

SKRIPSI

POTENSI INTERAKSI OBAT-OBAT YANG DIMEDIASI SITOKROM P450 PADA PASIEN GERIATRI DI RAWAT INAP RUMAH SAKIT X



NINDI EKA SARI

19021170038

**PROGRAM STUDI FARMASI
UNIVERSITAS GLOBAL JAKARTA
DEPOK
2023**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi persyaratan
sampai memperoleh gelar sarjana Farmasi

POTENSI INTERAKSI OBAT-OBAT YANG DIMEDIASI SITOKROM P450 PADA PASIEN GERIATRI DI RAWAT INAP RUMAH SAKIT X



NINDI EKA SARI

19021170038

**PROGRAM STUDI FARMASI
UNIVERSITAS GLOBAL JAKARTA
DEPOK
2023**

HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nindi Eka Sari
NIM : 19021170038
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Potensi Interaksi Obat – Obat yang Dimediasi Sitokrom P450Pada Pasien Geriatri Di Rawat Inap Rumah Sakit X.

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui oleh Dewan Pembimbing sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk Skripsi.

DEWAN PEMBIMBING

Pembimbing 1 : Prof. Dr. apt. Eddy Yusuf. M.Pharm



Pembimbing 2 : Ahda Sabilah, B. Pharm, M. Clin. Pharm.



Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 3 Agustus 2023

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nindi Eka Sari

NIM : 19021170038

Program Studi : Farmasi

Judul Skripsi : Potensi Interaksi Obat – Obat yang Dimediasi Sitokrom P450Pada Pasien Geriatri Di Rawat Inap Rumah Sakit X

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Strata-1 Farmasi Fakultas Farmasi Jakarta Global University.

DEWAN PENGUJI

Penguji 1 : Dr. Dedy Nugroho, MARS., PhD ()

Penguji 2 : apt. Rizky Farmasita B, S.Farm., M.Farm ()

Penguji 3 : Nopratilova, B.Pharm., M.ClinPharm ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 3 Agustus 2023

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Global Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nindi Eka Sari

NPM : 190211700238

Program Studi : S-1 Farmasi

Jenis Karya Ilmiah : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Global Jakarta **Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (None-exclusive Royalty Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Potensi Interaksi Obat - Obat yang Dimediasi Sitokrom P 450 Pada Pasien Geriatri Di Rawat Inap Rumah Sakit X.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Non-eksklusif ini Jakarta Global University berhak menyimpan, mengalih-media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*) merawat dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Depok, 3 Agustus 2023

Yang menyatakan



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa berdasarkan hasil penelusuran berbagai karya ilmiah, gagasan dan masalah ilmiah yang diteliti dan diulas di dalam Naskah Skripsi ini adalah asli dari pemikiran saya. Tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik disuatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah Skripsi dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia Skripsi dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 20 Tahun 2003, pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Depok, 3 Agustus 2023



KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi pada Fakultas Farmasi. Saya menyadari tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof.Dr.apt Eddy Yusuf.M.Pharm selaku Rektor Universitas Global Jakarta dan sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan waktu, tenaganya untuk membimbing saya dalam pembuatan skripsi akhir ini.,
2. Miss Ahda Sabilia, B. Pharm, M. Clin. Pharm selaku pembimbing kedua yang telah memberikan waktu, tenaganya untuk membimbing saya dalam pembuatan skripsi akhir ini .
3. Bapak Dr. Dedy Nugroho, MARS., PhD sebagai penguji satu, yang telah memberikan waktunya menguji.
4. Ibu apt. Rizky Farmasita B, S.Farm., M.Farm selaku Dekan Farmasi dan sebagai penguji dua yang telah memberikan waktunya menguji.
5. Ibu Nopratilova, B.Pharm., M.ClinPharm sebagai penguji tiga, yang telah memberikan waktunya menguji.
6. Keluarga dan teman teman tersayang yang selalu memberi support serta semangat.dari awal hingga selesaiya skripsi ini tersusun.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalaq segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Depok, 3 Agustus 2023
Mahasiswa,

Nindi Eka Sari

NIM. 19021170038

ABSTRAK

Kasus interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Peningkatan kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan terjadinya praktik farmasi, menyebabkan terjadinya interaksi obat yang semakin besar. Sitokrom P450 merupakan enzim utama yang 75% berperan dalam metabolisme obat di hati. Proses metabolisme obat oleh enzim CYP secara inhibisi menyebabkan metabolisme berkurang, sehingga obat terakumulasi di dalam tubuh, sedangkan induksi enzim CYP dapat menurunkan konsentrasi dan efek obat pada plasma. Hal ini menjadikan enzim sitokrom P450 banyak terlibat dalam interaksi obat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara interaksi obat- obat yang dimediasi sitokrom P450 dan juga untuk mengetahui hubungan jumlah item obat terhadap tingkat keparahan interaksi obat yang dimediasi sitokrom P450. Penelitian ini menggunakan sampel pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023, dengan jumlah 101 pasien.

Penelitian ini menggunakan Pearson Chi-Square Test sebagai alat uji dalam menganalisa hubungan antar variabel. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa Item Obat memiliki hubungan dengan *Risk Rating* ($p=0,000$) namun tidak memiliki hubungan dengan *Severity* ($p=0,541$) dan *Reability* ($p=0,880$).

Kata Kunci: Sitokrom P450, Interaksi Obat, Jumlah Item Obat

ABSTRACT

Cases of drug interactions are one of eight categories of drug-related problems that can affect patient clinical outcomes. The increasing complexity of the drugs used in current medicine and the trend towards pharmaceutical practice, have resulted in many drug interactions. Cytochrome P450 is the main enzyme that plays a role in 75% of drug metabolism in the liver. The process of drug metabolism by CYP enzyme inhibition causes reduced metabolism, so that drugs accumulate in the body, while CYP enzyme induction can reduce drug concentrations and effects in plasma. This makes cytochrome P450 enzymes involved in many drug interactions.

This study aims to determine the relationship between cytochrome P450-mediated drug-drug interactions and to determine the relationship between the number of drug items and the severity of cytochrome P450-mediated drug interactions. This study used a sample of geriatric patients at the inpatient pharmacy installation at X Hospital between January 2022-January 2023, with a total of 101 patients.

This study uses the Pearson Chi-Square Test as a test tool for analyzing the relationship between variables. The results of this study indicate that Drug Items have a relationship with Risk Rating ($p=0,000$), but have no correlation with Severity ($p=0,541$) and Reability ($p=0,880$).

Keywords: Cytochrome P450, Drug Interactions, Number of Drug Items

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI AKADEMIS	v
KATA PENGANTAR/ UCAPAN TERIMAKASIH	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR DIAGRAM	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Interaksi Obat.....	5
2.1.1 Pengertian Interaksi Obat.....	5
2.1.2 Mekanisme Interaksi Obat	6
2.1.2.1 Interaksi Farmakokinetik.....	6
2.1.2.2 Interaksi Obat Farmakodinamik.....	9

2.1.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat	10
2.1.4 Intervensi Terhadap Interaksi Obat.....	10
2.2 Sitokrom P450.....	11
2.2.1 Isoform Sitokrom P450 dalam Metabolisme Fase 1	11
2.2.2 Reaksi Konjugasi.....	12
2.2.3 Superfamili Sitokrom P450	12
2.3 Definisi Geriatri	14
2.3.1 Demografi Lanjut Usia.....	15
2.4 Faktor Risiko Interaksi Obat.....	15
2.5 Hubungan Kesehatan Pasien Geriatri Terhadap Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Potensi Interaksi Obat.....	17
2.6 Interaksi Obat Melalui Aplikasi Lexicomp	17
2.7 Kerangka Konseptual.....	22
2.8 Diagram Alir Penelitian	23
BAB III METODE PENELITIAN.....	24
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	24
3.2 Sampel Penelitian.....	24
3.3 Variabel Penelitian	25
3.4 Pengkajian Interaksi Obat dengan SSPS Melalui Uji Chi Square	28
3.5 Alur Penelitian	30
3.6 Managemen Data	31
3.6.1 Pengumpulan Data	31
3.6.2 Rancangan Analisis Data	31
BAB IV HASIL PENELITIAN	32
4.1 Hasil Penelitian	32
BAB V PEMBAHASAN.....	39
5.1 Karakteristik Pasien Geriatri	39
5.2 Hubungan Antara Polifarmasi dengan Tingkat Keparahan.....	41
5.3 Hasil Pengkajian Interaksi Obat Dengan SPSS melalui Uji Chi- Square	42

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	44
6.1 Kesimpulan	44
6.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

No.	Nama Tabel	Halaman
2.1	Contoh Obat Penginduksi dan Penghambat Enzim Sitokrom CYP50	13
2.2	Peringkat Risiko <i>Drug Interaction Lexicomp</i>	18
2.3	Contoh Interaksi Obat – Obat yang Dimediasi Sitokrom P450 yang Terdeteksi Menghasilkan Penyesuaian Obat atau Tanpa Penyesuaian Obat.	19
3.1	Definisi Variabel	26
4.1.1	Gambaran Karakteristik Pasien Geriatri Yang Dirawat Inap Berdasarkan Usia, Jenis kelamin, Komorbid dan Polifarmasi.	32
4.1.2	Daftar Obat Golongan <i>Inducer</i> dan <i>Inhibitor</i> CYP pada sampel	33
4.1.3	Analisis Potensi Interaksi Obat berdasarkan <i>Lexicomp</i>	34
4.1.4	Daftar Obat Berdasarkan Tingkat Resiko dan Tingkat Keparahan	35
4.1.5	Gambaran Interaksi Obat	36
4.1.6	Hubungan Jumlah Obat Terhadap <i>Risk Rating</i>	37
4.1.7	Hubungan Jumlah Obat Terhadap <i>Severity</i>	37
4.1.8	Hubungan Jumlah Obat Terhadap <i>Reability</i>	38

DAFTAR GAMBAR

No.	Nama Gambar	Halaman
2.1	Struktur 3D dari sitokrom P450	13

DAFTAR DIAGRAM

No.	Nama Diagram	Halaman
2.7	Kerangka Konseptual	22
2.8	Diagram Alir Penelitian	23
3.5	Alur Penelitian	30

DAFTAR LAMPIRAN

No. Lampiran	Judul	Halaman
Lampiran 1	Interaksi Lexicomp	47
Lampiran 2	Daftar Obat Berdasarkan Tingkat Resiko dan Keparahan	56
Lampiran 3	Tabel Komorbid <i>Mild</i> (1-2)	58
Lampiran 4	Tabel Komorbid <i>Moderate</i> (3-4)	59
Lampiran 5	Prevalensi Interaksi Obat - Obat pada Pasien Geriatri di Rawat Inap	60
Lampiran 6	Persentase Kejadian Interaksi Obat pada Pasien Geriatri Berdasarkan Mekanisme Interaksi	60
Lampiran 7	Persentase Jenis Isoenzym Induksi	61
Lampiran 8	Persentase Jenis Isoenzyme Inhibitor	62
Lampiran 9	Hubungan Jumlah Obat Terhadap <i>Risk Rating</i>	63
Lampiran 10	Hubungan Jumlah Obat dengan <i>Severity</i>	64
Lampiran 11	Hubungan Jumlah Obat dengan <i>Reability</i>	65
Lampiran 12	Surat Permohonan Izin Penelitian	66
Lampiran 13	Surat Balasan Permohonan Izin Penelitian	67
Lampiran 14	Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data Penelitian	68

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Laporan Keamanan Kasus Individu Global WHO, mancatat sebanyak 3.766 kasus terkait interaksi obat dalam 20 tahun terakhir (Cazacu I et al., 2013). Kurang lebih 195.000 pasien rawat inap di Amerika Serikat mengalami interaksi obat setiap tahunnya (Percha B, Altman RB, 2013). Di Meksiko, 5,6% - 63% masalah berhubungan dengan interaksi obat (Percha B, Altman RB, 2013).

Sitokrom P450 merupakan enzim utama di hati, dimana 75% berperan dalam metabolisme obat (Guengerich, FP, 2008, 21:70-83). Proses metabolisme obat oleh enzim CYP secara inhibisi menyebabkan metabolisme berkurang, akibatnya, obat terakumulasi di dalam tubuh, sedangkan induksi enzim CYP dapat menurunkan konsentrasi dan efek obat pada plasma (Stockley, 2008). Hal ini menjadikan enzim sitokrom P450 banyak terlibat dalam interaksi obat (Ekroos, 2006, 103(37): 13682- 13687).

Satu dari delapan permasalahan mengenai obat yang berdampak pada hasil klinis pasien, meningkatkan komplikasi atas obat yang dikonsumsi saat ini dan meningkatkan kompleksitas praktik farmasi adalah insiden interaksi obat. Sehingga, memungkinkan terjadinya interaksi yang semakin tinggi (Sari dalam Listyanti, Ening et al., 2019).

Interaksi obat adalah efek farmakokinetik dan farmakodinamik antar obat yang dapat menimbulkan dampak yang tidak diharapkan, yang mampu mempengaruhi potensi dan efikasi atau meningkatkan toksisitas (Kulkarni et al., 2013).

Pasien dengan usia diatas 60 tahun, interaksi obat disebabkan karena multipatologis (satu atau lebih penyakit kronis degeneratif), penurunan fungsi organ, ciri atau gejala penyakit yang tidak memiliki ciri yang khusus, gangguan kecakapan untuk melakukan aktivitas pada umumnya dan malnutrisi (Setiati, 2013). Menurut sebuah penelitian di Amerika, di rumah sakit terdapat 7,3 interaksi obat, dengan 88% diantaranya ditemukan pada pasien khusus (geriatri) Juurlink et al., 2003).

Masalah interaksi obat pada pasien rawat inap memerlukan perhatian lebih karena penyakit serius, komorbiditas, penyakit kronis, obat-obatan, rejimen yang kompleks dan pergantian obat yang sering (Ismail M, et al., 2011).

Berdasarkan hasil Riskesdas 2013, penyakit batu ginjal, gagal jantung, gagal ginjal, hipertensi, arthritis, stroke, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Menahun), DM (Diabetes), kanker, dan penyakit koroner, yang merupakan penyakit tidak menular, memiliki pangsa tertinggi di antara pasien usia lanjut (Kemenkes, 2016). Berdasarkan kasus PTM (penyakit tidak menular) yang teridentifikasi oleh Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2019, dengan persentase tertinggi misalnya hipertensi (68,6%), diabetes (13,4%), stroke (3,8%) . , asma. (2,9%) dan Jantung (1,9%) (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019).

Kajian interaksi obat dan polifarmasi pada pasien geriatri di Rumah Sakit X merupakan kajian yang pertama. Penelitian ini dilakukan karena banyaknya pasien geriatri dengan polifarmasi ≥ 5 di rawat inap. Keterbatasan apotek klinik dan banyaknya polifarmasi yang diresepkan oleh dokter untuk pasien geriatri rawat inap tidak menutup kemungkinan terjadinya interaksi dengan pasien. Sebuah studi sebelumnya tentang interaksi obat polifarmasi pada pasien geriatri di Mexicali, Meksiko, yang melibatkan 385 pasien dengan rata-rata 7,5 resep, menemukan bahwa ada 1458 interaksi obat, termasuk 72 kategori mayor, 847 sedang, dan 518 minor. Sebanyak 269 KTD mengenai kerusakan ginjal, 104 KTD mengenai kerusakan sistem kardiovaskular, 55 KTD mengenai kerusakan muskuloskeletal, dan sebanyak 37 KTD mengenai kerusakan saluran pencernaan (Ramirez et al., 2018).

Merujuk pada penjabaran di atas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan interaksi obat yang dimediasi sitokrom P450 pada pasien usia lanjut di Instalasi Farmasi Rumah Sakit X. Diharapkan, penelitian ini dapat menjadi landasan evaluasi peresepan obat. Hal ini dikarenakan, belum pernah ada penelitian serupa di rumah sakit X tentang interaksi obat oleh sitokrom P450 pada pasien usia lanjut yang menjadi alasan dilakukannya penelitian ini. Lebih jauh, alasan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengurangi interaksi signifikan yang dapat berbahaya dan mengancam jiwa pasien, dan untuk meningkatkan efisiensi dan keamanan perawatan pasien.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah untuk penelitian ini adalah :

1. Adakah hubungan polifarmasi dengan *risk rating* interaksi obat pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023?
2. Adakah hubungan polifarmasi dengan *severity* interaksi obat pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023?
3. Adakah hubungan polifarmasi dengan *reability* interaksi obat pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah X periode Januari 2022– Januari 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui uraian potensi interaksi obat – obat yang dipengaruhi sitokrom P450 pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X berdasarkan *risk rating*, *severity*, dan *reability*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Untuk mengetahui adakah hubungan interaksi antara polifarmasi dan *risk rating* pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023.
- 2 Untuk mengetahui adakah hubungan interaksi antara polifarmasi dan *severity* pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023.
- 3 Untuk mengetahui adakah hubungan interaksi antara polifarmasi dan *reability* pada pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X periode Januari 2022– Januari 2023.

1.4 Hipotesis

Hipotesis: terdapat hubungan antara polifarmasi dengan *risk rating*, *severity*, dan *reability*.

1. H0: tidak terdapat hubungan antara polifarmasi dengan *risk rating*, *severity*, dan *reability*.
2. H1: ada hubungan antara polifarmasi dengan *risk rating*, *severity*, dan *reability*.

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Manfaat bagi Peneliti
 - 1) Menambah ilmu pengetahuan tentang interaksi obat.
 - 2) Menambah pengalaman dan keterampilan dalam melakukan sebuah penelitian.
 - 3) Menyelesaikan tugas akhir sebagai syarat kelulusan memperoleh gelar sarjana farmasi.
- b. Manfaat bagi Rs. X

Dapat mengetahui persentase kejadian interaksi *major*, *moderate* bagi pasien geriatri di instalasi farmasi rawat inap Rumah Sakit X, sebagai bahan masukan untuk memberikan terapi yang aman dan efektif untuk pasien.
- c. Manfaat bagi Universitas

Menambah referensi bagi perpustakaan dan menjadi data untuk penelitian selanjutnya.
- d. Manfaat bagi Pembaca
 - 1) Dapat menambah pengetahuan tentang obat-obat maupun kombinasi obat yang dapat dipengaruhi oleh sitokrom P450 sehingga menimbulkan potensi interaksi pada pasien geriatri di farmasi rawat inap.
 - 2) Dapat menjadi tambahan referensi maupun sebagai gambaran untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Bucsa C., Farca A., Cazacu I., et al., 2013. *How Many Potential Drug – Drug Interactions Cause Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients?*. **European Journal of Internal Medicine.** 24:27–33.
- Bushra, R., Aslam, N., dan Khan, A.Y., 2011, Food-Drug Interactions, **Oman Medical Journal**, Vol. 26 No. 2, p. 77.
- Campbell N., Reece J., Mitchell L., 2002. Biologi, Vol.1, 5th ed. Jakarta: Erlangga. p. 98-9.
- Dasopang, E. S., Harahap, U., dan Lindarto, D., 2015. Farmasi dan interaksi obat pasien usia lanjut rawat jalan dengan penyakit metabolik. **Indonesian Journal of Clinical Pharmacy**, 4(4), 235-241.
- dr. Rachmad Poedyo Armanto, SpOG., 2020. Metabolisme Xenobiotik Dasar Pemahaman Interaksi Obat.
- Guengerich, FP., 2008. *Cytochrome P450 and Chemical Toxicology*. Chem. Res. Toxicol. 21: 70-83.
- Julie Doan, Hubert Zakrzewski-jakubiak., Sejarah Farmakoterapi, 2013 vol 47,329.
- Juurlink, D.N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., dan Redelmeier, D.A. 2003. *Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity*. JAMA, 289(13):1652-1658.
- Lieberman M., dan Marks AD., 2018. *Basic medical biochemistry. A clinical approach*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins.
- Listyanti, E., Hati, A. K., dan Sunnah, I., 2019. Analisis hubungan polifarmasi dan interaksi obat pada pasien rawat jalan yang mendapat obat hipertensi di rsp. Dr. Ario wirawan periode januari-maret 2019. **Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product**, 2(2).
- Maindoka, Fangky Sandy., Mpila, Deby., dan Citraningtyas, Gayatri., 2017. PHARMACON, **Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT** Vol. 6 No.3 ISSN 2302 – 2493
- Percha B., Altman RB., 2013. *Informatics Confronts Drug-Drug Interactions. Trends in Pharmacological Sciences*. 34(3):178-184 .
- Potential drug-drug interactions in cardiovascular patients prescriptions dispensed in community pharmacies in Almarj of Libya Hania abdelwahid belgasim laswad.*

- Retno., Media Litbang Kesehatan Volume XVIII Nomor 4 Tahun 2008.
- Setiati, S., 2013. *Geriatric Medicine, Sarkopenia, Frailty* dan Kualitas Hidup PasienUsia Lanjut.
- Stockelys *drug interaction* ed 8 hal 1
- Syamsudin,2011.Farmasi Klinik
- Tantangan Masa Depan Pendidikan, Penelitian dan Pelayanan Kedokteran diIndonesia. **eJournal Kedokteran Indonesia**, Vol. 1(3), 235-240.
- Tanaka, T., Okuda, T., dan Yamamoto, Y., 2004. *Characterization of the CYP3A4 Active Site by Homology Modeling*. Chem. Pharm. Bull, 52(7):830-835.
- William Alvarez Jr., BS, PharmD, RPh., 2008-2009. *Drug Information Handbook*, edisi ke17.