel	Omeprazole	2	25,00
Nifedipine	Simvastatin	2	25,00
Digoxin	Bisoprolol	1	12,50
Ciprofloxacin	Methylprednisolone	1	12,50
Ciprofloxacin	Theophylline	1	12,50
Clopidogrel	Fluconazole	1	12,50

Tabel 8 menunjukkan gambaran obat-obat yang berinteraksi berdasarkan alat deteksi Medscape berdasarkan tingkat signifikansi klinis *Major*. Pada urutan pertama telah ditemukan potensi interaksi obat antara clopidogrel dan omeprazole sebanyak 2 kasus (25,00%) dengan mekanisme dapat mengakibatkan berkurangnya konsentrasi plasma metabolit aktif clopidogrel dan berkurangnya aktivitas antiplatelet (Micromedex 2019). Urutan kedua ditemukan potensi interaksi antara nifedipine dan simvastatin sebanyak 2 kasus (25,00%) dengan mekanisme meningkatkan efek dari simvastatin dengan mempengaruhi enzim hati/usus metabolisme CYP3A4 (Medscape 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, kombinasi CCB Blockers dan simvastatin dapat meningkatkan konsentrasi plasma simvastatin dari CYP3A4. Simvastatin (0,8 mg/kg) secara signifikan dapat meningkatkan AUC dan Cmax nifedipine pada tikus. Selanjutnya, bioavailabilitas relative dari nifedipine meningkat dari 142 ke 150% ketika penggunaan bersamaan dengan simvastatin (Lee *et al.*, 2015). Urutan ketiga ditemukan potensi interaksi antara digoxin dan bisoprolol sebanyak 1 kasus (12,50%) dengan mekanisme digoxin, bisoprolol dapat mengurangi toksisitas yang lain dengan mekanisme yang tidak ditentukan, dapat meningkatkan risiko bradikardia (Medscape 2019).. Mekanisme farmakodinamik yang terlibat di sebagian besar interaksi obat yang merugikan yang terdeteksi yaitu efek aditif menjelaskan peningkatan risiko bradikardi akibat kombinasi dari bisoprolol dan digoxin (Ganeva *et al.*, 2010). Urutan keempat ditemukan potensi interaksi antara ciprofloxacin dan methylprednisolone sebanyak 1 kasus (12,50%) dengan mekanisme terjadinya peningkatan resiko pecahnya tendon (Medscape 2019). Efek samping dari terapi fluoroquinolone adalah tendinitis dan tendon pecah. Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid bersamaan dengan fluoroquinolone pada pasien berusia 60 tahun atau lebih dapat meningkatkan risiko rupture tendon yang disebabkan oleh penggunaan ciprofloxacin dan methylprednisolone secara bersamaan (Pantalone *et al.*, 2011).

Urutan kelima ditemukan potensi interaksi antara ciprofloxacin dan theophylline sebanyak 1 kasus (12,50%) dengan mekanisme ciprofloxacin akan meningkatkan efek theophylline dengan mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP1A2, menurunkan clearance theophylline dan meningkatkan kadar plasma serta gejala toksisitas. Reaksi serius dan fatal mencakup henti jantung,

kejang, status epileptikus dan gagal napas (*Medscape 2019*). Berdasarkan penelitian sebelumnya, bahwa ciprofloxacin mengurangi clearance theophylline oral sebesar 19%. Beberapa subjek (grup A, n = 4) menunjukkan sedikit penurunan clearance (rata-rata 4,4%; $-1,6 + 0,7$ ml kg h $(-2,6,-0,5)$), sedangkan yang lain (grup B, n=5) menunjukkan penurunan yang nyata (rata-rata 30%; $-12,7+3,7$ ml kg-h- $(-17,2, -8,1)$) (*Batty et al., 1995*) (Tabel 8).

Urutan keenam ditemukan potensi interaksi antara clopidogrel dan fluconazole sebanyak 1 kasus (12,50%) dengan mekanisme fluconazole dapat mengurangi efek clopidogrel dengan mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19, kemanjuran clopidogrel dapat dikurangi dengan obat yang dapat menghambat CYP2C19 menghambat agregasi trombosit oleh clopidogrel karena metabolit aktif, clopidogrel di metabolisme menjadi metabolit aktif ini sebagian oleh CYP2C19 (*Medscape 2019*). Berdasarkan penelitian in vitro yang menunjukkan bahwa fluconazole menyebabkan penurunan 90% clopidogrel karena penghambatan metabolisme dari CYP2C19, metabolisme jalur multiple juga terlihat pada clopidogrel dimana pembentukan metabolit aktif secara farmakologi yang dimediasi oleh beberapa jalur sitokrom, CYP2C19 dianggap sebagai salah satu enzim utama yang bertanggung jawab untuk pembentukan metabolit aktif clopidogrel (*Lagishetty et al., 2016*) (Tabel 8).

Tabel 9. Gambaran Obat yang Berinteraksi Berdasarkan Alat Deteksi Drugs.com dengan tingkat signifikansi klinis Major

Obat yang berinteraksi		n=35	Persentase
Methylprednisolone	Levofloxacin	22	62,85
Bisoprolol	Theophylline	3	8,57
Insulin aspart	Levofloxacin	2	5,71
Clopidogrel	Omeprazole	2	5,71
Amiodarone	Azithromycin	1	2,85
Amiodarone	Furosemide	1	2,85
Ciprofloxacin	Methylprednisolone	1	2,85
Clopidogrel	Fluconazole	1	2,85
Spironolacton	Candesartan	1	2,85
Clopidogrel	Sodium enoxaparin	1	2,85

Tabel 9 menunjukkan gambaran obat-obat yang berinteraksi berdasarkan alat deteksi *Drugs.com* berdasarkan tingkat signifikansi klinis *Major* pada urutan pertama telah ditemukan potensi interaksi obat antara methylprednisolone dan levofloxacin sebanyak 22 kasus (62,85%) dengan mekanisme dapat mempotensiasi risiko tendinitis dan rupture tendon yang terkait dengan pengobatan fluoroquinolon, mekanisme nya tidak diketahui (*Drugs.com 2019*). Urutan kedua ditemukan interaksi antara bisoprolol dan theophylline sebanyak 3 kasus (8,57%) dengan mekanisme efek dari theophylline dan beta blocker berlawanan, beta blocker kardioselektif dosis tinggi dan non selektif dapat menyebabkan bronkopasme yang parah dengan melawan bronkodilatasi yang di induksi theophylline, selain itu beta blocker lainnya dapat mengurangi metabolisme hepatic CYP450 dari theophylline dan kadar serum theophylline dapat meningkat (*Drugs.com 2019*). Urutan ketiga ditemukan interaksi antara insulin aspart dan levofloxacin sebanyak 2 kasus (5,71%) dengan mekanisme antibiotik kuinolon dapat mengganggu efek terapi insulin dan agen anti diabetic lainnya, penggunaan kuinolon telah dikaitkan dengan gangguan homeostasis glukosa darah yang mungkin berasal dari efek pada saluran beta pankreas ATP peka-sel pankreas yang mengatur sekresi insulin (*Drugs.com 2019*).

Urutan keempat ditemukan interaksi antara clopidogrel dan omeprazole sebanyak 2 kasus (5,71%) dengan mekanisme dapat mempengaruhi efek kardioprotektif clopidogrel, mekanisme yang diusulkan adalah penghambatan PPI dari bioaktivasi metabolik clopidogrel yang dimediasi CYP450 2C19 (*Drugs.com 2019*). Urutan kelima ditemukan potensi interaksi antara amiodarone dan azithromycin sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan mekanisme dapat menyebabkan memperpanjang interval interval perpanjangan waktu interval QT dan peningkatan risiko aritmia ventrikel, takikardi dan *torsade de pointes* (*Drugs.com 2019*). Terdapat perpanjangan interval QT terkait dengan kombinasi amiodarone dan azithromycin dalam penggunaan jangka panjang dan juga menyebabkan takiaritmia dan *torsade de pointes*. Berdasarkan penelitian sebelumnya, seorang pasien berusia 68 tahun dengan diagnosa gagal jantung kongestiv diberikan pengobatan amiodarone (200 mg/hari) dan azithromycin (500 mg/hari). Setelah penggunaan keduanya secara bersamaan pasien mengalami pusing dan menunjukkan perpanjangan interval QT (*Samarendra et al., 2001*) (Tabel 9).

Urutan keenam ditemukan potensi interaksi antara amiodarone dan furosemide sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan mekanisme Amiodarone dapat menyebabkan perpanjangan terkait dosis dari interval QT. Secara teoritis, pemberian bersama dengan agen yang dapat menghasilkan hipokalemia dan / atau hipomagnesemia (misalnya, diuretik pembuang kalium, amfoterisin B, resin penukar kation, obat pencahar stimulan) dapat mengakibatkan peningkatan risiko aritmia ventrikel, termasuk takikardia

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Inap

ventrikel dan torsades de pointes, karena potensi aritmogenik aditif (*Drugs.com 2019*). Urutan ketujuh ditemukan potensi interaksi antara ciprofloxacin dan methylprednisolone sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan mekanisme pemberian kortikosteroid secara bersamaan dapat mempotensiasi risiko tendinitis dan ruptur tendon yang terkait dengan pengobatan fluoroquinolon. Mekanismenya tidak diketahui (*Drugs.com 2019*). Urutan kedelapan ditemukan potensi interaksi antara clopidogrel dan fluconazole sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan mekanisme pemberian bersama dengan inhibitor poten CYP450 2C19 dapat mengurangi kemanjuran clopidogrel, yang efek antiplateletnya sebagian bergantung pada bioaktivasi oleh isoenzim ke metabolit aktif secara farmakologis (*Drugs.com 2019*) (Tabel 9).

Urutan kesembilan ditemukan interaksi obat yaitu antara spironolakton dan candesartan sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan Penggunaan bersamaan reseptor angiotensin II (ARB) dan diuretik hemat kalium dapat meningkatkan risiko hiperkalemia. Penghambatan hasil angiotensin II dalam penurunan sekresi aldosteron, yang dapat menyebabkan peningkatan kalium serum yang mungkin aditif dengan yang disebabkan oleh diuretik hemat kalium (*Drugs.com 2019*). Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan bahwa pasien menerima pengobatan candesartan dengan dosis 8 mg sekali sehari dan spironolakton 25 mg sekali sehari, dari hasil data laboratorium serum kalium yang didapatkan pada pasien tersebut menunjukkan nilai 9,4 mmol/L yang melebihi nilai normal yaitu 3,5-5,0 mmol/L (Fujii 2005). Urutan kesepuluh ditemukan potensi interaksi obat antara clopidogrel dan sodium enoxaparin sebanyak 1 kasus (2,85%) dengan mekanisme Obat-obatan yang dapat mempengaruhi hemostasis seperti dekstran, penghambat trombosit, penghambat trombin, agen trombolitik, atau antikoagulan lainnya dapat meningkatkan risiko komplikasi perdarahan terkait dengan penggunaan heparin dengan berat molekul rendah, heparinoid, atau fondaparinux (*Drugs.com 2019*). Berdasarkan penelitian sebelumnya, penggunaan clopidogrel yang diberikan bersamaan dengan enoxaparin pada pasien mengalami peningkatan pendarahan lebih besar daripada dengan penggunaan plasebo. Faktor yang mempengaruhi peningkatan pendarahan pada pasien yaitu peningkatan usia dan konsentrasi serum kreatinin (Cherfan *et al.*, 2007) (Tabel 9).

KESIMPULAN

Dari total sampel 60 pasien diketahui potensi interaksi obat terjadi pada 49 pasien (81,66%) dari 3 alat deteksi. Dari jenis interaksi obat pada tingkat signifikansi klinis *Major* berdasarkan alat deteksi *Micromedex* terdeteksi sebanyak 50 kasus (69,44%), *Medscape* terdeteksi sebanyak 8 kasus (9,87%) dan *Drugs.com* terdeteksi sebanyak 35 kasus (30,17%). Obat yang paling banyak berinteraksi berdasarkan tingkat signifikansi klinis *Major* yaitu antara obat methylprednisolone dan levofloxacin sebanyak 22 kasus.

DAFTAR PUSTAKA

- Alangari AA. 2013. Corticosteroids In The The Treatment Of Acute Asthma: *Review Article*. King Saud University. Saudi Arabia.
- Allredge. BK, Corelli RI, Ernst ME, Gughelmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Wliliams BR. 2013. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs, Tenth Edition*. China: Lipicontt Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business. Hlm. 565-600.
- Anna. 2011. Mekanisme Kortikosteroid Pada Asma. *Naskah Publikasi*. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RS Persahabatan, Jakarta.
- Anonim. 2018. *World Health Organization Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology*. Norwegia.
- Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. 2011. Clopidogrel-Drug Interactions: *Journal Of American College Of Cardiology*. American College Of Cardiology Foundation, Florida.
- Batty KT, Davis TME, Ilett KF, Dusci LJ, Langton SR. 1995. The Effect Of Ciprofloxacin On Theophylline Pharmacokinetics In Healty Subject: *British Journal Clinical Of Pharmacy*. University Of Western, Australia.
- Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu Xiaochun, Reyner EL, Zegarac EA, Randitis EJ, Whitefield L. 2000. Atorvastatin Coadministration May Increase Digoxin Concentration By Inhibition Of Intestinal P-Glycoprotein-Mediated Secretion: *Journal Of Clinical Pharmacology*. The American College Of Clinical Pharmacology, United States.
- Cherfan A, Arabi Y, Al-Askar A, Al Shimemery A. 2007. Recombinant Activated Factor VII Treatment Of Retroperitoneal Hematoma In A Patients With Renal Failure Receiving Enoxaparin And Clopidogrel: *ACCP Journal*. King Abdul Aziz Medical City Riyadh, Kingdom Of Saudi Arabia.

- Dookeeram D, Bidaisee S, Paul FJ, Nunes P, Robertson P, Maharaj R, Sammy I. 2017. Polypharmacy And Potential Drug-Drug Interactions In Emergency Department Patients In The Caribbean: *International Journal Clinical Pharmacy*. University Of Sheffield, United Kingdom.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM. 2014. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Education. Hlm. 877-945.
- Drugs.com 2019. *Drugs interaction checker*. Multum information services [online] diakses pada Oktober 2019.
- Elliott William J, Ram Venkata S, 2011. Calcium Channel Blockers: *Official Journal Of The American Society Of Hypertension*. Rush Medical College, Rush University, Chicago.
- Firdaus A. 2015. Interaksi Obat Dan Ketepatan Obat Pada Pasien Asma Rawat Jalan Rumah Sakit Ibu Dan Anak Hermina Jatinegara Periode Januari-Desember 2013. *Skripsi*. Fakultas MIPA UHAMKA, Jakarta.
- Fitriani SW, Mutiara R, Malik A, Andriastuti M. 2016. Angka Kejadian Dan Faktor Yang Mempengaruhi Potensi Interaksi Obat Dengan Obat Pada Pasien Leukimia Akut Anak Yang Menjalani Rawat Inap: *Jurnal Sari Pediatri*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hlm. 129.
- Fujii H, Nakahama H, Yoshihara F, Nakamura S, Inenaga T, Kawano Y. 2005. Life-threatening Hyperkalemia During a Combined Therapy with the Angiotensin Receptor Blocker Candesartan And Spironolactone: *The Kobe Journal Of The Medicines Science*. Kobe University Graduate Scholl Of Medicine, Japan.
- Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, Rivera AL, Ramaswamy K. 2003. Fluconazole And Levofloxacin induced Torsades De Pointes In An Intem, nsive Care Unit Patient: *American Journal Health System Pharmacy*. University Of Massachusetts Memorial Medical Center, Worcester.
- Ganeva M, Gancheva T, Baldaranov, Troeva J, Hristakieva E. 2010. Screening For Adverse Drug Interactions In Dermatology Patients: *Trakia Journal Of Science*. Thracian University, Bulgaria.
- Global Initiative for Asthma (GINA). 2016. *At A Glance Asthma Management Reference*. Hlm 14.
- Gupta M, Chincholkar AS, Wagh RJ, Maheshwari N, Siddiqui M. 2016. A Study Of Potential Drug-Drug Interactions Among Critically Ill Patients At A Tertiary Care Hospital: *International Journal Of Basic And Clinical Pharmacology*. Department of Pharmacology MIMER Medical College, India.
- Farikhah HN. 2018. Evaluasi Interaksi Obat Potensial Pada Pasien Gastritis Dan Dyspepsia Di Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Tahun 2016. *Skripsi* Universitas Muhammadiyah Surakarta, Solo.
- Hardadi MP. 2012. Interaksi Obat Pada Pasien Asma Pediatri Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta Periode Januari 2015-April 2017. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Hlm. 29.
- Hassan KAM, Mudawi MME, Sulaiman ML. 2016. Pharmacodynamics Drug Interaction Of Metformin With Aspirin And Nifedipine: *Asian Journal Of Pharmaceutical Research And Health Care*. Northern Border University, KSA.
- Hendera H, Rahayu S. 2018. Interaksi Antar Obat Pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X Dengan Menggunakan Aplikasi Medscape: *Journal of Current Pharmaceutical Science*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Banjarmasin.
- Ikawati. 2010. *Cerdas Mengenali Obat*. Jakarta: Kanisius.
- Ilyas M Dkk, 2010. Correlation Between Asthma Control Test (ACT) And Spirometry As Tool Of Assessing Of Controlled Asthma: *Journal Respiratory Indo*. 30(4): 1-7.
- Jonkman JAG And Upton RA. 1984. Pharmacokinetics Drug Interactions With Theophylline: *Journal Of Clinical Pharmacokinetics*. University Of California, San Frasisco.
- Katzung BG, Trevor AJ. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. 13th Ed. McGraw-Hill Education.
- Kementrian Kesehatan 2015. *You Can control Your Asthma*. Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan, kementrian kesehatan RI. Hlm. 1-7.
- Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. 2016. A Comparison Of Five Common Drug-Drug Interaction Software Programs Regarding Accuracy And Comprenhensiveness: *Journal of Research in Pharmacy Practice*. University Of Medical Science, Shiraz Iran.
- Kimble K, Allodredge BK, Ernst ME, Gughelmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR. 2013. *Applied Therapeutic The Clinical use Of Drug*. 10th Ed. Usa.
- Lagishetty CV, Lesko LJ, Rogers H, Pacanowski M, Schmidt S. 2016. How Informative Are Drug-Drug Interactions Of Gene-Drug Interactions: *The Journal Of Clinical Pharmacology*. University Of Florida, Orlando.

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Inap

- Lee CK, Choi JS, Choi DH, 2015. Effects Of HMG-Coa Reductase Inhibitors On The Pharmacokinetics Of Nifedipine In Rats: Possible Role Of P-Gp And CYP3A4 Inhibition By HMG Coa Reductase Inhibitors: *Original Research Article Elsevier*. Chosun University, Gwangju South Korean.
- Mangunegoro, Widjaja A, Dkk. 2009. *Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan Asma Di Indonesia*. Jakarta : Balai Pustaka.
- Marcandte KJ, Kliegman RM, Jenson HB. 2014. *Nelson Ilmu Kesehatan Anak Essensial Edisi 6 (New)*. Saunders Elsevier. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Hlm. 339-349
- Masriadi. 2016. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Trans Info Media.
- Medscape. 2019. *Medscape Reference*, Drugs Interaction Checker diakses pada Oktober 2019.
- Micromedex app. 2019 *IBM Micromedex Drugs Ref* [online] diakses pada Oktober 2019.
- Morales DR, Slattery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. 2018. Relative and Absolute Risk of Tendon Rupture with Fluoroquinolone and Concomitant Fluoroquinolone/Corticosteroid Therapy: Population-Based Nested Case–Control Study: *Original Research Article*. School of Medicine University of Dundee, United Kingdom.
- Nurul A, Rizky A. 2012. Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Geriatri: Studi Retrospektif pada Apotek di Bandung: *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. Universitas Padjajaran. Bandung.
- Pantalone A, Abate M, Carnevale A And Salini V. 2011. Diagnostic Failure Of Ciprofloxacin-Induced Spontaneous Bilateral Achilles Tendon Rupture: Case-Report And Medical-Legal Considerations: *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology*. G. D'annunzio University. Italy.
- Putri NLPK, Sukisnadewi NLK, Ribek N. 2019. Status Kontrol Asma Dengan Kualitas Hidup Pada Anak Dengan Asma Bronkial: *Jurnal Gema Keperawatan*. Politeknik Kesehatan Denpasar. Bali. Hlm. 47.
- Rahajoe N, Kartasasmita CB, Supriyanto B, Setyanto DB. 2016. Pedoman Nasional Asma Anak Edisi Ke-2. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. Hlm. 1-60.
- Rohmah AS. 2018. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Kortikosteroid Pada Penyakit Asma Pasien Rawat Jalan Di RS PKU Muhammadiyah Delanggu Tahun 2016. *Naskah Publikasi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta, Solo.
- Samarendra P, Sarita K, Evans SJ, Sacchi TJ And Navarro V. 2001. QT Prolongation Associated With Azithromycin/Amiodarone Combination: *Journal Of Pacing And Clinical Electrophysiology*. Beth Israel Medical Center, New York.
- Sari Y. 2019. Evaluasi Penggunaan Obat Asma Di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. M. Djamil Pada Tahun 2018. *Skripsi*. Universitas Andalas, Padang.
- Setyorini N. 2016. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Di RS X Tahun 2014. *Naskah Publikasi*. Fakultas Farmasi UMS, Surakarta. Hlm 1-15.
- Sessler CN, Richmond, Virginia. 1990. Theophylline Toxicity: Clinical Features Of 116 Consecutive Cases: *The American Journal Of Medicine Volume 88*. Virginia, United States Of America, USA.
- Stockely IH. 2008. *Drug Interaction Fact*. Pharmaceutical press. London.
- Stockely IH. 2010. *Drug Interaction Fact*. Pharmaceutical press. London.
- Susilo FAT. 2010. Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Geriatri Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Asri Jakarta Periode Juli-Desember 2011. *Skripsi*. Fakultas farmasi dan sains UHAMKA, Jakarta. Hlm. 28-41.
- Tanto C, Liwang F, Hanifati S, dkk 2014. Kapita Selektta Kedokteran Edisi 4 Jilid II. Media Aesculapius. Jakarta: FKUI. Hlm. 805-809.
- Tatro, DS. 2007. *Drug Interaction Facts*. United State Of America Wolter Kluwer Heart, Inc.
- Tatro, DS. 2009. *Drug Interaction Facts, The Authority On Drug Interactions Facts & Comparisons*: Wolter Kluwer Heart, Inc.
- Tatro DS. 2014. *Drug Interaction Facts, The Authority On Drug Interactions Facts & Comparisons*: Wolter Kluwer Heart, Inc.
- Timothy HS, Sefl, Cary RC, Christoher K. 2013. Asthma. Dalam: *Koda Kimble & Youngs Aplied Therapeutics The Clinical Use of Drugs Tenth Edition*. Lippincot Williams & Wilkins, New York London. Hlm 565.
- Vallurupalli S, Huesmann G, Gregory J And Jakoby MG. 2008. Levofloxacin-Associated Hypoglycaemia Complicated By Pontine Myelinolysis And Quadriplegia: *Journal Compilation © Diabetes UK*. University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA.

- Walker R, Whittlesea C. 2012. *Clinical Pharmacy And Therapeutics, Fifth Edition*. China: Churchill Livingstone Elsevier hlm. 412-430.
- Wells BG, Dipro JT, Schwinghammer TL. 2015. *Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Education. United States. Hlm. 821-835.
- Wibowo SA. 2007. Kajian Profil Peresepan Pasien Asma Bronkial Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Bangle-Bali Tahun 2005. *Skripsi*. Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. Hlm. 52.
- Winardi A. 2013 . Hubungan Kebiasaan Merokok Dengan Tingkat Keparahan Asma Bronkial Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar. *Skripsi*. UIN Alauiddin Makassar.
- Yusriana, dkk. 2014. Pengaruh Jenis Terapi Dan Karakteristik Penyakit Asma Terhadap Kualitas Hidup Pasien Asma Rawat Jalan Di RSUD. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Hlm. 26.