



POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN ASMA RAWAT JALAN RUMAH SAKIT X KOTA PEKANBARU TAHUN 2022

POTENTIAL DRUG INTERACTION IN ASTHMA PATIENTS OUTPATIENT AT X HOSPITAL, PEKANBARU CITY IN 2022

Syilfia Hasti^{1*}, Mira Febrina¹, Kurnia Dwi Lestari¹, Aulia Fitri¹, Zulmai Rani²

¹Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau

²Program Studi Farmasi, Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan

*E-mail: syilfiahasti@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Asma merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan penyempitan dan peradangan saluran pernafasan. Penderita asma mempunyai peluang besar untuk mengalami komplikasi yang akan menambah kompleksitas pengobatan pada pasien, komplikasi yang terjadi pada pasien asma menyebabkan penderita menerima terapi beberapa obat sekaligus (polifarmasi) sehingga memiliki risiko terjadinya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat potensi kejadian interaksi obat pada pasien asma rawat jalan selama periode Januari-Desember 2022. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan melihat rekam medis pasien asma. Hasil yang didapat dianalisis secara deskriptif dengan penapisan secara media *online* menggunakan situs *Drugs.com* dan *Medscape.com* serta penapisan dengan buku teks DIH dan *Stockley's Drug Interaction*. Hasil penelitian menunjukkan adanya potensi interaksi obat sebanyak 412 kasus. Jenis interaksi farmakokinetik sebesar 19,3%, farmakodinamik sebesar 58,9% dan *unknown* sebesar 21,8%. Berdasarkan *severity* terdapat interaksi *major* sebesar 2,4%, *moderate* sebesar 61,4% dan *minor* sebesar 36,2%.

Kata Kunci : Asma, Polifarmasi, Interaksi Obat.

ABSTRACT

*Asthma is a heterogen disease characterized by narrowing and inflammation of the respiratory tract. Patients with asthma have a great opportunity to experience complications which will add to the complexity of treatment for patients, complications that occur in patients with asthma cause patients to receive multiple drug therapy at once (polypharmacy) so that they have a risk of drug interactions. This study aims to determine whether there is a potential for drug interactions to occur in outpatient asthma patients during the January-December 2022 period. Data collection was carried out retrospectively by looking at the medical records of type 2 diabetes mellitus patients. The results obtained were analyzed descriptively by screening online media using *Drugs.com* and *Medscape.com* sites as well as screening with textbooks such as *DIH* and *Stockley's Drug Interaction*. The results showed that there was a potential for drug interactions in 412 cases. Types of pharmacokinetic interactions were 19,3%, pharmacodynamics were 58,9% and unknown were 21,8%. Based on severity, there is a major interaction of 2,4%, moderate of 61,4% and minor of 36,2%.*

Keyword : *Asthma, Polypharmacy, Drug Interactions*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Asma adalah penyakit tidak menular yang banyak dijumpai pada anak-anak dan orang dewasa (*World Health Organization*, 2022). Asma merupakan salah satu jenis penyakit yang ditandai dengan penyempitan dan peradangan saluran pernapasan yang mengakibatkan sesak (sulit bernapas). Asma biasanya berhubungan dengan

hiperresponsivitas saluran napas terhadap rangsangan langsung atau tidak langsung dan dengan peradangan saluran napas kronis (GINA, 2022). Asma selain membuat pengidapnya sulit bernapas, asma juga sering diiringi dengan gejala lainnya seperti batuk-batuk dan nyeri dada (Kementerian Kesehatan RI, 2022). Asma diderita sekitar 262 juta orang pada tahun 2019 dan menyebabkan 455.000 kematian di dunia (*World Health Organization*, 2022). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2020, asma merupakan salah satu jenis penyakit yang paling banyak diderita oleh masyarakat Indonesia, hingga akhir tahun 2020 jumlah penderita asma di Indonesia sebanyak 2,5 persen dari total jumlah penduduk Indonesia atau sebanyak 12 juta lebih (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 prevalensi asma di Provinsi Riau meningkat dibandingkan tahun 2013 yaitu dari 2,0% (Riset Kesehatan Dasar, 2013) menjadi 2,5% dengan tingkat kekambuhan 62,6%. Asma bila dibandingkan dengan penyakit saluran nafas lainnya seperti ISPA dan pneumonia, asma merupakan penyakit dengan prevalensi yang lebih tinggi, dimana prevalensi ISPA 2,2% dan pneumonia 1,5%. Di Riau sendiri asma paling banyak diderita oleh pasien berusia >18 tahun yaitu 2,2-5,1% dibandingkan dengan pasien berusia <18 tahun yaitu 1,6-1,9% (Riset Kesehatan Dasar, 2018).

Asma biasanya berkomplikasi dengan penyakit kronis lain seperti Pneumotoraks, Pneumonia dan juga selalu diiringi dengan penyakit penyerta seperti GERD, Rhinosinusitis dan lain-lain, sehingga menyebabkan terjadinya potensi interaksi obat pada pasien (PDPI, 2021). Komplikasi yang terjadi pada pasien asma akan menambah kompleksitas pengobatan yang dilakukan terhadap pasien. Penggunaan obat pada pasien asma dapat berinteraksi dengan obat-obatan tertentu yang digunakan pasien secara bersamaan, efek masing-masing obat bisa mendukung atau mengganggu salah satu kerja obat tersebut, pada pasien rawat jalan umumnya memiliki resiko terjadinya interaksi obat karena beberapa faktor seperti adanya polifarmasi. Terapi dengan beberapa obat sekaligus (polifarmasi) dapat mengakibatkan terjadinya interaksi obat, interaksi obat dapat terjadi jika efek salah satu obat berubah karena keadaan obat lain, makanan, minuman atau berbagai agen kimia lingkungan (Stockley *et al.*, 2010).

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan Setiyorini, (2016) di Surakarta pada Rumah Sakit X, didapatkan 95 sampel resep pasien asma rawat inap. Dari 95 pasien

ditemukan potensi interaksi obat sebanyak 512 kasus pada 74 pasien (77,89%). Potensi interaksi obat tingkat keseriusan *major* sebesar 9,18%, *moderate* 65,82% dan *minor* 25%. Potensi interaksi obat mekanisme interaksi farmakodinamik sebesar 52,34%, farmakokinetik 29,09% dan *unknown* 18,62%. Obat yang paling sering mengalami interaksi adalah *aminophylline* dengan *methylprednisolone* sebanyak 25 kasus (4,88%, n = 512), dimana penggunaan secara bersamaan *aminophylline* dengan *methylprednisolone* dapat menurunkan kadar *aminophylline* (Drugs.Com, 2023).

Selanjutnya ada penelitian Muliani, (2020) dilakukan terhadap pasien rawat inap penderita asma di RSUD Undata Palu periode 2016-2018. Ditemukan 63 dari 65 resep (96,92%) mengandung potensi interaksi obat. Pola mekanisme interaksinya adalah farmakokinetik (23,99%), farmakodinamik (11,66%), dan mekanisme tidak diketahui (*unknown*) (64,35%). Tingkat keparahan yang paling banyak terjadi adalah *moderate* 34 kasus (56,13%), *minor* 26 kasus (39,07%) dan *major* 4 kasus (7,81%),

Berdasarkan penelitian lain yang dilakukan oleh Kusumahati *et al*, (2015) Pada Pasien Asma Rawat Jalan Di RSAU Dr. M. Salamun Bandung bahwa ditemukan 160 dari 210 resep (76,19%) mengandung potensi interaksi obat mekanisme interaksinya adalah interaksi farmakokinetika (67,78%), dan interaksi *unkown* (32,22%). Tingkat keparahan potensi interaksi obat yang terjadi dari 180 kejadian interaksi obat yang tertinggi adalah tingkat *minor* sebanyak 169 kejadian (93,89%), *moderate* 10 kejadian (5,56 %), dan *major* 1 kejadian (0,56%). Obat yang paling sering mengalami potensi interaksi adalah formoterol dan budesonid sebanyak 87 kasus (48,33%, n = 180).

Dari beberapa penelitian yang dilakukan, telah dilaporkan adanya potensi interaksi obat pada pasien asma. Banyaknya publikasi yang melaporkan potensi kejadian interaksi obat khususnya pada pasien asma melatarbelakangi diangkatnya topik ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi interaksi obat pada pasien asma di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru.

Berdasarkan hasil survei studi pendahuluan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru, penyakit asma rawat jalan termasuk dalam penyakit dengan jumlah pasien terbanyak dibandingkan pasien asma rawat inap di rumah sakit tersebut pada bulan Januari tahun 2022 hingga bulan desember tahun 2022 dengan populasi 398 pasien dan populasi pasien rawat inap sebanyak 76 pasien. Pasien asma rawat jalan sendiri merupakan peringkat 10

pasien terbanyak dan sebagian besar pasien asma mendapatkan terapi lebih dari satu obat (Rumah Sakit X Kota Pekanbaru, 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk melakukan penelitian potensi interaksi obat pada pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru. Harapannya hasil penelitian ini nantinya dapat digunakan sebagai sumber informasi dalam pemberian terapi obat pada pasien asma.

METODE

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru dari bulan April hingga Oktober 2023.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif dan analisis data dilakukan secara deskriptif untuk melihat potensi interaksi obat pada pasien rawat jalan yang terdiagnosis Asma di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru tahun 2022.

Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru selama bulan Januari hingga Desember 2022 yaitu sebanyak 398 data rekam medis pasien asma. Pengambilan data dilakukan dengan metode *non random sampling* yaitu secara *purposive sampling*

Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis asma di ruang rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru selama bulan Januari hingga Desember 2022. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis asma usia >17 dengan atau tanpa penyakit penyerta, pasien yang mendapatkan terapi obat minimal 2 zat aktif selama rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru. Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang sedang ke poliklinik sehingga rekam medis dibawa ke poli, rekam medis pasien meninggal dunia dan rekam medis pasien sedang rawat inap

Perhitungan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Perhitungan besar sampel penelitian ini dengan menggunakan rumus dari Taro Yamane dengan

menggunakan rumus tersebut maka didapatkan perhitungan sampel penelitian sebagai berikut (Riduwan, 2014):

$$n = \frac{N}{1 + N (d^2)}$$

Keterangan :

N: Jumlah Populasi, n: Jumlah Sampel, d: Presisi yang ditetapkan yaitu 10%

$$n = \frac{398}{1 + 398 (0.1^2)}$$

$n = 79,91 \sim 80$ Rekam Medis Pasien Asma

Sampel minimal adalah 80 rekam medis pasien asma peneliti menggenapkan menjadi 100 rekam medis pasien asma.

Alur Penelitian

1. Pengurusan Izin penelitian

Pengurusan izin penelitian diawali dengan pengajuan surat permohonan penelitian ke bagian akademik Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR) Riau sebagai pengantar untuk mendapatkan izin penelitian ditujukan kepada Direktur Rumah Sakit X Kota Pekanbaru. Lalu didapatkan surat izin penelitian ke bagian rekam medis untuk pengambilan data NOMOR:077/KEP/02/I/1444H. Lolos kaji etik yang dikeluarkan oleh fakultas kedokteran Universitas Riau NOMOR: B/147/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2023.

2. Pengambilan dan Pengumpulan Data

Data yang akan diambil dan digunakan adalah data rekam medis pasien Asma dewasa yang memenuhi kriteria inklusi di ruang rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru selama bulan Januari hingga Desember 2022. Data tersebut kemudian dipindahkan ke lembar pengumpulan data.

Analisa Data

Evaluasi interaksi obat dilakukan secara teoritik berdasarkan studi literatur dengan penapisan secara media online menggunakan situs *Drugs.com* dan juga *Medscape.com* serta penapisan secara manual menggunakan buku teks seperti *Drug Information Handbook* (DIH) dan *Stockley's Drug Interaction*. Analisis data menggunakan metode deskriptif analitik, ditentukan persentase gambaran karakteristik pasien dan juga karakteristik rekam medis serta gambaran interaksi dalam bentuk tabel dan diagram.

Etika Penelitian

Pengambilan data di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru dilakukan dengan mengikuti etika *anonymity* (tanpa nama) dan *confidentiality* (kerahasiaan). Identitas responden diganti dengan menggunakan *coding* (Notoadmojo, 2012).

Definisi Operasional

1. Sampel adalah pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi di ruang rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru pada bulan Januari hingga Desember 2022.
2. Interaksi obat adalah penggunaan obat secara bersamaan yang dapat berpotensi mengalami interaksi obat pada pasien asma dewasa. Potensi interaksi obat yang dimaksud adalah interaksi yang mungkin terjadi jika obat diberikan dalam waktu bersamaan lalu dianalisis menggunakan media online yakni *Drugs.com* dan *Medscape.com* dan jika interaksi tidak ditemukan dilanjutkan penapisan manual menggunakan buku *Drug Information Handbook (DIH)* dan *Stockley's Drug Interaction*.
3. Jumlah dan persentase (%) pasien Asma berdasarkan jenis kelamin yaitu:
 - a. Perempuan
 - b. Laki-laki
4. Jumlah dan persentase (%) pasien Asma berdasarkan usia (Kementerian Kesehatan RI, 2019).
 - a. Masa remaja akhir: 17-25 tahun
 - b. Masa dewasa awal : 26-35 tahun
 - c. Masa dewasa akhir : 36-45 tahun
 - d. Masa lansia awal : 46-55 tahun
 - e. Masa lansia akhir: 56-65 tahun
 - f. Masa manula: > 65 tahun
5. Jumlah dan persentase (%) kejadian interaksi obat asma secara farmakokinetik, farmakodinamik dan tidak diketahui mekanisme interaksinya yaitu:
 - a. Interaksi farmakokinetik, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan mekanismenya mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme ataupun ekskresi dari salah satu obat.

- b. Interaksi farmakodinamik, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan mekanismenya mempengaruhi perubahan efek obat yang disebabkan oleh obat yang digunakan bersamaan karena pengaruhnya pada tempat kerja obat.
 - c. Interaksi yang tidak diketahui, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan mekanismenya belum diketahui walaupun efeknya mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat.
6. Jumlah dan persentase (%) kejadian interaksi obat berdasarkan *severity*-nya yaitu:
- a. *Major*, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan *severity major*.
 - b. *Moderate*, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan *severity moderate*.
 - c. *Minor*, jika pada *drugs.com* dan *medscape.com* ditemukan keterangan *severity minor*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, dilakukan terhadap 100 data pasien asma rawat Jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru tahun 2022 meliputi jumlah dan persentase (%) pasien asma berdasarkan jenis kelamin, usia, golongan obat asma dan golongan obat lain, zat aktif obat asma dan zat aktif obat lain, kemungkinan terjadinya interaksi, kejadian interaksi obat secara farmakokinetik, farmakodinamik, dan *unknown*, serta kejadian interaksi obat berdasarkan *severity* (tingkat keparahan).

Jumlah dan persentase (%) pasien asma berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Asma Berdasarkan Jenis Kelamin (n=100)

No	Jenis kelamin	Jumlah	Persentase (%)
1	Laki-laki	27	27
2	Perempuan	73	73
Total		100	100

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kasus penyakit asma lebih banyak ditemukan pada pasien berjenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Data menunjukkan dari 100 pasien asma terdapat 73 pasien berjenis kelamin perempuan dengan presentase 73% dan terdapat 27 pasien berjenis kelamin laki-laki dengan presentase 27% (tabel 1).

Tingginya persentase asma pada perempuan dapat disebabkan oleh sejumlah faktor seperti kecenderungan perubahan kadar hormon pada perempuan. Perburukan asma dan fungsi paru pramenstruasi telah dilaporkan pada 20% perempuan (Dipiro *et al.*, 2020). Asma pada perempuan erat kaitannya dengan variasi hormonal yang dialami selama kehidupan mulai dari menstruasi, kehamilan, dan menopause. Hormon seks esterogen dan androgen mengatur peradangan saluran nafas, produksi mukus dan hiperaktivitas saluran nafas yang mekanismenya belum jelas. Penelitian pada hewan yang menggunakan pengapusan genetik reseptor esterogen dan mutasi reseptor androgen menunjukkan bahwa esterogen meningkatkan peradangan saluran nafas dan sinyal androgen melemahkan peradangan saluran nafas. Mekanisme hormon esterogen meningkatkan peradangan pada saluran nafas dengan mengatur infiltrasi neutrofil dan eosinofil dalam memulai respon inflamasi (Blacquiére dkk., 2010).

Kasus asma pada pria biasanya dikaitkan dengan asma non atopik yaitu asma yang tidak disebabkan oleh allergen melainkan asma yang dikaitkan dengan gaya hidup seperti merokok, obesitas ataupun stress (Panghihutan, 2021). Pada penelitian muhamad ddk., (2022) menyebutkan bahwa terdapat hubungan penderita asma perokok dengan derajat kekambuhan asma. Hal ini disebabkan Asap rokok bisa mengakibatkan rusaknya epitel bersilia, menurunkan aktivitas fagosit dan efek bakterisida makrofag pada alveoli hingga terjadilah hiperreaktivitas pada bronkus yang dapat menyebabkan asma.

Jumlah dan persentase (%) pasien asma berdasarkan umur dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Asma Berdasarkan Umur (n=100)

No	Umur	Jumlah	Persentase (%)
1	Masa remaja akhir: 17-25 tahun	4	4
2	Masa dewasa awal : 26-35 tahun	13	13
3	Masa dewasa akhir : 36-45 tahun	29	29
4	Masa lansia awal : 46-55 tahun	21	21
5	Masa lansia akhir: 56-65 tahun	19	19
6	Masa manula: > 65 tahun	14	14
Total		100	100

Berdasarkan hasil pengumpulan data didapatkan klasifikasi usia pasien asma terbanyak yaitu kelompok usia dewasa akhir (36-45 tahun) sebanyak 29 orang (29%), kelompok usia lansia awal (46-55 tahun) sebanyak 21 orang (21%), dan kelompok lansia

akhir (56-65 tahun) sebanyak 19 orang (19%) sehingga dapat disimpulkan bahwa penyakit asma banyak dijumpai pada usia 36-45 tahun. Badan Pusat Statistik Indonesia (2023) menyebutkan bahwa usia 35-45 merupakan kelompok usia tertinggi masyarakat Indonesia yang bekerja yaitu dengan persentase 79,2 - 81,7%. Usia produktif juga dikaitkan dengan tingginya tingkat kejadian asma. Menurut Badan Pusat Statistik (2023) usia produktif adalah usia pada rentang 15-64 tahun yang merupakan usia dapat menghasilkan barang dan jasa.

Penelitian Syahira dkk (2015) menyebutkan bahwa asma paling banyak diderita oleh pasien yang bekerja dengan persentase 75,3 % dibandingkan dengan pasien tidak bekerja yaitu 24,7 %. Menurut badan pusat statistik indonesia (2023) rentang usia produktif adalah usia diatas 16 tahun sampai 64 tahun dan ditemukan 86 pasien asma pada penelitian ini adalah pasien berusia produktif. Menurut Maulana (2020) Tingkat asma pada usia produktif dikaitkan dengan paparan berturut-turut terhadap alergen, merokok, variasi hormonal, peradangan dan penyakit pernapasan yang menyebabkan rentannya pasien usia produktif menderita penyakit asma.

Pada penelitian Saputra (2017) menyebutkan bahwa pajanan debu merupakan faktor paling dominan yang menyebabkan keluhan asma pada masyarakat beresiko yaitu sopir, kondektur dan pedagang tetap disekitar terminar AKAP Kota Palembang. Penelitian Munte dkk (2014) menyampaikan bahwa terdapat hubungan antara pajanan asap lilin batik dengan gangguan fungsi paru dan gangguan klinis serta merupakan faktor risiko asma akibat kerja dan pada penelitian Hidayati (2015) yang dilakukan pada pekerja puskesmas Ngoresan surakarta menyebutkan bahwa aktivitas yang berlebihan dan stress juga merupakan faktor internal yang banyak menyebabkan asma mengalami kekambuhan.

Jumlah dan persentase (%) obat berdasarkan golongan terapi dan zat aktif dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Jumlah dan Persentase (%) Obat Berdasarkan Golongan Terapi dan Zat Aktif (n=593)

No	Golongan	Zat Aktif	Jumlah	Persentase (%)
1	<i>Short Acting Beta Agonis</i> (SABA)	Oral	88	15
		Nebu	9	1,5
		<i>Inhaler</i>	21	3,6
2		Salmaterol <i>Inhaler</i>	1	0,2



	<i>Long Acting Beta Agonis (LABA)</i>	Formoterol	1	0,2
3	<i>Methylxantin</i>	Teofilin	41	7
		Aminofilin	2	0,3
4	Antikolinergik	Ipratropium bromid Nebu	10	1,7
		Methylprednisolon	61	10,4
		Dexametason	8	1,4
5	Kortikosteroid	Fluticason <i>Inhaler</i>	1	0,2
		Budesonid Nebu	9	1,5
		<i>Inhaler</i>	4	0,7
				2,2
Golongan Obat Lain		Zat aktif	Jumlah	Persentase (%)
1	Ekspektoran	Ambroxol	59	10
		Erdostein	24	4
2	Mukolitik	Asetilsistein	6	1
		Bromheksin	15	2,6
3	Antitusif	Codein	2	0,3
		Dextromethorpan HBr	1	0,2
4	Dekongestan	Phenylpropanolamin HCl	1	0,2
		Pseudoefedrin	1	0,2
5	Antihistamin	Cetirizin	54	9
		Loratadin	1	0,2
		Chlorphenamin Maleat	1	0,2
6	Analgetik/antipiretik	Paracetamol	26	4,4
7	<i>Proton Pump Inhibitor (PPI)</i>	Lansoprazol	30	5
		Pantoprazol	6	1
		Omeprazol	7	1,2
8	Pelindung Mukosa Lambung	Sukralfat	8	1,4
9	Antasida	Aluminium Hidroksida + Magnesium Hidroksida	28	5
10	Antiemetik	Domperidon	1	0,2
		Ondansentron	2	0,3
11	Sefalosporin	Cefixim	20	3,4
		Cefadroxil	3	0,5
12	Makrolida	Azitromicin	13	2,2
13	Kuinolon	Levofloxacin	11	2
		Vitamin B2	1	0,2
14	Vitamin dan Mineral	Vitamin B6	2	0,3
		Asam Folat	1	0,2



15	<i>Chalcium Chanel Blockers (CCBs)</i>	Amlodipin	6	1
16	<i>Angiotensin Converting Enzim Inhibior (ACEi)</i>	Captopril	1	0,2
17	<i>Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)</i>	Valsaratan	1	0,2
		Candesartan	1	0,2
18	<i>Beta Blocker</i>	Bisoprolol	2	0,3
19	Diuretik	Furosemid	1	0,2
20	Atikonvulsan	Topiramat	1	0,2
Total			593	100

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, golongan obat antiasma oral maupun inhalasi yang paling sering digunakan berturut-turut pada pasien asma rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru yaitu golongan SABA sebanyak 118 obat, golongan *methyloxantin* sebanyak 41 obat, golongan antikolinergik sebanyak 10 obat dan golongan LABA sebanyak 2 obat. Adapun golongan obat lain yang banyak digunakan pada pasien asma rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru yaitu golongan kortikosteroid sebanyak 61 pasien.

Golongan SABA adalah golongan yang paling banyak diresepkan pada pasien asma dirumah sakit X Kota Pekanbaru. Beta agonis kerja pendek (SABAs) adalah lini pertama dan harus diberikan untuk semua pasien asma dan harus digunakan sesuai kebutuhan (Whittlesea & Hodson, 2019). SABA bekerja dengan mencegah kontraksi pada otot polos saluran pernafasan sehingga meningkatkan efek bronkodilatasi pada saluran pernafasan. SABA mempunyai permulaan kinerja kurang dari 5 menit dan durasi efek terapi 3-6 jam sementara LABA dimulai pada menit ke 15 sehingga SABA selalu menjadi pilihan lini pertama pada terapi asma (*National Library For Biotechnology Information*, 2023).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa zat aktif obat antiasma yang banyak digunakan pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru adalah golongan SABA yaitu salbutamol sebanyak 118 obat. Salbutamol memiliki efek istimewa dibandingkan dengan SABA lainnya. Salbutamol berkeja dengan cara merelaksasikan otot polos saluran pernafasan dan telah terbukti memiliki efek kardiovaskular yang lebih sedikit dibandingkan SABA lainnya sehingga memiliki efek samping yang lebih sedikit. Penurunan resistensi pernafasan biasanya terjadi setelah 5

sampa 15 menit setelah mengkonsumsi salbutamol dan memberikan efek maksimal pada menit 90-100 dan bertahan 3 sampai 6 jam (DrugsBank.com, 2023).

Golongan obat asma selanjutnya yang banyak diresepkan adalah golongan *methylxantin* yang bekerja sebagai bronkodilator dan merangsang pernapasan. Teofilin oral dan aminofilin dapat digunakan sebagai alternatif dengan cara yang sama seperti antagonis leukotrien ketika pasien tidak responsif terhadap LABA atau sebagai tambahan untuk ICS /*Inhaler* kombinasi LABA (Whittlesea & Hodson, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa zat aktif obat antiasma yang banyak digunakan pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru adalah golongan SABA yaitu teofilin sebanyak 39 obat.

Golongan obat lain yang banyak digunakan pada pasien asma rawat jalan Rumah Sakit X Kota Pekanbaru yaitu golongan kortikosteroid sebanyak 61 obat. Kortikosteroid berikatan dengan reseptor glukokortikoid di dalam paru-paru dan menurunkan pembentukan sitokin yang menghasilkan IgE dan mempromosikan ekspresi reseptor IgE, kortikosteroid juga menghambat masuknya eosinofil ke dalam paru-paru, sehingga mencegah terjadinya peradangan dan reaksi imun yang berlebihan yang menyebabkan terjadinya reaksi alergi (Whittlesea & Hodson, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa zat aktif obat lain yang banyak digunakan pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru adalah golongan kortikosteroid yaitu methylprednisolon sebanyak 42 obat.

Jumlah dan persentase (%) penyakit penyerta pasien asma dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Jumlah dan Persentase (%) Penyakit Penyerta Pasien Asma

No	Penyakit Penyerta	Jumlah	Persentase (%)
1	Dispepsia	13	19.7
2	Gerd	18	27.2
3	ISPA	11	16.7
4	PPOK	5	7.6
5	Pneumonia	8	12.1
6	Hipertensi	10	15.2
7	Bronkitis	1	1.5
Total		66	100

Penyakit penyerta yang paling sering diderita oleh pasien asma adalah *Gasroesophageal Refluks Deases* (GERD) sebanyak 19 pasien (Tabel 4). GERD dapat

menyebabkan gejala seperti mulas, nyeri dada dan juga merupakan penyebab umum batuk kering. Kita perlu mengingat bahwa saluran pencernaan dan saluran pernafasan letaknya sangat dekat dan berdampingan, khususnya kerongkongan dan lambung. Kedua saluran yang letaknya berdampingan itu, membuat kenaikan asam lambung yang terjadi pada kerongkongan dapat turut mengiritasi serta merusak lapisan kerongkongan dan saluran pernafasan lainnya. Akibatnya, saluran nafas dapat mengalami pembengkakan, selain dapat mengiritasi saluran pernafasan asam lambung juga disebut dapat memicu terjadinya refleks saraf yang menyebabkan penyempitan saluran pernafasan. Oleh karena itu, kondisi GERD memang merupakan salah satu kondisi yang dapat memicu kambuhnya asma (Dipiro *et al.*, 2020).

Selain GERD, asma juga dikaitkan dengan dispepsia yang merupakan keadaan gejala yang memicu rasa tidak nyaman pada perut bagian atas, dispepsia juga kerap disebut sakit maag dan gejalanya adalah sakit perut dan kembung yang merupakan gejala awal dari GERD atau penyakit lambung lainnya. Pada penelitian Darmila (2012) menunjukkan bahwa 61,4% pasien yang mengidap asma juga memiliki GERD dan terjadilah gangguan pernafasan, yaitu peningkatan reaktivitas bronkus dan naiknya asam lambung ke saluran pernafasan yang dapat mengakibatkan terjadinya asma.

Penyakit penyerta selanjutnya yang banyak diderita pasien asma rawat jalan di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru adalah hipertensi yaitu sebanyak 10 pasien. Hubungan hipertensi dan asma dianggap dua arah, yang berarti hubungan antara hipertensi dan asma dapat memperburuk satu sama lain. Asma dikaitkan dengan peradangan yang tidak hanya mempengaruhi kinerja paru-paru tetapi juga jantung. Pada penelitian Raimondo (2020) menyatakan adanya perubahan spesifik pada profil tekanan darah malam hari terkait dengan rendahnya tingkat FEV1 serta kemungkinan pengaruh terapi medis terhadap perkembangan nilai tekanan darah yang tinggi.

Terapi asma dan hipertensi juga mempengaruhi satu sama lain. Beberapa terapi hipertensi menimbulkan efek samping yang dapat memediasi terjadinya asma seperti penggunaan beta bloker dapat menimbulkan efek samping bronkospasme dan penggunaan ACE-Inhibitor menimbulkan efek samping batuk dan bronkospasme (Pusat Informasi Obat Nasional, 2023). Pada penelitian wicaksono (2021) menyatakan Captopril memiliki efek samping dengan persentase tertinggi pada batuk kering. Kejadian ini paling sering terjadi pada wanita menopause dan usia diatas 45 tahun karena memiliki resiko

mengalami hipertensi lebih tinggi. Selain itu, pasien yang memiliki hipersensitivitas bronkus, serta riwayat asma juga memiliki resiko efek samping captopril. Batuk kering terjadi akibat adanya peningkatan kadar bradikinin akibat obat golongan ACE-I. Sehingga penggunaan obat antihipertensi golongan ACE-I dapat dihentikan dan digantikan dengan obat golongan ARB.

Menurut World Health Organization, (2023) penyakit paru obstruksi kronik (PPOK) merupakan penyakit paru yang umumnya menyebabkan terbatasnya aliran udara dan masalah pernafasan. PPOK biasanya diikuti dengan gejala berupa batuk, hipersekresi mukus, mengi, kelelahan dan susah bernafas, sehingga menyebabkan pasien PPOK berisiko lebih tinggi mengalami asma. Selain itu asma juga erat kaitannya dengan penyakit infeksi saluran pernafasan akut (ISPA), pada penelitian Pebriansyah, (2020) yang dilakukan Pada Pasien Di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Bhayangkara Kota Bengkulu menyebutkan hubungan riwayat infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) dengan asma adalah kategori hubungan erat, karena ISPA dapat menyebabkan ketidakefektifan bersihan jalan napas sehingga akan menyebabkan kontraksi otot polos yang mengelilingi bronkus dan terjadi penyempitan jalan napas sehingga mengakibatkan terjadinya asma.

Pneumonia adalah infeksi yang disebabkan oleh virus *Mycoplasma pneumoniae* (*M pneumoniae*) yang menimbulkan peradangan pada kantung udara pada paru-paru. Infeksi *M pneumoniae* dapat mendahului timbulnya asma atau memperburuk gejala asma disebabkan oleh hipersensitivitas terkait imunoglobulin E dan induksi respons imun T helper tipe 2 yang disebabkan respons inflamasi karena terinfeksi *M pneumonia* (Nisar dkk, 2007).

Jumlah dan persentase (%) pasien asma yang berpotensi mengalami kejadian interaksi obat dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Jumlah dan Persentase (%) Pasien Asma Yang Berpotensi Mengalami Kejadian Interaksi Obat (n=100).

No	Keterangan	Jumlah	Persentase (%)
1	Tidak Terdapat Potensi Interaksi	16	16
2	Terdapat Potensi Interaksi	84	84
Total		100	100

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada 100 rekam medis pasien asma terdapat 84 (84%) rekam medis yang mengalami kejadian interaksi obat dan terdapat 16 (16%) rekam medis yang tidak mengalami kejadian interaksi obat (tabel 5). Berdasarkan hasil penelitian, kemungkinan terjadinya interaksi obat pada pasien asma dikarenakan pada peresepan jenis obat yang digunakan dalam pengobatan banyak dan beragam. Hal ini berarti semakin banyak jumlah obat yang digunakan pasien asma maka akan semakin besar potensi interaksi yang terjadi.

Jumlah dan persentase (%) kasus interaksi obat yang terjadi pada pasien asma yang berpotensi mengalami interaksi obat dapat dilihat pada Tabel 6

Tabel 6. Jumlah Dan Persentase (%) Kasus Interaksi Obat Yang Terjadi Pada Pasien Asma Yang Berpotensi Mengalami Interaksi Obat (n=1828).

No	Keterangan	Jumlah	Persentase (%)
1	Terjadi Interaksi	412	22,5
2	Tidak Terjadi Interaksi	1416	77,5
Total		1828	100

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada 100 rekam medis pasien asma terdapat 1828 kejadian interaksi obat dimana obat digunakan bersamaan (tabel 8). Sebanyak 412 (22,5%) kejadian kasus yang berpotensi mengalami interaksi obat baik secara farmakodinamik, farmakokinetik maupun *unknown* dan terdapat 1416 (77,5%) kejadian kasus yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat. Potensi interaksi obat yang terjadi pada terapi pasien asma dikarenakan penggunaan obat yang beragam akibat adanya penyakit penyerta serta gejala klinis yang dialami oleh pasien. Semakin banyak obat yang dikonsumsi oleh pasien maka semakin besar pula kemungkinan terjadinya interaksi obat yang dapat menimbulkan efek samping.

Jumlah dan persentase (%) kejadian interaksi obat secara farmakokinetik, farmakodinamik dan tidak diketahui mekanisme kerjanya dapat dilihat pada Tabel 7

Tabel 7. Jumlah dan Persentase (%) Kejadian Interaksi Obat Secara Farmakokinetik, Farmakodinamik Dan Tidak Diketahui Mekanisme Kerjanya (N=412).

No	Jenis Interaksi Obat	Jumlah	Persentase	Persentase (%)
1	Farmakokinetik	Absorpsi	44	10,7
		Metabolisme	34	8,3
		Ekskresi	1	0,3
2	Farmakodinamik	Antagonis	15	3,6
		Sinergis	228	55,3
3	<i>Unknown</i>	90	21,8	21,8
Total		412	100	100

Setelah dilakukan penelitian di Rumah Sakit X Kota Pekanbaru didapatkan hasil interaksi obat pada pasien asma sebanyak 412 kasus, yang dianalisis berdasarkan jenis interaksinya. Dari 412 kasus tersebut didapatkan jenis interaksi farmakokinetik sebanyak 79 kasus dengan persentase 19,3%, interaksi farmakodinamik sebanyak 243 kasus dengan persentase 58,9% dan interaksi *unknown* sebanyak 90 kasus dengan persentase 21,8%..

Interaksi farmakokinetik yang banyak mengalami interaksi pada penelitian ini adalah lansoprazol dengan teofilin sebanyak 23 kasus. Penggunaan bersamaan lansoprazol dengan teofilin dapat menyebabkan sedikit penurunan pada area di bawah kurva konsentrasi plasma waktu teofilin dan obat terkait. Efek ini tampaknya kecil (sekitar penurunan 13% dalam satu penelitian) dan mungkin berhubungan dengan penurunan penyerapan atau peningkatan pembersihan yang disebabkan oleh induksi enzim hati oleh lansoprazol. Manajemen yang dapat dilakukan jika pemberian bersamaan tidak dapat dihindari, penyesuaian dosis diyakini tidak diperlukan. Namun, dianjurkan observasi ketat untuk bukti perubahan efek teofilin (*Drugs.com, 2023*).

Interaksi farmakodinamik yang paling banyak terjadi pada penelitian ini adalah interaksi pada sinergis farmakodinamik yaitu antara salbutamol dengan methylprednisolon yaitu sebanyak 55 kasus. Pemakaian secara bersamaan kedua obat ini dapat meningkatkan resiko hipoglikemia karena agonis Beta-2 terkadang dapat menyebabkan pemanjangan interval QT. Manajemen yang dapat dilakukan jika pemberian bersamaan tidak dapat dihindari disarankan melakukan penyesuaian dosis dan pemantauan klinis (*Drugs.com, 2023*).

Interaksi *Unknown* yang paling banyak terjadi pada penelitian ini yaitu antara teofilin dan cetirizin yaitu 33 kasus. Pemakaian secara bersamaan kedua obat tersebut dapat menurunkan pembersihan cetirizin dan mekanisme interaksinya tidak diketahui. Manajemen yang dapat dilakukan jika pemberian bersamaan tidak dapat dihindari disarankan untuk melakukan pemantauan terhadap pasien dan penyesuaian dosis (*Drugs.com, 2023*).

Jumlah dan persentase (%) kejadian interaksi obat berdasarkan *severity* (tingkat keparahan) dapat dilihat pada Tabel 8

Tabel 8. Jumlah dan Persentase (%) Kejadian Interaksi Obat Berdasarkan *Severity* (Tingkat Keparahan).

No	<i>Severity</i>	Jumlah	Persentase (%)
1	<i>Minor</i>	149	36,2
2	<i>Moderat</i>	253	61,4
3	<i>Major</i>	10	2,4
Total		412	100

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan di rumah sakit X Kota Pekanbaru periode Januari hingga Desember tahun 2022 mengenai potensi interaksi obat pada pasien asma didapatkan hasil interaksi obat sebanyak 412 kasus interaksi. Interaksi *minor* sebanyak 149 kasus (36,2%), interaksi *moderate* sebanyak 253 kasus (61,4%) dan interaksi *major* sebanyak 10 kasus (2,4%) (tabel 9). Dari hasil analisis, kejadian interaksi obat terbanyak adalah interaksi dengan tingkat *severity moderate* yaitu sebanyak 253 kasus. Hal tersebut menunjukkan bahwa obat-obat yang berinteraksi berpotensi menyebabkan penurunan kondisi klinis pasien sehingga memerlukan monitoring. Data yang diperoleh dari rekam medis pasien asma di rumah sakit X Kota Pekanbaru tahun 2022 menunjukkan 61 adanya kasus interaksi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian potensi interaksi obat pada pasien asma di rumah sakit X Kota Pekanbaru tahun 2022, dapat disimpulkan bahwa: Ditemukan 412 kejadian interaksi obat pada 84 rekam medis pasien asma rawat jalan. Dari 412 kejadian interaksi obat terdapat kejadian interaksi farmakokinetik sebanyak 79 kasus (19,3%), interaksi farmakodinamik sebanyak 243 kasus (58,9%) dan interaksi *unknown* sebanyak 90 kasus (21,8%). Interaksi yang banyak ditemukan pada penelitian ini adalah interaksi sinergis farmakodinamik yaitu sebanyak 228 kasus (55,3%). Berdasarkan tingkat keparahan (*severity*), terdapat tingkat keparahan *major* sebanyak 10 kasus (2,4%), interaksi *moderate* sebanyak 253 kasus (61,4%) dan Interaksi *minor* sebanyak 149 kasus (36,2%).

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik Indonesia. 2022. Persentase Angkatan Kerja Terhadap Penduduk Usia Kerja (TPAK) Menurut Golongan Umur (Persen) 2022. Tersedia <https://www.bps.go.id/indicator/6/714/1/persentase-angkatan-kerja-terhadap-penduduk-usia-kerja-tpak-menurut-golongan-umur.html>. Diakses 2 November 2023
- Badan Pusat Statistik Indonesia. 2023. Istilah. <https://www.bps.go.id/istilah/index.html?Istilah>. Diakses 22 November 2023.



- Baxter, K. 2008. *Stockley's Drug Interactions*. 8 ed. London. Pharmaceutical Press.
- Blacquiére, M.J., Hylkema, M.N., Postma, D.S., Geerlings, M., Timens, W., Melgert, B.N., 2010. Airway Inflammation And Remodeling In Two Mouse Models Of Asthma: comparison of males and females. *Imunol Alergi Int Arch*. 153 (2):173–181
- Cai, Y., Zhou, J., & Webb, D.C. 2012. Estrogen Stimulates Th2 Cytokine Production and Regulates The Compartmentalisation of Eosinophils During Allergen Challenge In a Mouse Model of Asthma.. *International Archives Of Allergy And Immunology*. 158(3)-252-260.
- Dipiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D. & Ellingrod, V. 2020. *Pharmacotherapy*. 11 ed.. New York: Mc Graw Hill Education
- Drugs.com 2023. Drug Interactions Checker (Online). Tersedia <https://www.drugs.com/druginteractions.php>. Diakses 10 Agustus 2023
- DrugBank.com 2023. *Salbutamol: Uses, Interactions and Mechanism of Action*. Tersedia: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01001>. Diakses 30 Oktober 2023
- GINA 2022. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update*. Tersedia di <http://www.ginasthma.org> .Diakses 28 Juli 2023
- Hidayati, P., 2015. Hubungan Antara Pengetahuan Tentang Pencegahan Asma Dengan Kejadian Kekambuhan Pada Penderita Asma Di Wilayah Kerja Puskesmas Ngoresan Surakarta. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Katzung, B.. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik. Translation of Basic and Clinical Pharmacology Eight Edition* Alih bahasa oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 12 ed. Jakarta: Salemba Medika.
- Kementerian Kesehatan RI 2019. *Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan RI 2022. *Asma*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kusumahati, E., Nurhasanah, S. & Elvano, D.R. 2015. Kajian Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Jalan Di RSAU Dr. M. Salamun Bandung. *Jurnal Farmasi Galenika*. 4(3): 62–71.
- Maulana, A., Prihartono, N.A., & Yopsyah, Y., 2020. Hubungan Obesitas dengan Risiko Kejadian Penyakit Asma pada Perempuan Usia Produktif di Indonesia. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 4(1): 2548
- Medscape 2023. Drugs Interactions Checker (Online). <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Diakses 15 Agustus 2023.
- Muliani, D.I., 2020. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Penyakit Asma Di Rsud Undata Palu Periode 2016-2018. *Skripsi*. Universitas Tadulako.
- Munte, E.L., Suradi., Surajnto, E., & Yunus, F., 2014. Dampak Paparan Asap Lilin Batik (Malam) Terhadap Fungsi Paru dan Asma pada Pekerja Batik Industri Tradisional. *Jurnal Respirasi Indonesia*. 34(3): 149-157
- Nisar, N., Guleria, R., Kumar, S., Chawla, T.C., & Biswas, N.R., 2007. Mycoplasma pneumoniae dan perannya dalam asma. *Postgraduated Medical Journal*. 83(967): 100-104.
- Notoadmojo 2012. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- PDPI 2021. *Panduan Umum Praktek Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Pebriansyah. Y., 2020. Hubungan Riwayat ISPA Dengan Asma Bronchiale Pada Pasien Di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Bhayangkara Kota Bengkulu. *Skripsi*. STIKES Tri Mandiri Sakti Bengkulu.



- Pusat Informasi Obat National. 2023. *ACE-Inhibitor*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/>. Diakses 2 November 2023
- Riset Kesehatan Dasar 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Riset Kesehatan Dasar 2018. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta: Dapertemen Kesehatan Republik Indonesia
- Saputra. A.D., 2017. Hubungan Paparan Partikel Debu Terhirup Terhadap Keluhan Asma Pada Masyarakat Beresiko di Sekitar Terminal Antar Kota Antar Provinsi (AKAP) Kota Palembang Tahun 2016. *Skripsi*. Jakarta. Universitas Islam Negri Syarif Hidayatullah.
- Setiyorini, N. 2016. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Asma Rawat Inap di RS X Tahun 2014. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Stockley, I.H., Sweetman, S.C. & Baxter, K. 2010. *Stokley's Drug Interaction*. 9 ed. London: Pharmaceutical Press.
- Syahira., Yovi, I., & Azrin, M., 2015. Hubungan Tingkat Pengetahuan Asma Dengan Tingkat Kontrol Asma di Poliklinik Paru RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran*. 1(25):1-8
- Tatro, D.S. 2009. *Drug Interaction Fact, The Authority on Drug Interaction*. Netherlands: Wolters Kluwer Health.
- Whittlesea, C & Hodson, K. 2019. *Clinical Pharmacy And Therapeutics*. 6 ed. London. Elseiver.
- Wicaksono. A., Listiyana. Y.I., Kesuma. A.A.M., & Fauziyah. H.N.N., 2021. Resiko Penggunaan Captopril terhadap Kejadian Batuk Kering pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 5(3):11315-11322.
- World Health Organization 2022. *Global Report on Asthma*. World Health Organization. Tersedia <https://www.who.int/news-room/fac-sheets/detail/asthma>. Diakses 20 Juli 2023
- World Health Organization. 2023. *Asthma*. World Healt Organization Tersedia. <https://www.wao.int/news-room/detail/asthma>. Diakses 20 Juli 2023.
- World Health Organization. 2023. *Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Diakses 22 November 2023.