

IDENTIFIKASI POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP PENYAKIT DALAM DI RSUD Prof. Dr. MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO DENGAN METODE OBSERVASIONAL RETROSPEKTIF PERIODE NOVEMBER 2009 - JANUARI 2010

IDENTIFICATION OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN WARD PATIENTS AT MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO'S HOSPITAL : A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN NOVEMBER 2009 - JANUARY 2010

*Andriana Sari*¹, *Djoko Wahyono*², *Budi Raharjo*³

*Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
JI Prof Dr Soepomo Yogyakarta, Telp. (0274) 379418*

Abstrak

Potensi interaksi obat adalah potensi aksi suatu obat diubah atau dipengaruhi oleh obat lain yang diberikan bersamaan. Interaksi obat didefinisikan sebagai fenomena yang terjadi ketika efek farmakodinamik dan farmakokinetik dari suatu obat berubah karena adanya pemberian obat yang lain. Interaksi obat dapat menyebabkan adverse drug reaction apabila potensi terjadinya interaksi tersebut tidak diketahui sebelumnya upaya optimalisasi tidak dapat dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Metode penelitian adalah observasional retrospektif (November 2009 - Januari 2010) dengan menggunakan metoda deskriptif untuk analisa data. Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto sebesar 56,76% (n = 259). Berdasarkan kategori signifikansi yang dikemukakan Tatro (2006), terdapat potensi interaksi obat kategori signifikansi 1 pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto sebesar 16,60%. Penggunaan obat berpotensi interaksi yang masuk kategori

² Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

³ RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

signifikansi 1 sebaiknya disesuaikan dengan kebutuhan pasien akan obat, risk and benefit serta dilakukan upaya optimalisasi.

Kata kunci : potensi interaksi obat, *advers drug reaction*, kategori signifikansi

Abstract

*The potensial drug interaction is potential action of a drug that changed or influenced by other drugs concurrently. Drug interactions are defined as a phenomenon that occurs when the pharmacokinetic effect of a drug changes due to other drug delivery. Drug interactions could cause *advers drug reactions* when the potential for a previously unknown interaction. The purpose of this study is to identify potential drug interactions in patient hospitalized in the prof. Margono Soekarjo Purwokerto Hospital. The research method was an observasional retrospective study (November 2009- January 2010) by using descriptive methods for the data analysis. The result showed that the potential drug interactions in the hospitalized patients in prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital is 56,76% (n= 259). Based on the significance categories which proposed by Tatro (2006): a potential drug interaction with significance category 1 in ward patients in prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital is 16,67%. The drug used that known potential interaction, especially in the category of significance 1 should be tailored to the patient's need, risk and benefit, and have made efforts to optimize it.*

Keyword : *Potensial drug interaction, advers drug reaction, significance categories*

PENDAHULUAN

Interaksi obat didefinisikan sebagai fenomena yang terjadi ketika efek farmakodinamik dan farmakokinetik dari suatu obat berubah karena adanya pemberian obat yang lain (Tatro, 2006). Interaksi obat dapat menyebabkan *advers drug reactions* apabila potensi terjadinya interaksi tersebut tidak diketahui sebelumnya sehingga tidak dapat dilakukan upaya-upaya optimalisasi.

Interaksi obat paling tidak melibatkan 2 jenis obat (Tatro, 2006) yaitu 1). Obat obyek, yakni obat yang aksinya atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain dan 2). Obat presipitan (*precipitant drug*), yakni obat yang mempengaruhi atau mengubah aksi atau efek obat lain.

Tipe interaksi obat-obat yang dikemukakan oleh Hussar (2007) antara lain: 1). Duplikasi yaitu ketika dua obat yang sama efeknya diberikan, efek

samping mungkin dapat meningkat, 2). *Opposition* yaitu ketika dua obat dengan aksi berlawanan diberikan bersamaan dapat berinteraksi, akibatnya menurunkan efektivitas obat salah satu atau keduanya, 3). *Alteration* yaitu ketika suatu obat mungkin dirubah melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi oleh obat lain.

Kategori signifikansi yang dikemukakan oleh Tatro (2006) antara lain:

- 1). Signifikansi 1 : kemungkinan besar terjadi interaksi yang berat dan mengancam jiwa. Kejadian dapat diduga, telah terbukti atau sangat mungkin (*probable*) dalam penelitian terkendali.
- 2). Signifikansi 2 : interaksi yang terjadi dapat memperburuk status klinis pasien. Kejadiannya dapat diduga, telah terbukti dan sangat mungkin dalam penelitian yang terkendali.
- 3). Signifikansi 3 : interaksi menimbulkan efek ringan, kejadiannya dapat diduga, telah terbukti dan sangat mungkin dalam penelitian yang terkendali.
- 4). Signifikansi 4 : interaksi dapat menimbulkan efek yang sedang hingga berat, data yang ada sangat terbatas.
- 5). Signifikansi 5 : interaksi dapat menimbulkan efek ringan hingga berat data yang ada sangat terbatas

Suatu studi di Nepal diketahui kejadian potensial interaksi obat-obat sebesar 53% pada pasien di bangsal penyakit dalam dan ICU dengan rata-rata penggunaan obat sebesar 8,53 obat per resep (Bista *et al*, 2009). Penelitian terhadap potensi interaksi obat telah

dilakukan sebelumnya di RSUD. Prof. Dr. Margono Soekarjo terhadap pasien usia lanjut diperoleh hasil potensi interaksi sebesar 3,69% sebelum dilakukan visitasi farmasis terhadap pasien dan 5,12% setelah dilakukan visitasi (Ekawati, 2006).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

METODE PENELITIAN

Design penelitian : Desain penelitian yang digunakan adalah *observasional* dengan studi retrospektif. Dalam melakukan analisa data dipergunakan metode deskriptif untuk memperoleh gambaran tentang penggunaan obat-obat yang memiliki potensi interaksi obat.

Populasi penelitian : populasi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter di bagian rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama periode penelitian.

Subyek penelitian : Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter di bagian rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama periode penelitian yang memenuhi kriteria dimana :

1. Kriteria inklusi: rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter di rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.
- 2.

Kriteria eksklusi : rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter terdapat pemberian kemoterapi, dilakukan pembedahan, dan pasien mengalami *imunocompromice* (*HIV/AIDS*, hepatitis B dan C, *Sistemic Lupus Eritematous*, *Steven Jhonson Syndrome*, *Rheumatoid Arthritis*).

Jalannya penelitian

Rekam medis pasien yang ditulis oleh dokter di bagian rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto selama 3 bulan (November dan Desember 2009, serta Januari 2010) dikumpulkan kemudian dilakukan sampling menggunakan *proportionated stratified random sampling*. Sejumlah rekam medis yang diambil datanya kemudian dimasukkan dalam lembar pengumpulan data untuk setiap rekam medis pasien dan dilakukan identifikasi apakah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Langkah selanjutnya dilakukan analisa potensi interaksi obat yang potensial berdasarkan standar *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2006). Potensi interaksi obat adalah potensi aksi suatu obat diubah atau dipengaruhi oleh obat lain yang diberikan bersamaan. Potensi interaksi dikategorikan menurut level signifikansi interaksi obat dan dihitung persentase potensi interaksi obat untuk masing-masing kategori signifikansi potensi interaksi.

Keterbatasan penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah:

1. Kesulitan dalam identifikasi kriteria inklusi dan eksklusi yang membutuhkan data pendukung hasil data laboratorium
2. Diagnosis penyakit yang beragam pada satu rekam medis pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi obat pada rekam medis pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo periode 1 November 2009 sampai dengan 30 Januari 2010 sebesar 56,76% dari sejumlah 259 rekam medis pasien. Beberapa studi penelitian terhadap potensi interaksi obat telah dilakukan di beberapa negara memiliki hasil yang serupa. Suatu studi terhadap 624 pasien rawat inap di Mexico diperoleh hasil 80% pasien mendapatkan resep yang terdapat satu atau lebih potensi interaksi obat-obat dan 3,8% pasien mendapatkan kombinasi obat berinteraksi yang sebaiknya dihindari (Doubuva *et al*, 2007). Studi lain dilakukan di Nepal diketahui kejadian potensial interaksi obat-obat sebesar 53% pada pasien di bangsal penyakit dalam dan ICU dengan rata-rata penggunaan obat sebesar 8,53 obat per resep (Bista *et al*, 2009).

Tatro (2006) mengemukakan 5 kategori signifikansi interaksi obat antara lain: signifikansi 1, signifikansi 2, signifikansi 3, signifikansi 4, dan signifikansi 5. Berdasarkan kategori signifikansi yang dikemukakan Tatro terdapat potensi interaksi obat kategori signifikansi 1 pada pasien rawat inap

Tabel I. Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik diagnosis penyakit sebelum dan setelah pelayanan informasi obat

Diagnosis penyakit	Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien			Potensi interaksi obat kategori signifikansi 1 pada rekam medis pasien		
	potensi interaksi obat	jumlah rekam medis	Persentase	potensi interaksi obat kategori signifikansi 1	jumlah rekam medis	Persentase
Congestif heart failure (CHF)						
Gangguan jantung: IHD, HHD, VES, AF, RBBB, supraventrikular tachicardi						
AMI (STEMI & NSTEMI)	4	5	80,00	4	5	80,00
Cronik Renal failure (CRF)	4	8	50,00	0	8	0,00
Sindroma nefrotik (SN)	0	1	0,00	0	1	0,00
Nefrolithiasis	0	1	0,00	0	1	0,00
Hematemesis melena	2	4	50,00	1	4	25,00
Cirrhosis hepatic (CH)	2	7	28,57	1	7	14,29
GERD	2	2	100,00	0	2	0,00
Hepatitis	4	6	66,67	0	6	0,00
GEA dan diare	3	14	21,43	1	14	7,14
Dyspepsia dan abdominal pain	21	26	80,77	1	26	3,85
Asma bronkial	5	7	71,43	0	7	0,00
TB paru	3	3	100,00	3	3	100,00
Stroke non hemorrhage (SNH)	8	16	50,00	2	16	12,50
PPOK	7	7	100,00	0	7	0,00
DM	3	10	30,00	0	10	0,00
Hipertensi	4	6	66,67	1	6	16,67
Epilepsi dan konvulsi	2	2	100,00	0	2	0,00
Stroke hemorrhage (SH)	3	6	50,00	0	6	0,00
Vertigo dan cephalgia	5	13	38,46	0	13	0,00
Osteoarthritis dan low back pain	4	5	80,00	0	5	0,00
Febris	1	11	9,09	0	11	0,00
Urinary track infection (UTI)	4	10	40,00	0	10	0,00
DHF	2	9	22,22	0	9	0,00
Thyphoid fever (TF)	0	3	0,00	0	3	0,00
Pneumonia	5	9	55,56	0	9	0,00
Sepsis syok	1	1	100,00	0	1	0,00
Anemia	1	5	20,00	0	5	0,00
Paraparese dan tetraparese	0	2	0,00	0	2	0,00
Post partus spontan	0	1	0,00	0	1	0,00
Drug eruption	0	1	0,00	0	1	0,00
Cholelithiasis	1	1	100,00	0	1	0,00
Hemoptoe	0	1	0,00	0	1	0,00
Hemoroid	0	1	0,00	0	1	0,00
Total rekam medis pasien	147	259	56,76	43	259	16,60

penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto sebesar 16,60% sejumlah 259 rekam medis pasien. Hasil serupa juga diperoleh dari studi lain dilakukan terhadap 962.013 resep di Swedia melaporkan 13,6% berpotensi interaksi dengan 1 atau lebih potensi interaksi obat-obat (Merlo *et al*, 2001).

Potensi interaksi obat adalah potensi aksi suatu obat diubah atau dipengaruhi oleh obat lain yang diberikan bersamaan. Potensi interaksi obat kategori signifikansi 1 diketahui kemungkinan besar terjadi interaksi yang berat dan mengancam jiwa berupa peningkatan lama waktu tinggal di rumah sakit bahkan kematian sehingga memerlukan perhatian khusus dibandingkan dengan kategori signifikansi 2, 3, 4 dan 5.

Selama penelitian diketahui beberapa diagnosis penyakit dalam rekam medis pasien yang kemudian digunakan sebagai dasar mengkarakteristikan diagnosis. Potensi interaksi obat pada rekam medis pasien berdasarkan karakteristik diagnosis penyakit disajikan pada tabel I. Potensi interaksi obat yang tinggi ditunjukkan pada diagnosis *congestive heart failure* (CHF), gangguan jantung (*Ishcemic Heart disease, Hipertensive Heart Disease*), *acut myocard infarc* (AMI), TB paru, PPOK, GERD, epilepsi dan konvulsi serta asma bronkial. Beberapa contoh potensi interaksi obat yang termasuk dalam kategori signifikansi 1 antara lain: digoksin dengan furosemid, spironolakton dengan *Potassium chloride*, spironolakton dengan *Ace inhibitor*, ampicilin dengan tetrasiklin, INH dengan rifampisin, rifampisin

dengan kortikosteroid, dan aspirin dengan klopidoogrel.

Tingginya persentase penggunaan obat Digoksin dan furosemid terdapat pada diagnosis *congestive heart failure* (CHF). Ekawati (2006) melaporkan obat-obat kardiovaskuler merupakan golongan yang berinteraksi paling besar. Furosemid diketahui sebagai obat yang berisiko tinggi interaksi obat berdasarkan hasil penelitian Bista *et al* (2009). Digoksin berpotensi interaksi dengan obat lain dikarenakan termasuk obat dengan indeks terapeutik rendah. Potensi interaksi Digoksin dan furosemid kemungkinan menimbulkan efek interaksi obat berupa gangguan keseimbangan elektrolit (*electrolit disturbance*) yang dapat menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya toksisitas digoksin berupa aritmia. Pengawasan yang disarankan adalah monitoring kadar kalium, bila kadarnya rendah sebaiknya diberikan suplemen kalium namun bila tidak perbaikan (kaliumnya terus turun) dapat menggunakan diuretik hemat kalium seperti spironolakton.

Efek potensi interaksi obat spironolakton dan *Potassium chloride* berupa risiko peningkatan *severe hyperkalemia*. Spironolakton merupakan diuretik hemat kalium, dengan adanya *Potassium chloride* akan semakin meningkatkan risiko hiperkalemia. Bila kedua obat diberikan bersamaan sebaiknya didukung dengan pemeriksaan laboratorium supaya menghindari kemungkinan terjadinya *severe hyperkalemia*. Bila peningkatan kalium melebihi batas normal sebaiknya *Potassium chloride* dihentikan.

Potensi interaksi INH dan rifampisin dapat menyebabkan hepatotoksitas, hepatotoksik yang mungkin terjadi meningkat dibanding penggunaan obat masing-masing. Peningkatan kejadian hepatotoksitas telah dilaporkan, reaksi ini terkait dengan perubahan *metabolic pathway* INH oleh rifampisin. Rifampisin menginduksi *secondary metabolic pathway* INH, sehingga memproduksi *hydrazine* dan *isonicotinic acid* langsung dari INH. *Hydrazine* merupakan hepatoksin, mutagen, dan karsinogen pada hewan. Hepatotoksik lebih banyak terjadi pada *slow acetylator* dan level *hydrazine* ditunjukkan lebih tinggi pada populasi ini (Tatro, 2006). Penderita yang mendapat INH hendaknya selalu diamati dan dinilai kemungkinan adanya gejala hepatitis, kalau perlu diperiksa aktivitas enzim serum glutamic-oxal-acetic transaminase (SGOT). Pemeriksaan SGOT sebaiknya dilakukan sebelum, selama dan setelah terapi TB paru. Hepatitis karena pemberian isoniazid ini terjadi antara 4-8 minggu setelah pengobatan dimulai (Gunawan, 2005).

Selama penelitian diketahui terdapat penggunaan aspirin dan klopidothrel, menurut Bhatt *et al* (2006) penggunaan bersama dual antiplatelet aspirin dan clopidogrel pada pasien dengan risiko tinggi *atherothrombotic events* tidak berbeda signifikan dengan penggunaan aspirin tunggal selain itu diketahui terjadi peningkatan kasus *major bleeding, stent thrombosis, repeat revascularization procedure* dan beberapa kasus kematian. Hal serupa dikemukakan oleh Park (2010) tentang penggunaan dual antiplatelet (aspirin dan clopidogrel) disimpulkan

kombinasi ini menguntungkan pada pasien dengan *coronary artery disease* (CAD) namun perlu dipertimbangkan risiko peningkatan *bleeding*.

Penggunaan obat berpotensi interaksi yang masuk kategori signifikansi 1 sebaiknya disesuaikan dengan kebutuhan pasien akan obat, *risk and benefit* serta dilakukan upaya optimalisasi. Lima kunci kebutuhan pasien tentang obat antara lain: 1) Pasien mempunyai indikasi yang sesuai dengan tiap obat yang diberikan, 2) Terapi obat yang efektif, 3) Terapi obat yang aman, 4) Pasien patuh/bersesuaian dengan terapi obat dan segala aspek terapi yang diperolehnya, dan 5) Pasien telah memperoleh terapi yang diperlukan untuk indikasi penyakit yang belum ditangani. Pertimbangan *risk and benefit* merupakan pertimbangan terhadap resiko dan kemanfaatan dari pemberian obat, jikalau dua obat diberikan bersamaan dan memiliki potensi interaksi maka pertimbangan kemanfaatan kedua obat jika diberikan lebih besar dibanding resiko bahayanya.

Upaya optimalisasi dilakukan dengan pemberian rekomendasi atau saran bagaimana pengatasan atau pencegahan terhadap kemungkinan terjadinya potensi interaksi obat jikalau dua obat yang berpotensi interaksi tetap akan diberikan kepada pasien. Sebagai contoh pemberian INH dan rifampisin yang memiliki potensi interaksi signifikansi 1, kedua obat diperlukan oleh pasien dengan pertimbangan kemanfaatannya lebih tinggi ketika diberikan bersamaan namun perlu dilakukan pemeriksaan terhadap SGOT untuk memantau kemungkinan terjadinya hepatotoksitas pada hati. Jikalau

terjadi peningkatan SGOT sebaiknya evaluasi kembali pemberian obat apakah akan terus diberikan kedua obat atau diganti dengan pilihan obat lain. Upaya optimalisasi melalui pemberian rekomendasi diharapkan mampu menurunkan *advers drug reaction*.

Upaya optimalisasi melalui pemberian rekomendasi dapat dilakukan melalui Pelayanan Informasi Obat (PIO). Hal ini sesuai dengan tujuan pelayanan informasi obat dan sesuai dengan Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit tahun 2004 yaitu menunjang terapi obat yang rasional. Pelayanan informasi obat dapat dilakukan dengan secara verbal bila melalui telepon ataupun tatap muka sedangkan tertulis dilakukan melalui surat melalui pos, faksimili ataupun e-mail (Yasin *et al*, 2006). Pelayanan informasi obat dapat dilakukan dengan penerbitan buletin, membuat brosur ataupun leaflet (Winfried and Richard, 2004).

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi obat pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto sebesar 56,76% (n = 259). Berdasarkan kategori signifikansi yang dikemukakan Tatro (2006) terdapat potensi interaksi obat kategori signifikansi 1 pada pasien rawat inap penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto sebesar 16,60%. Penggunaan obat berpotensi interaksi yang masuk kategori signifikansi 1 sebaiknya disesuaikan dengan kebutuhan pasien akan obat, *risk and benefit* serta dilakukan upaya optimalisasi.

Saran daripada penelitian ini antara lain:

1. Dilakukan pelayanan informasi obat sehingga dapat dilakukan upaya optimalisasi Upaya optimalisasi melalui pemberian rekomendasi untuk menurunkan potensi interaksi obat.
2. Pelayanan informasi obat dapat difokuskan pada penyakit tertentu utamanya yang memiliki potensi interaksi yang tinggi.
3. Dapat dilakukan pemantauan terhadap kemungkinan timbulnya efek samping obat pada potensi interaksi obat tertentu utamanya yang efeknya berat dan mengancam jiwa berupa peningkatan lama waktu tinggal di rumah sakit bahkan kematian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhatt, D L., 2006. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. Massachusetts Medical Society. N Engl J Med 354;16 www.nejm.org april 20, 2006
- Bista, D., Saha, A., Mishra, P., Palaian, S., and Shankar. 2009. Impact of educational intervention on the pattern and incidence of potensial drug-drug interaction in Nepal. www.pharmacypractice.org. (ISSN.1886.3655)
- Doubova, S.V., Morales, H.R., Arreola P.T., and Magdalena Suárez-Ortega. 2007. Potential drug-drug and drug-disease

- interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research* 2007, 7:147doi:10.1186/1472-6963-7-147
- Ekawati, H., Tungggul A.P., Trisnowati, Budi R. 2006. Pengaruh visitasi farmasis terhadap potensi interaksi obat pada pasien lanjut usia rawat inap di Bangsal Dahlia RSUD. Prof. Dr. Margono Soekarjo. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4), 199 – 203, 2006.
- Gunawan, S. G. 2005. *Farmakologi dan Terapi*. Bagian Farmakologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta
- Hussar, D. A., 2007. Drug Interaction: Factor affecting respon. www.merck.com/mmke/sec.02/ch.013/ch.013c.html Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ*. 2001; 323:427-428.
- Anonim, Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no 1197/MENKES/SK/2004 tentang Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit.
- Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, Melander A. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ*. 2001;323:427-428.
- Park., Seung-Jung. 2010. Optimal dual antiplatelet duration in REAL-LATE, ZEST-LATE: Too little, too soon. www.theheart.org
- Tatro D., 2006, Drug Interaction Facts TM, editor: David S. Tatro, Facts and Comparisons, St. Louis, Missouri.
- Winfield, A. J., and Richard, R. M. E., 2004. *Medicine Information in Pharmaceutical practice* third edition. Churcill Livingstone. New York.
- Yasin, N. M., Endang K., Effendi M. I., Prayitno A., Sari S. P., Azwinar, Mariyatun, Susiani S., Widya, Endang B., Yulia T., 2006, *Pedoman Pelayanan Informasi Obat di Rumah Sakit*, Depkes RI, Direktorat Jenderal Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta

