

KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN PENYAKIT GAGAL JANTUNG RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH TUGUREJO SEMARANG TAHUN 2008

Yulias Ninik Windriyati¹⁾, Erwin Tukuru¹⁾, Ibrahim Arifin¹⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

INTISARI

Gagal jantung adalah suatu keadaan patologis berupa kelainan fungsi jantung sehingga jantung tidak mampu memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan. Pasien gagal jantung pada umumnya harus diberikan sedikitnya empat jenis pengobatan yakni, inhibitor ACE (*angiotensin converting enzim*), diuretik, β bloker, dan digoksin. Pemberian obat yang bermacam-macam dapat mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui angka kejadian interaksi obat pada pasien gagal jantung rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tugurejo Semarang tahun 2008.

Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif terhadap data rekam medik pasien rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang. Data dianalisis dengan metode deskriptif non analitik menggunakan *Drug Interaction Facts* (Tatro 2007) sebagai standar.

Hasil penelitian menunjukkan dari 90 pasien rawat inap yang potensial mengalami interaksi obat 63 pasien (70%). Mekanisme interaksi farmakokinetik 43 kasus (29,05%), interaksi farmakodinamik 47 kasus (31,76%) dan tidak diketahui mekanisme interaksinya 58 kasus (39,19%). Berdasarkan level signifikansi terdapat 3 jenis interaksi dengan level signifikansi 1 (12,5%), 5 jenis interaksi dengan level signifikansi 2 (20,83%), dan 3 jenis interaksi dengan level signifikansi 3 (12,5%), sedangkan level signifikansi 4 terdapat 6 jenis interaksi (25%), dan 7 jenis interaksi dengan level signifikansi 5 (29,17%). Jenis interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi adalah kaptopril dan asetosal (33 kasus), digoksin dan kaptopril (19 kasus).

Kata kunci : interaksi obat, gagal jantung

ABSTRACT

Heart failure is a pathological conditions such as abnormal heart function so that the heart can not pump blood to meet the metabolic needs of the tissues. Heart failure patients in general should be given at least four types of treatment that is, ACE inhibitors (angiotensin converting enzyme), diuretics, β - blockers, and digoxin. Providing a variety of drugs can cause drug interactions. This study aimed to verify the incidence of drug interaction in heart failure patients hospitalized in the Regional General Hospital Tugurejo Semarang.

The data were collected retrospectively to medical record data in general hospital Tugurejo Semarang. Data were analyzed with descriptive non-analytic methods using *Drug Interaction Facts* (Tatro 2007) as a reference standard.

The results of this research showed that of 90 patients who potential experience drug interactions 63 patients (70%). There are 43 cases (29.05%) of pharmacokinetic interaction, 47 cases (31.76%) of pharmacodynamic interactions and unknown mechanisms of interaction 58 cases (39.19%). Based on the level of significance there are three types of interactions have level of significance 1 (12.5%), there are 5 types of interactions have level of significance 2 (20.83%), and 3 types of interactions have level of significance 3 (12.5%), for level of significance 4 there are 6 types of interactions (25%), and 7 types of interactions with the level of significance 5 (29.17%). Drug interactions that have the highest incidence of occurrence is captopril and acetosal (33 cases), digoxin and captopril (19 cases).

Key words : drug interaction, heart failure

PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah suatu keadaan patologis berupa kelainan fungsi jantung sehingga jantung tidak mampu memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan (Price

dan Wilson, 2006). Gagal jantung terjadi jika curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan oksigen. Kondisi ini sangat letal, dengan mortalitas berkisar antara 15-50% pertahun, bergantung pada keparahan penyakitnya. Mortalitas meningkat sebanding dengan usia, dan risiko pada

laki-laki lebih besar dibanding pada perempuan (Setiawati dan Nafrialdi, 2008).

Pasien gagal jantung pada umumnya harus diberikan sedikitnya empat jenis pengobatan yakni, inhibitor ACE (*angiotensin converting enzim*), diuretik, β bloker, digoksin. Beberapa pasien terkadang juga memerlukan perlakuan tambahan seperti pemberian senyawa antagonis aldosteron, bloker reseptor angiotensin dan hidralasin/isosorbid dinitrat (Anonim, 2008). Pasien gagal jantung biasanya juga menderita penyakit penyerta lain sehingga membutuhkan berbagai macam obat dalam terapinya. Pemberian obat yang bermacam-macam tanpa mempertimbangkan dengan baik dapat merugikan pasien karena dapat mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dapat mengakibatkan perubahan efek terapi. Interaksi obat terjadi jika suatu obat mengubah efek obat lainnya yang diberikan secara bersamaan (Setiawati, 1995).

Penelitian yang dilakukan terhadap pasien gagal jantung kongestif di Rumah Sakit Umum Pusat Sardjito Yogyakarta tahun 2005, menunjukkan bahwa dari 110 rekam medik pasien rawat inap dan 127 resep rawat jalan menunjukkan bahwa interaksi obat potensial terjadi pada 99 (90%) pasien rawat inap dan 126 (99,26%) pasien rawat jalan (Yasin dkk., 2008).

Masih tingginya angka kejadian interaksi obat pada pasien penyakit gagal jantung merupakan suatu masalah yang mendorong adanya suatu pemecahan bersama, guna mengurangi terjadinya DRPs (*Drug Related Problems*). Karena itu dilakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tugurejo Semarang tahun 2008.

METODOLOGI

Bahan dan Alat yang Digunakan

Bahan penelitian berupa lembar catatan rekam medik pasien penyakit gagal jantung rawat inap di RSUD Tugurejo Semarang tahun 2008. Alat yang digunakan adalah lembar pengumpulan data.

Jalannya Penelitian

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat nomor rekam medik pasien, nama pasien, jenis kelamin, umur pasien, tanggal masuk dan keluar rumah sakit, diagnosis dan obat-obat yang diberikan pada pasien.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan metode deskriptif non analitik dan dikelompokkan menjadi :

1. Karakteristik pasien, meliputi jenis kelamin, kelompok umur, dan lama rawat inap.
2. Identifikasi interaksi obat berdasarkan jumlah pasien, jenis interaksi obat berdasarkan jumlah kasus dan level signifikansi.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Pasien

Jenis Kelamin

Sebagaimana terlihat pada tabel I, pasien wanita lebih banyak dibanding pasien pria. Secara teoritis ada perbedaan risiko antara pria dan wanita pada usia muda. Pria lebih berisiko dibanding wanita karena secara alami wanita memproduksi hormon estrogen sehingga berisiko rendah terkena penyakit jantung dibandingkan pria. Perbedaan ini akan hilang saat wanita mengalami menopause, wanita berisiko terkena penyakit jantung yang sama dengan pria. Tingginya angka kejadian pada wanita diakibatkan umur pasien sebagian besar berada diatas 40 tahun dimana pada umur demikian wanita memiliki risiko yang sama dengan pria.

Tabel I. Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Berdasarkan Jenis Kelamin

| Jenis kelamin | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|---------------|---------------|----------------|
| Pria | 38 | 42,22 |
| Wanita | 52 | 57,78 |
| Jumlah | 90 | 100 |

Umur

Penyakit jantung umumnya berkaitan dengan bertambahnya umur. Hal ini dapat dilihat

pada tabel II dari 90 pasien yang dirawat, sebagian besar pasien berumur diatas 41 tahun.

Tabel II. Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang 2008 Berdasarkan Umur

| Umur (tahun) | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|--------------|---------------|----------------|
| 19-40 | 11 | 12,22 |
| 41-64 | 46 | 51,11 |
| ≥ 65 | 33 | 36,67 |
| Jumlah | 90 | 100 |

Lama Rawat Inap

Sebagaimana terlihat pada tabel III, lama perawatan paling banyak adalah 1-7 hari. Hal ini diduga berkaitan dengan kelas fungsional yaitu berdasarkan gejala yang muncul pada saat aktivitas

fisik. Pasien dengan perawatan 1-7 hari terbanyak adalah pasien dengan kelas fungsional I yakni tidak ada limitasi aktivitas fisik, tidak timbul sesak nafas, rasa lelah atau palpitasi.

Tabel III. Distribusi Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Berdasarkan Lama Rawat Inap

| Lama rawat inap (hari) | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|------------------------|---------------|----------------|
| 1-7 | 43 | 47,78 |
| 8-14 | 32 | 35,55 |
| 15-21 | 6 | 6,67 |
| 22 | 9 | 10 |
| Jumlah | 90 | 100 |

Identifikasi Interaksi Obat

Identifikasi interaksi obat berdasarkan data yang diperoleh dari rekam medik pasien rawat inap RSUD Tugurejo Semarang tahun 2008 dianalisis dengan *Drug Interaction Facts* edisi VI (Tatro, 2007).

Interaksi Obat Berdasarkan Jumlah Pasien

Sebagaimana terlihat pada tabel IV, pasien yang potensial mengalami interaksi obat tiga kali lebih banyak dibanding pasien yang tidak mengalami interaksi obat, hampir sama dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum

Pusat Sardjito Yogyakarta. Hal ini menunjukkan pasien gagal jantung rawat inap yang potensial mengalami interaksi obat masih tinggi. Dilihat dari tabel V pasien yang potensial mengalami interaksi obat dengan mekanisme yang tidak diketahui memiliki persentase tertinggi yaitu 46,67%. Interaksi ini sulit dijelaskan mekanismenya, maka pencegahan atau pengatasannya adalah dengan penggunaan obat yang tidak bersamaan.

Tabel IV. Persentase Kejadian Interaksi Obat pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Berdasarkan Jumlah Pasien

| Kejadian Interaksi | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|--------------------|---------------|----------------|
| Berinteraksi | 63 | 70 |
| Tidak berinteraksi | 27 | 30 |
| Jumlah | 90 | 100 |

Tabel V. Persentase Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Menurut Jenis Interaksinya Berdasarkan Jumlah Pasien

| Jenis Interaksi | Jumlah pasien | Persentase (%) |
|-----------------|---------------|----------------|
| Farmakokinetika | 33 | 30 |
| Farmakodinamika | 40 | 36,36 |
| Unknown | 37 | 33,64 |
| Jumlah | 100 | 100 |

Interaksi Obat Berdasarkan Jumlah Kasus

Dari tabel VI terlihat jenis interaksi farmakodinamik potensinya terkecil (22,93%). Meskipun demikian, karena jenis interaksi ini dapat diramalkan sebelumnya, maka suatu upaya untuk meminimalkan adanya interaksi farmakodinamik harus dilakukan dengan meningkatkan kompetensi petugas medis maupun petugas farmasi di rumah sakit. Dari 148 kasus yang potensial berinteraksi, terdapat 24 jenis kasus penggunaan obat bersamaan

yang berpotensi menimbulkan interaksi, sebagaimana tersaji pada tabel VIII. Dari 24 kasus tersebut, terbanyak adalah interaksi farmakodinamika. Untuk meminimalkan interaksi ini maka selang waktu pemberian obat diatur minimal 2 jam perlu dilakukan guna meminimalisir potensial interaksi

Tabel VI. Distribusi Persentase Interaksi Obat Menurut Jenis Interaksinya Berdasarkan Jumlah Kasus

| Jenis Interaksi | Jumlah Kasus | Persentase (%) |
|-----------------|--------------|----------------|
| Farmakokinetik | 43 | 29,05 |
| Farmakodinamik | 47 | 31,76 |
| Unknown | 58 | 39,19 |
| Jumlah | 148 | 100 |

Tabel VII. Distribusi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Menurut Jenis Interaksinya Berdasarkan Jumlah Kasus

| Obat A | Obat B | Jenis interaksi | | | Jumlah Kasus |
|-------------|---------------|-----------------|----|---------|--------------|
| | | FK | FD | Unknown | |
| | Furosemid | | √ | | 10 |
| Digoksin | Captopril | | | √ | 19 |
| | Alprazolam | | | √ | 9 |
| | Diltiazem | √ | | | 6 |
| | Spironolakton | √ | | | 4 |
| | Amiodaron | | | √ | 17 |
| Captopril | Asetosal | | √ | | 33 |
| | Antacid | √ | | | 1 |
| | Alopurinol | | | √ | 3 |
| | Cimetidin | √ | | | 2 |
| Teofilin | INH | √ | | | 2 |
| | Furosemid | | | √ | 4 |
| INH | Rifampisin | √ | | | 2 |
| | Rifampisin | √ | | | 3 |
| Gliklazid | Furosemid | | | √ | 2 |
| Gliburid | Furosemid | | | √ | 2 |
| Furosemid | Pct | √ | | | 4 |
| | Captopril | √ | | | 9 |
| Asetosal | Antacid | √ | | | 3 |
| | Deksametason | √ | | | 3 |
| Amoksisilin | Alopurinol | | | √ | 2 |
| | INH | √ | | | 2 |
| Alprazolam | Rifampisin | √ | | | 2 |
| | Teofilin | | √ | | 4 |
| | | Jumlah | | | 148 |

FK : Farmakokinetika

FD : Farmakodinamika

Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi dibagi atas 5 berdasarkan tingkat keparahan dan dokumentasi yaitu level signifikansi 1, 2, 3, 4, dan 5. Level signifikansi 1 memiliki tingkat keparahan mayor dengan dokumentasi *established, probable, suspected*. Level signifikansi 2 memiliki tingkat keparahan moderate dengan dokumentasi *established, probable, suspected*. Level signifikansi 3 memiliki tingkat keparahan minor dengan dokumentasi *established, probable, suspected*. Level signifikansi 4 memiliki tingkat keparahan

mayor/moderate dengan dokumentasi *possible*. Level signifikansi 5 memiliki tingkat keparahan minor dengan dokumentasi *possible*, dan tingkat keparahan apapun dengan dokumentasi *unlikely* (Tatro, 2007). Terdapat 3 jenis interaksi mengalami level signifikansi 1 (12,50%), dan 5 jenis interaksi mengalami level signifikansi 2 (20,83%). Sebagian besar pasien berada dalam level signifikansi 4 dan 5 yang berarti kemungkinan besar interaksi tersebut jarang terjadi, tetapi monitoring terhadap pasien tetap dilakukan. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Distribusi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Tugurejo Semarang Tahun 2008 Berdasarkan Level Signifikansi

| Level Signifikansi | Obat A | Obat B | Jumlah Kasus | |
|--------------------|-------------|--------------|--------------|---|
| 1 | Digoksin | Furosemid | 10 | |
| | | Amiodaron | 17 | |
| 2 | INH | Rifampisin | 3 | |
| | Digoksin | Spirolakton | 4 | |
| | Teofilin | Cimetidin | 2 | |
| | | Rifampisin | 2 | |
| | Asetosal | Deksametason | 3 | |
| 3 | Amoksisilin | Alopurinol | 2 | |
| | Furosemid | Captopril | 9 | |
| | Asetosal | Antacid | 3 | |
| 4 | Alprazolam | Teofilin | 4 | |
| | Digoksin | Captopril | 19 | |
| | | Alprazolam | 9 | |
| | | Diltiazem | 6 | |
| | Captopril | Asetosal | 33 | |
| | | Alopurinol | 3 | |
| | Teofilin | INH | 2 | |
| | 5 | Captopril | Antacid | 1 |
| | | Teofilin | Furosemid | 4 |
| | | Gliklazid, | Furosemid | 2 |
| Gliburid | | Furosemid | 2 | |
| Alprazolam | | INH | 2 | |
| | | Rifampisin | 2 | |
| Furosemid | | Pct | 4 | |
| Jumlah | | | 148 | |

Level signifikansi 1 dan 2 yang terjadi pada pasien gagal jantung rawat inap di RSUD Tugurejo

Semarang tahun dapat diperinci sebagaimana tersaji pada tabel IX dan X berikut.

Tabel IX. Obat Yang Menempati Level Signifikansi 1

| Obat A | Obat B | Jenis interaksi | | | Efek |
|----------|------------|-----------------|----|---------|----------------------------------|
| | | FK | FD | Unknown | |
| Digoksin | Furosemid | | √ | | Hipokalemia, toksisitas digoksin |
| | Amiodaron | | | √ | Toksisitas digoksin |
| INH | Rifampisin | √ | | | Hepatotoksisitas |

1) Digoksin dan furosemid

Furosemid menyebabkan gangguan elektrolit, sehingga mempengaruhi digoksin menginduksi terjadinya aritmia, interaksi tersebut termasuk interaksi farmakodinamik dengan onset lambat. Ukur kadar plasma kalium dan magnesium pada saat penggunaan kombinasi obat ini. Adanya interaksi tersebut dapat diatasi dengan penggunaan kalium dan magnesium dalam darah. Di samping itu juga dapat dilakukan pemberian suplemen pada pasien dengan kadar kalsium dan magnesium yang rendah. Pencegahan kehilangan kalium dan magnesium dengan penggantian diuretik hemat kalium juga bermanfaat (Tatro, 2007).

2) Digoksin dan amiodaron

Interaksi antara digoksin dan amiodaron menyebabkan level serum dari digoksin meningkat. Interaksi ini termasuk interaksi yang tidak diketahui mekanismenya dengan onset lambat. Amiodaron meningkatkan efek farmakologi dan toksikologi dari digoksin dengan mekanisme yang tidak diketahui. Karena itu perlu dimonitor tanda-tanda dan simptom dari toksisitas digoksin. Perlu diperhatikan pula penurunan level serum digoksin apabila sedang diterapi dengan amiodaron (Tatro, 2007).

3) Isoniazid dan rifampisin

Hepatotoksitas mungkin terjadi pada kecepatan lebih tinggi daripada dengan salah satu dari obat itu sendiri. Interaksi isoniazid dan rifampisin termasuk interaksi farmakokinetik dengan onset lambat. Jika perubahan dalam tes

fungsi liver terjadi, dilakukan pemutusan dari salah satu obat (Tatro, 2007).

Interaksi obat yang menempati level signifikansi 2 sebagian besar adalah farmakokinetika. Hal ini dapat dicegah dengan adanya selang waktu pemberian obat.

Tabel X. Obat Yang Menempati Level Signifikansi 2

| Obat A | Obat B | Jenis interaksi | | | Efek |
|-------------|--------------|-----------------|----|---------|--|
| | | FK | FD | Unknown | |
| Digoksin | Spirolakton | √ | | | Toksisitas digoksin |
| | Cimetidin | √ | | | Toksisitas teofilin |
| Teofilin | Rifampisin | √ | | | Pulmonary symptom, toksisitas teofilin |
| Asetosal | Deksametason | √ | | | Penurunan efek asetosal |
| Amoksisilin | Alopurinol | | | √ | Ruam kulit |

4) Digoksin dan spironolakton

Kombinasi ini dapat merugikan jantung. Diuretika menghilangkan kelebihan cairan tubuh. Umumnya diuretika mengurangi kadar kalium tubuh. Kurangnya kalium menyebabkan jantung menjadi amat peka terhadap digitalis dan risiko keracunan terhadap digitalis meningkat dengan gejala mual, bingung, gangguan penglihatan, sakit kepala, kurang penglihatan, tidak ada nafsu makan, bradikardia, takhikardia, dan aritmia jantung. Gejala yang perlu diwaspadai adalah menurunnya kadar kalium seperti lemah otot atau kejang, pengeluaran urin banyak, pusing dan pingsan (Harkness, 1989).

5) Teofilin dan simetidin

Interaksi antara teofilin dengan simetidin dapat menyebabkan kenaikan kadar teofilin dengan risiko toksisitas yang lebih besar. simetidin termasuk inhibitor enzim sehingga menghambat terjadinya metabolisme teofilin menjadi metabolitnya sehingga efeknya akan meningkat. Teofilin adalah obat yang mempunyai indeks terapi sempit, sehingga dengan adanya kenaikan kadarnya dalam darah akan meningkatkan risiko toksisitas (Tatro, 2007). Interaksi antara teofilin dan simetidin termasuk interaksi farmakokinetik dengan onset lambat. Pengatasan dilakukan dengan mengurangi dosis untuk menghindari toksisitas (pengurangan 30-50% awal telah diusulkan) dan memonitor efek (Stocley, 1994).

6) Teofilin dan rifampisin

Rifampisin adalah enzim hati kuat mendorong agen yang meningkatkan metabolisme teofilin, dengan mempercepat klirens dari tubuh sehingga mengurangi tingkat serum (Stocley, 1994). Interaksi antara teofilin dan rifampisin termasuk interaksi farmakokinetik dengan onset lambat. Pengatasan yang dilakukan yakni memonitor pemberian teofilin jika dibutuhkan dengan penyesuaian dosis teofilin dan menghentikan pemberian rifampisin atau penyesuaian dosis (Tatro, 2007).

7) Asetosal dan deksametason

Efek salisilat dapat berkurang. Akibatnya, gejala penyakit mungkin tidak terkendali dengan baik kecuali jika takaran salisilat ditambahkan menjadi lebih tinggi dari takaran lazim (Harkness, 1989).

8) Amoksisilin dan alopurinol

Kecepatan amoksisilin menginduksi ruam kulit lebih tinggi bilamana digunakan bersamaan. Alopurinol mungkin menyambung potensi ruam amoksisilin dengan mekanisme tidak diketahui. Jika ruam kulit muncul dosis alopurinol diturunkan atau alternatif terapi obat lain (Tatro, 2007).

Interaksi Obat Yang Banyak Terjadi

Kaptopril dengan asetosal adalah interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu sebanyak 33 kasus. Walaupun kasus interaksi antara kaptopril dengan asetosal adalah paling banyak terjadi tetapi karena menempati level signifikansi 4 maka dapat dikategorikan aman. Kasus interaksi obat tertinggi kedua adalah digoksin dengan kaptopril sebanyak 19 kasus, dan menempati level signifikansi 5 karena itu interaksi kedua obat tersebut juga termasuk kategori aman.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Dari 90 pasien yang potensial mengalami interaksi obat sebanyak 63 pasien (70%), dengan mekanisme interaksi farmakokinetik 43 kasus (29,5%), interaksi farmakodinamik 47 kasus (31,76%), dan tidak diketahui mekanisme interaksinya 58 kasus (39,19%).
2. Berdasarkan level signifikansi terdapat 3 jenis interaksi dengan level signifikansi 1 (12,5%), 5 jenis interaksi dengan level signifikansi 2 (20,83%), dan 3 jenis interaksi dengan level signifikansi 3 (12,5%), sedangkan level signifikansi 4 terdapat 6 jenis interaksi (25%), dan 7 jenis interaksi dengan level signifikansi 5 (29,17%).

3. Jenis interaksi obat yang memiliki insidensi kejadian paling tinggi adalah kaptopril dan asetosal (33 kasus), diikuti digoksin dan kaptopril (19 kasus).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2008, *ISO Farmakoterapi*, ISFI, Jakarta, hal 93.
- Harkness, R., 1989, *Interaksi Obat*, diterjemahkan oleh Agoes, G., dan Widiyanto, M,B, Penerbit ITB, Bandung, hal 160-161.
- Price, A.S., dan Wilson L.M., 2006, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi VI, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal 632-634.
- Setiawati, A., dan Nafrialdi, 2008, Obat Gagal Jantung, dalam Gunawan, G. S., Setiabudy, R., Nafrialdi., dan Elysabeth, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi V, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, hal 300-302.
- Setiawati, A., 1995, Interaksi Obat dalam Ganiswarna, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F.D., Purwastyastuti., Nafrialdi, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Bagian Farmakologi, FKUI, Jakarta, hal 800-808.
- Stocley, I.H., 1994, *Drug Interaction* 3rd edition , Blackwell Sci Publ, London, hal 750, 751, 770.
- Tatro, D.S., 2007, *Drug Interaction Fact*, 6th edition, Fact and Comparison A Wolters Kluwer Company, St.Louis Missouri, hal 3- 979.
- Yasin, N.M., Widiastuti, H.T., dan Dewi, E.K, 2008, Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di RSUP Dr Sardjito Tahun 2005, *Majalah Farmasi Indonesia.*, **3**, 1, hal 15-22.