

Analisis *Drug Related Problem* (DRP) Pengobatan PPOK Dengan Penyakit Penyerta Di RSUD Toto Kabila

Yustika Yusuf¹⁾ Apt. Sarini Pani, M.Farm., Clin²⁾ dr. Rita Amini Warastuti, M.Gizi³⁾

¹²³⁾Universitas Bina Mandiri Gorontalo
Email: yustikayusuf44@gmail.com

ABSTRAK

Yustika Yusuf, 2120192032, 2022, Analisis *Drug Related Problem* (DRP) Pengobatan PPOK Dengan Penyakit Penyerta Di RSUD Toto Kabila, Skripsi, Pembimbing I: apt. Sarini Pani. Sarini Pani, M. Farm, Clin dan Pembimbing II: dr. Rita Amini Warastuti, M.Gizi. Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Sains Teknologi dan Ilmu Kesehatan Universitas Bina Mandiri Gorontalo.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat besarnya angka dan persentase kejadian DRPs pada pasien PPOK yang memiliki penyakit penyerta, dan Untuk mengetahui kriteria DRP apa saja yang sering terjadi pada pasien PPOK yang memiliki penyakit penyerta di RSUD Toto Kabila.

Adapun metode yang digunakan pada penelitian ini adalah melakukan pengumpulan data dilakukan secara retrospektif yang diambil dari data rekam medik dan status penyakit PPOK yang disertai dengan penyakit penyerta yang ada di RSUD Toto Kabila periode 2017-2020. Data yang akan dijadikan pada sampel penelitian ini diidentifikasi terlebih dahulu dengan menggunakan kriteria inklusi yang sudah ditentukan sebelumnya, setelah mengidentifikasi data rekam medik lalu dilakukan pengelompokan identitas, pengobatan yang diberikan dan data klinis lalu mengidentifikasi DRP berdasarkan metode yang ada.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 11 kasus pasien yang mengalami DRP, di antara kategori dosis terlalu rendah sebanyak 2 (18,2%) kasus, dosis terlalu tinggi sebanyak 3 kasus (27,3%), interaksi obat sebanyak 10 kasus, yang terjadi pada 4 (36,4%) orang pasien, dan kategori DRP efek samping sebanyak 2 (18,2), dan kategori DRP yang paling banyak terjadi interaksi obat sebanyak 10 kasus, yang terjadi pada 4 (36,4%) orang pasien.

Kata Kunci : DRP, PPOK, Dosis Obat, dan Interaksi Obat.

PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kromik (PPOK) merupakan salah satu penyakit tidak menular, WHO mendefinisikan bahwa PPOK adalah penyakit paru yang ditandai

oleh hambatan aliran udara yang bersifat progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun atau berbahaya [18]

Pada penelitian tahun 2018 terdapat sekitar 4,8 juta pasien PPOK dengan prevalensi 5,6%. Angka ini dapat terus meningkat dengan semakin banyaknya jumlah perokok karena 90% pasien PPOK adalah perokok atau mantan perokok. Pada tahun 2018 prevalensi penduduk Indonesia yang merokok di usia lebih dari 10 tahun adalah 28,8% [17]

Di Gorontalo sendiri untuk prevalensi PPOK menurut pada tahun 2013, sebanyak 5,2% pasien penderita PPOK, jumlah ini akan terus bertambah seiring dengan bertambahnya usia, dan untuk penyakit PPOK ini lebih banyak penderitanya adalah laki-laki dibandingkan dengan perempuan, data ini didapatkan dengan melihat berdasarkan gejala yang ada. Sepanjang kehidupannya, pasien PPOK dapat mengalami eksaserbasi yang sering mengganggu fungsi paru-paru dan kualitas hidup serta memperburuk prognosis sehingga meningkatkan biaya pengobatan yang dibutuhkan [1]. Penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) merupakan penyakit yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kompleksitas terapi pada pasien PPOK berpotensi memicu terjadinya Drug Related Problems (DRPs).

Drug Related Problem adalah masalah atau kejadian yang terjadi pada pasien yang berhubungan dengan pengobatan atau terapi yang diberikan pada pasien yang

berpotensi mengganggu hasil kesehatan yang diinginkan. Adapun kriteria dari DRP itu sendiri berupa obat tanpa indikasi, perlu tambahan obat, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, obat tidak tepat, atau terjadinya interaksi obat, dan ketidak patuhan pasien [14].

Beberapa pengobatan dari PPOK juga dapat menyebabkan timbulnya penyakit lain. β -blocker meningkatkan resiko penyakit jantung, bronkodilator dapat menyebabkan takiaritmia, inhalasi antikolinergik dapat mempengaruhi fungsi kandung kemih, inhalasi kortikosteroid dapat menyebabkan katarak, penyakit dapat meningkatkan resiko diabetes, hipertensi, dan disfungsi otot [3].

Hubungan antara PPOK dengan penyakit lain disebabkan oleh beberapa faktor seperti polifarmasi, interaksi obat, kurangnya pengobatan untuk penyakit penyerta, ketidak tepatan diagnosis dan kurangnya penelitian terhadap penanganan penyakit penyerta. Polifarmasi merupakan keadaan dimana pasien menerima terapi untuk beberapa kondisi akibat penyakit yang diderita. Semakin banyak terapi yang diberikan, maka semakin tinggi pula resiko kejadian yang tidak diinginkan [3]. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui besarnya angka presentase dari terjadi DRP pada pengobatan PPOK yang disertai

dengan penyakit penyerta di RSUD Toto Kabila, dan untuk melihat DRP apa saja yang paling banyak terjadi pada pasien PPOK yang memiliki penyakit penyerta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif yang bersifat deskriptif, dimana metode ini mengumpulkan, menganalisis, dan menginterpretasi data. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif, yaitu mengumpulkan data dan mengkaji informasi yang telah ada sebelumnya untuk dianalisis [18].

Pengambilan data dilakukan secara *Cross Sectional Analitik*, yaitu suatu penelitian untuk mempelajari hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen dengan pengukuran sekali dan dalam waktu yang bersamaan, Desain *Cross sectional* digunakan untuk melihat adanya kejadian DRP pada penderita PPOK yang disertai dengan penyakit penyerta yang ada di RSUD Toto Kabila.

Dengan jenis data yang berasal dari data primer yaitu data yang berasal dari observasi langsung yang dilakukan di RSUD Toto Kabila, dan data sekunder yang didapatkan dari data rekam pasien PPOK dari

tahun 2017-2022. Adapun sumber data dari penelitian ini yaitu dengan mengidentifikasi data yang ada pada rekam medis pasien PPOK dengan penyakit penyerta yang sudah ada sebelumnya, kemudian data yang didapatkan dianalisis kriteria sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi yang ditetapkan. Data yang akan dijadikan pada sampel penelitian ini diidentifikasi terlebih dahulu dengan menggunakan kriteria inklusi yang sudah ditentukan sebelumnya, setelah mengidentifikasi data rekam medik lalu dilakukan pengelompokan identitas, pengobatan yang diberikan dan data klinis lalu mengidentifikasi DRP berdasarkan metode yang ada.

Teknik analisis data

Data yang telah dikumpulkan dibuat rekapitulasi dalam sebuah tabel yang memuat identitas pasien, diagnosa penyakit, obat yang diperoleh bersama aturan pakai dan dosis dan lama hari perawatan kemudian dilakukan pengolahan data sehingga diperoleh data rekapan. Data selanjutnya diolah menggunakan SPSS. Penelitian ini menggunakan analisis univariat dalam pengolahan data karena

penelitian ini hanya bersifat deskriptif.

Analisis Univariat adalah analisis yang dilakukan terhadap tiap variabel dari hasil penelitian. Pada umumnya dalam analisis ini hanya menghasilkan distribusi, frekuensi dan persentase dari tiap variabel [13].

HASIL PENELITIAN

Pada data rekam medik pasien yang di diagnosa PPOK dengan penyakit penyerta setelah dilakukan analisis didapatkan beberapa kategori DRP yang terjadi pada pasien tersebut yang ditunjukkan pada Tabel 4.3.

1. Tabel 4.3 Hasil analisis DRP

No.	Kategori DRP	Jumlah Kasus	Presentase (%)
1.	Dosis terlalu rendah	2	18,2%
2.	Dosis terlalu tinggi	3	27,3%
3.	Interaksi Obat	4	36,4%
4.	Efek samping	2	18,2%
	Total	11	100%

Dari 25 data setelah di analisis DRP yang terjadi adalah sebanyak 11 kasus yang terdiri dari 2 kasus (18,2%) kejadian DRP kategori dosis terlalu rendah 3 kasus (45,5%) dosis terlalu tinggi 4 kasus (36,4%) adanya

interaksi obat, dan 2 kasus (%) terjadinya efek samping. Hasil analisis DRP dapat dilihat pada Tabel 4.3.

2. Tabel 4.4 Analisis DRP kategori dosis terlalu rendah [11].

N	Obat	Nilai	Jumlah	%
2	Salbutamol	2,5 mg x 1 / hari	2,5 mg inh ala si seti ap 4-6 ja m/ har i	9,1%
3	Ceftriaxone	100 mg seti ap 12 jam/ hari	1-2g/ har i	9,1%

Total	2	18,2%
-------	---	-------

Dari 25 pasien yang di analisis terdapat 2 pasien kategori DRP dosis terlalu rendah yang ditemukan pada pasien, yaitu pemberian salbutamol 2,5 mg / hari berjumlah 1 orang (9,1%), dan pemberian ceftriaxone 100mg/ 12 jam berjumlah 1 orang (9,1%).

Dosis terlalu rendah berupa dosis terlalu rendah untuk menghasilkan respon yang diinginkan, interval dosis terlalu lama untuk menghasilkan respon yang diinginkan, interaksi obat mengurangi kadar obat dalam darah, dan durasi terapi terlalu singkat untuk menghasilkan respon yang diinginkan[4].

3. **Tabel 4.5** Analisis DRP dosis terlalu tinggi (DIH,ed 17th)

No	Obat	Nilai	Jumlah	%
4,1	Omeprazole	40mg / hari	20	3,3%
6,1	Aspirin	100mg / hari	40	27,3%

No	Obat	Nilai	Jumlah	%
3	Omeprazole	40mg / hari	3	27,3%

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa kejadian DRP kategori dosis terlalu tinggi berjumlah 3 kasus (27,3%), dengan pemberian omeprazole dosis 40mg setiap 12 jam/hari.

Dalam pemberian dosis terlalu tinggi ini dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan, adapun kategori yang masuk dalam dosis terlalu tinggi adalah frekuensi dosis yang terlalu singkat, durasi terapi yang terlalu lama, interaksi obat menyebabkan reaksi toksik dan obat diberikan terlalu cepat [4].

4. **Tabel 4.6** Analisis Interaksi Obat

No	Potensi Interaksi Obat	Jumlah	%
6.	Omeprazole + Clopidogrel	1	10%
6.	Aspirin + Clopidogrel	1	10%
6.	Cefixime + Aspirin	1	10%
6.	Aspirin + Albiterol	1	10%
11.	Sukralfat + Lansoprazole	1	10%

No	Potensi Interaksi Obat	Jumlah	%
19.	Budesonida+ Dexamethasone	1	10 %
23.	Bisoprolol+ Furosemide	1	10 %
23.	Bisoprolol+ Salbutamol	1	10 %
23.	Furosemid+ Prednisolon	1	10 %
23.	Furosemid+ Salbutamol	1	10 %
Total		10	100 %

Berdasarkan hasil analisis tabel di atas DRP kategori interaksi obat ditemukan pada 4 pasien (36,4%), masing-masing dengan interaksi yang berbeda-beda, sehingganya mendapatkan 10 interaksi obat. Interaksi obat yang terjadi rata-rata yang dikombinasikan dengan 1 obat saja dengan total hasil presantasi sebanyak (100%).

Sedangkan interaksi obat itu sendiri merupakan berubahnya efek suatu obat yang dapat dipengaruhi oleh adanya obat lain dalam suatu terapi. Kejadian interaksi obat ini dapat memberikan hasil outcome yang berbahaya kepada pasien seperti peningkatan toksisitas obat dan penurunan ataupun peningkatan efikasi obat [2].

PEMBAHASAN

Berdasarkan rekam medik pasien yang didiagnosa PPOK yang disertai dengan penyakit penyerta di RSUD Toto Kabila, periode 2017-2022 dapat dilihat pada Tabel 4.1 bahwa pasien PPOK berdasarkan jenis kelamin yang paling banyak adalah yang berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 18 pasien (72%) dari 25 pasien yang dikumpulkan dan sisanya sebanyak 7 pasien (28%) adalah pasien yang berjenis kelamin perempuan, ini dibuktikan dengan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa rokok merupakan faktor risiko utama PPOK, sedangkan pada data [5], prevalensi perokok sebanyak 22.847 orang atau 45,4% dari jumlah 50.323 kepala keluarga (KK) merupakan perokok aktif. Hubungan rokok dengan PPOK itu sendiri adalah dosis respon, yang dimana semakin banyak batang rokok yang dihisap setiap hari dan dalam waktu yang lebih lama maka risiko yang ditimbulkan pun lebih besar. Faktor risiko lain yang paling banyak menyebabkan PPOK selain rokok adalah paparan partikel yang berasal dari asap ataupun debu yang berasal dari tempat kerja, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa paparan rokok, debu-debu pada tempat kerja dan zat-zat kimia yang bersifat iritan merupakan penyebab PPOK yang utama juga, selain paparan partikel yang

berasal dari rokok, tempat kerja, dan lingkungan tempat tinggal faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan PPOK adalah penyakit bawaan yang telah diderita oleh pasien sebelumnya seperti asma yang dimana menurut [7], penderita asma lebih tinggi risikonya terkena PPOK dari pada yang tidak menderita asma sebelumnya.

Selanjutnya adalah pembahasan mengenai hasil analisis DRP yang ditemukan pada 25 sampel pasien sesuai dengan data rekam medik periode 2017-2022. Berdasarkan Tabel 4.4 terdapat dosis terlalu rendah yang termasuk dalam kategori dosis yang diberikan lebih rendah dari pada dosis lazim, yaitu pemberian obat salbutamol, dosis yang di anjurkan adalah 2,5 mg setiap 4-6 jam, sedangkan pada pasien tersebut pemberian salbutamol hanya diberikan 2,5 mg per hari [12].

Lalu pada pemberian ceftriaxone, dosis yang diberikan 100 mg/12 jam, jadi yang dikonsumsi oleh pasien hanya sampai 200mg/hari, sedangkan dosis yang di anjurkan adalah 1-2 g/hari atau sama dengan 1000mg- 2000mg/ harinya [11].

Efek samping yang biasanya timbul akibat penggunaan ceftriaxone diantaranya dermatologi (ruam), mual, gastrointestinal (diare), hematologic (*eosinophilia*, *trombocytosis*, dan *leucopenia*),

hepatic (transaminase meningkat), lokal (alergi ditempat suntikan dan nyeri), dan *renal Blood urea nitrogen* (BUN) meningkat (Hashary et al, 2018).

Menurut penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, bahwa ketepatan dosis sangat diperlukan dalam keberhasilan terapi karena dari situlah kita akan mencapai efek terapi yang diinginkan, jika dosis atau frekuensi obat kurang dapat menyebabkan terapi yang tidak optimal.

Lalu hasil analisis kriteria DRP dosis terlalu tinggi. Dalam pemberian dosis terlalu tinggi ini dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan, adapun kategori yang masuk dalam dosis terlalu tinggi adalah frekuensi dosis yang terlalu singkat, durasi terapi yang terlalu lama, interaksi obat menyebabkan reaksi toksik dan obat diberikan terlalu cepat [4].

Berdasarkan tabel 4.5 terdapat dosis terlalu tinggi yang termasuk dalam kategori dosis yang melebihi dosis lazim di antaranya adalah Omeprazole, dosis maksimal dari omeprazole adalah 20-40mg 1x/hari, tetapi pada tabel pasien diberikan 40mg 2x/hari, jadi sudah melebihi dari dosis lazim, yang dimana dosis lazim hanya 40mg dalam sehari, tetapi yang diberikan sudah mencapai 80mg dalam sehari, sedangkan pada pemberian omeprazole yang berlebihan dapat menstimulasi pertumbuhan sel-sel yang menyerupai eneterokromafin atau

pertumbuhan berlebihan dari bakteri-bakteri dalam saluran cerna [11].

Seperti yang telah dikatakan sebelumnya pada pemberian terapi, ketepatan dosis sangat diperlukan karena akan mempengaruhi keberhasilan dalam terapi, jika dosis atau frekuensi lebih akan dapat menyebabkan toksik [15].

Dan yang terakhir mengenai kriteria DRP interaksi obat yang ditemukan. Interaksi obat merupakan berubahnya efek suatu obat yang dapat dipengaruhi oleh adanya obat lain dalam suatu terapi. Kejadian interaksi obat ini dapat memberikan hasil outcome yang berbahaya kepada pasien seperti peningkatan toksisitas obat dan penurunan ataupun peningkatan efikasi obat [2].

Dari tabel 4.6 di atas dapat dilihat bahwa , terdapat 10 kasus interaksi obat yang terjadi pada 4 pasien penderita PPOK yang disertai dengan penyakit penyerta, diantaranya adalah omeprazole dengan clopidogrel. Omeprazole menurunkan efek clopidogrel dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C19 hati. Khasiat clopidogrel dapat dikurangi dengan obat yang menghambat CYP2C19, jadi sebaiknya dihindari atau menggunakan obat [10].

Interaksi yang terjadi pada kedua obat ini adalah interaksi secara farmakokinetik dan interaksi secara farmakodinamik,

yang dimana interaksi farmakokinetik terjadi pada saat omeprazole menurunkan efek clopidogrel dengan mempengaruhi proses metabolisme enzim CYP2C19, sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi pada saat khasiat dari clopidogrel terjadi penurunan karena adanya obat yang menghambat CYP2C19 [10].

Selanjutnya kombinasi aspirin dengan clopidogrel. Aspirin dan clopidogrel juga meningkatkan toksisitas yang lain dengan sinergisme farmakodinamik, jadi digunakan secara hati-hati dengan selalu di monitoring, dalam kebutuhan untuk penggunaan secara bersamaan antara aspirin dosis rendah dan agen antikoagulan atau antiplatelet sangat umum terjadi untuk pasien dengan penyakit kardiovaskuler sehingganya perlu di pantau secara ketat [10].

Pada studi literatur dan meta analisis membandingkan kombinasi antara clopidogrel dan aspirin ditemukan peningkatan yang signifikan pada risiko perdarahan dibandingkan hanya mengkonsumsi aspirin saja atau clopidogrel saja. Peningkatan risiko yang dimaksud adalah semua perdarahan, berupa perdarahan intraocular yang menyebabkan gangguan penglihatan, perdarahan pada saluran cerna, dan kondisi yang menyebabkan transfusi lebih dari 2 unit PRC (*packed red cells*), sehingga membutuhkan perawatan

lama atau bahkan kematian yang di akibatkan oleh perdarahan. Jadi efek samping yang perlu diperhatikan adalah timbulnya perdarahan. Pada beberapa studi pun tidak ditemukan efek samping perdarahan yang bermakna pada kombinasi kedua obat ini, sehingga pertimbangan skrining faktor risiko perdarahan dan edukasi mengenai tanda dan gejala perlu dilakukan sebelum menjalankan protocol pemberian dua antiplatelet ini [9].

Sedangkan menurut [6] tidak jauh berbeda pernyataannya, yang dimana kombinasi dari kedua golongan obat ini dapat meningkatkan efek merugikan dari antiplatelet. Peningkatan risiko perdarahan dapat terjadi, agen anti inflamasi nonsteroid dapat mengurangi efek kardioprotektif dari agen antiplatelet.

Tetapi pada kombinasi kedua obat ini, dapat dilihat dari dosis yang diberikan harus sesuai juga dengan mekanisme pemberiannya agar dapat menghindari risiko ataupun efek samping berupa perdarahan seperti yang telah dikatakan sebelumnya, menurut [16], bahwa pada pemberian kedua obat ini yang dikombinasikan dapat diberikan pada 24 jam pasca kejadian saja hingga 21 hari lalu dilanjutkan dengan mengkonsumsi clopidogrel saja, yang dimana dapat dilihat dari efektivitasnya pun terapi ini dapat memberikan keuntungan juga untuk menghindari kejadian stroke

iskemik atau risiko terjadinya stroke berulang dan juga efek samping yang dapat terjadi.

Dan yang terakhir mengenai bisoprolol dengan furosemide. Dalam kombinasi kedua obat ini efek dari interaksi belum terlalu jelas karena dalam pemberian bisoprolol akan terjadi peningkatan kalium serum sedangkan untuk furosemide dapat menurunkan kalium serum, Jadi tetap digunakan secara berhati-hati [10].

Dapat dilihat dari penjelasan di atas bahwa interaksi dari kedua obat ini merupakan efek yang berlawanan, dimana bisoprolol akan meningkatkan kalium serum sedangkan furosemide menurunkan kadar kalium serum. Jadi untuk penanganan untuk interaksi obat ini cukup dengan dilakukannya monitoring saja karena tidak terlalu berdampak serius kepada pasien [10].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian analisis *Drug Related Problem* (DRP) pengobatan PPOK dengan penyakit penyerta di RSUD Toto kabila dapat di ambil kesimpulan bahwa :

1. Setelah melakukan analisis data rekam medik sesuai dengan judul yaitu menganalisis DRP yang terjadi di dapatkan hasil bahwa ada terdapat 11 kasus pasien yang mengalami DRP, di antara kategori dosis terlalu rendah sebanyak 2 (18,2%) kasus, dosis terlalu tinggi

sebanyak 3 kasus (27,3%), interaksi obat sebanyak 10 kasus, yang terjadi pada 4 (36,4%) orang pasien, dan kategori DRP efek samping sebanyak 2 (18,2%) kasus, sedangkan untuk 3 kategori lainnya berupa obat tanpa indikasi, perlu tambahan obat, dan obat tidak tepat tidak ditemukan dalam penelitian ini, dikarenakan penggunaan obat pada pasien sudah sesuai indikasi, dan obat yang diberikan pun sudah tepat dalam hal bentuk obat dan tepat pasien.

2. Dan dalam analisis ditemukan kriteria DRP yang paling sering terjadi adalah interaksi obat yaitu sebanyak 4 pasien (36,4%), lalu kriteria DRP dosis terlalu tinggi sebanyak 3 (27,3%) pasien, kriteria DRP dosis terlalu rendah sebanyak 2 (18,2%) pasien, dan yang terakhir yaitu kategori DRP efek samping obat sebanyak 2 (18,2%) pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Alameda, C., Carlos Matía, Á., & Casado, V. 2016. *Predictors for mortality due to acute exacerbation of COPD in primary care: Protocol for the derivation of a clinical prediction rule. npj Primary Care Respiratory Medicine*, 26(April), 2–4.
- [2] Baxter, K. 2010. *Stockley'S Drug Interactions Ninth Edition*. Pharmaceutical Press, London.
- [3] Chatila, W., M., Thomashow, B., M., Minai, O., A., Criner, G., J., dan Make, B., J. 2008. *Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings Of The American Thoracic Society* Vol. 5. 552.
- [4] Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley P.C. 2004. *Pharmaceutical care practice: the clinician's guide*. Edisi kedua. New York: McGraw-Hill Companies. Halaman 173-179.
- [5] Departemen Kesehatan R.I. 2020. *Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)*. Jakarta.
- [6] Drug Information Handbook 17th Edition
- [7] GOLD. 2019. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Halaman 9, 130-135
- [8] Hashary. A.R., et al. 2018. Analisis Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Antibiotik Pada Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar. Artikel. Majalah Farmasi dan Farmakologi. Universitas Hasanudin. Makasar.
- [9] McQuaid KR, Laine L. (2006). *Systemic Review and Meta Analysis of Adverse-Events of Low-Dose Aspirin And Clopidogrel in Randomized Cpntrrolled trials*. The Am J of Med ; 119 :624638.
- [10] Medscape. 2019. *Drug Interactions checker*. [online]. (<https://reference.medscape.com/drug/interactionchecker> diakses : 8 Juli 2022).
- [11] Mims. 2017. Petunjuk Konsultasi. Indonesia 2016/2017. Edisi 16
- [12] NIH Guidelines. 2007. *Drug Information Handbook 17th Edition*.

Care Pharmaceutical Press. London.
Inggris.

- [13] Notoadmojo.2010. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: PT
- [14] PCNE, 2017, *Classification for Drug related problems*, Zuidlaren.
- [15] Priyanto. 2009. *Farmakoterapi dan Termonologi Medis*. Jakarta : Leskonfi.
- [16] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018. *Guidelines for the Early Management of Patient With Acute Ischemic Stroke : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke
- [17] Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018*. http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorp_op_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf
– Diakses Agustus 2018
- [18] WHO. 2015. *Iron Deficiency Anemia Assessment, Prevention, and Control: A guide For Programme Managers*. Geneva : WHO.