

## Potensi Interaksi Obat Antidiabetes Melitus Tipe-2 dengan Obat Antihipertensi

Widy Susanti Abdulkadir<sup>1</sup>, Endah Nurrohwindi Djuwarno<sup>2\*</sup>, Nur Rasdianah<sup>3</sup>,  
Juliyanti Akuba<sup>4</sup>, Mimi Fauziah Tahir<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup> Jurusan Farmasi Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

\*Penulis Korespondensi. Email: [endah@ung.ac.id](mailto:endah@ung.ac.id)

### ABSTRAK

Penggunaan obat kombinasi antidiabetes dan antihipertensi perlu diperhatikan efek yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat. Terapi pengobatan pada pasien tersebut berpotensi terjadi resiko interaksi obat yang menguntungkan atau merugikan pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi interaksi obat yang terjadi pada kombinasi obat antidiabetes dengan antihipertensi. Jenis penelitian adalah penelitian deskriptif dengan desain *crosssectional* dan pengambilan data secara *retrospektif*. Sampel yang digunakan berupa rekam medik pasien diabetes melitus dengan penyakit penyerta hipertensi periode Januari-Desember 2021 di puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diperoleh pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki, dalam penelitian ini perempuan berjumlah 49 pasien (70%), sementara kelompok usia terbanyak yaitu kelompok 50-59 tahun berjumlah 29 pasien (41,43%). Yang berpotensi mengalami interaksi obat terbanyak adalah metformin dan amlodipin berjumlah 54 pasien (77%). Mekanisme interaksi yang terjadi pada penelitian ini adalah fase farmakodinamik dan berpotensi memberikan efek adalah hipoglikemik melalui tingkat keparahan interaksi, yaitu tingkat moderat.

### Kata Kunci:

Diabetes melitus tipe II; Hipertensi; Interaksi Obat

*Diterima:*  
16-02-2023

*Disetujui:*  
17-04-2023

*Online:*  
01-05-2023

### ABSTRACT

The effect caused by the use of antidiabetic and antihypertensive drugs combination needs to be considered. The treatment therapy of the patient has the potential risk of drug interactions that are beneficial or detrimental to the patient. This study aims to determine the potential drug interactions in combinations of antidiabetic and antihypertensive drugs. This research is a descriptive study with a cross-sectional design and retrospective data collection. The sample used is medical records of diabetes mellitus patients with comorbid hypertension from January to December 2021 at Batudaa Public Health Center, Gorontalo Regency. The results showed that there were more female patients than male patients. Based on this study, there were 49 female patients (70%), while the largest age group of 50-59 years included 29 patients (41,43%). Whereas, those with the highest potential for drug interactions were metformin and amlodipine, totaling 54 patients (77%). The mechanism of interaction in this study was the pharmacodynamic phase, and the potential to cause the effect was hypoglycemic through the severity of the interaction was moderate level.

Copyright © 2023 Jsscr. All rights reserved.

### Keywords:

Diabetes melitus type II; Hypertension; Drugs Interactions

---

*Received:*  
2023-02-16

*Accepted:*  
2023-04-17

*Online:*  
2023-05-01

---

## 1. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang terjadi karena kerusakan pada organ pancreas sehingga mengakibatkan pancreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup sesuai dengan kebutuhan tubuh. Kondisi ini menyebabkan terjadinya penumpukan glukosa di dalam darah [1]. Klasifikasi diabetes melitus terbagi menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM Gestasional, dan DM tipe lain.

Melalui survei Riskesdas tahun 2018 prevalensi DM pada pasien dengan usia remaja akhir hingga dewasa secara nasional menunjukkan persentase 2%. Hal ini bermakna terjadinya peningkatan 1,5% dibandingkan dengan persentase DM pada survei yang dilakukan tahun 2013. Pada tahun 2018 terjadi peningkatan dibandingkan dengan tahun 2013, persentase pasien penderita DM yang dinilai berdasarkan nilai gula darah, berbeda dengan prevalensi diabetes berdasarkan hasil tes glukosa darah yaitu meningkat sekitar 1,5%. Berdasarkan survey di Indonesia pasien penderita DM yang berusia 15 tahun keatas yang paling tinggi adalah Jakarta dengan prevalensi kasus 3,4% dan yang paling rendah. Nusa Tenggara Timur dengan angka hampir 1%. Peringkat 8 dalam persentase DM lebih dari 2% [2].

Komplikasi hipertensi dan diabetes meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular hingga 60%. Tekanan darah tinggi itu sendiri juga dapat berpengaruh pada produksi hormon beta pankreas, dimana hal ini meningkatkan nilai glukosa dalam darah. Nilai dari sejumlah lipid yang abnormal berisiko untuk komplikasi aterosklerotik terhadap pasien hipertensi serta diabetes dengan risiko mortalitas yang mengalami peningkatan [3].

Keberhasilan pengobatan diabetes melitus bersamaan dengan komplikasi peningkatan tekanan darah dapat ditangani dengan terapi yang mumpuni, namun ketidakberhasilan dalam pengobatan diakibatkan adanya interaksi antar obat yang digunakan. Aksi antar obat adalah masalah umum ketika pasien menggunakan beberapa obat. Aksi bersamaan antar obat dapat bermakna secara klinis jika menghasilkan peningkatan permasalahan toksik atau penurunan kemanjuran obat yang digunakan secara bersamaan [4].

Observasi awal yang dilakukan di Puskesmas Batudaa diperoleh informasi dari apoteker klinis bahwa ada beberapa obat yang digunakan oleh pasien diabetes tipe-2 dengan komplikasi hipertensi. Salah satunya adalah metformin dan amlodipine. Penggunaan metformin dan amlodipine yang diminum secara bersamaan dapat membuat metformin kurang efektif dan mungkin memiliki efek hipoglikemik merupakan rendahnya kadar gula dalam darah. Sehingga, observasi ini sangat perlu dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan obat dan jenis interaksi obat pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di puskesmas Batudaa.

## 2. Metode Penelitian

### Desain Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah metode observasional deskriptif menggunakan rancangan *cross sectional study* dengan pengumpulan data secara retrospektif melalui data sekunder yang diperoleh dari rekam medik pasien di Puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo tahun 2021.

### Populasi, Sampel dan Teknik Sampling

Populasi adalah seluruh pasien rawat jalan di Puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo yang terdiagnosa diabetes melitus tipe 2 komplikasi hipertensi dengan jumlah 70 pasien pada bulan Januari-Desember 2021. Sampel dari penelitian yaitu pasien dengan diagnosa diabetes melitus tipe 2 komplikasi hipertensi dengan jumlah sampel berdasarkan populasi yaitu 70 pasien. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *Total Sampling*. Total Sampling adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi.

### Instrumen Penelitian

Alat observasi ini menggunakan lembar rekam medik, lembar pengumpulan data yang berisi data pasien, dan menggunakan literatur seperti *Stockley's Drug Interaction 8th Edition*.

### Teknik Pengambilan Data

Pengumpulan data pasien dilakukan dengan menggunakan lembar catatan pasien interaksi obat potensial yang dikumpulkan selama satu bulan tahun 2022 (Oktober-November). Metode sampling yang digunakan adalah *total sampling*. Serangkaian grafik yang memenuhi kriteria akan dikumpulkan dan data akan dimasukkan ke dalam lembar pengumpulan data yang mencakup nama responden, gender, umur, modalitas pengobatan, dan peraturan penggunaan obat. Langkah selanjutnya adalah menganalisis apakah terdapat potensi interaksi obat menggunakan literatur seperti *Stockley's Drug Interactions, 8th Edition*.

### Prosedur Penelitian

Adapun prosedur yang dilakukan pada observasi ini yaitu Membuat rumusan masalah serta tujuan observasi. Menentukan konsep observasi dan menelaah kepustakaan yang mendukung observasi. Membuat surat observasi untuk pelaksanaan observasi yang akan dilakukan di Puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo. Mengambil data penelitian pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di Puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo melalui data rekam medik pasien. Melakukan pengolahan data pada pasien yang terjadi potensi interaksi obat menggunakan *software* dalam bentuk tabel dan grafik persentase

### Analisis Data

Analisis data yang diperoleh dari pasien DM dan hipertensi serta terapi yang diterima pasien kepada mereka melalui analisis deskripsi disertai persentase hasil. Konfirmasi adanya interaksi obat berdasarkan obat yang diminum pasien secara bersamaan, identifikasi kemungkinan aksi obat bersamaan melalui *software Medscape*, dan klasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme kerja dari setiap interaksi yang terjadi. Interaksi diklasifikasikan menurut *Stockley's Drug Interaction*, edisi ke-8.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 70 pasien dan merupakan pasien yang menerima pengobatan obat diabetes melitus tipe-2 dengan obat hipertensi. Data sekunder diperoleh dari status rekam medik pasien yang meliputi jenis kelamin, usia, terapi obat antidiabetes dan antihipertensi

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin ini bertujuan untuk mengetahui banyaknya pasien menurut jenis kelamin dan untuk mengetahui perbandingannya.

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis kelamin	Jumlah (n)	Persentase
Laki-laki	28	62%
Perempuan	17	38%
Total	70	100%

Dapat diketahui distribusi pasien yang menerima pengobatan obat diabetes melitus tipe-2 dengan obat hipertensi yaitu paling banyak diderita oleh perempuan dengan jumlah 49 pasien (70%), sedangkan laki-laki berjumlah 21 pasien (30%). Perempuan memiliki kondisi patofisiologis dari sindrom siklus bulanan sehingga memiliki kecenderungan obesitas dan memiliki peluang lebih banyak lemak. Indeks Massa Tubuh perempuan lebih besar sehingga perempuan lebih beresiko terkena DM tipe 2 dari pada laki-laki [5]. Sindrom siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), *pasca menopause* diketahui dapat membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga perempuan beresiko menderita DM Tipe 2 [6].

Karakteristik usia dibagi dalam 5 kelompok usia yaitu 30-39 tahun, 40-49 tahun, 50-59 tahun, 60-69 tahun, dan 70-79 tahun.

**Tabel 2.** Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Usia	Jumlah (n)	Persentase
30-39 Tahun	1	1,43%
40-49 Tahun	17	24,29%
50-59 Tahun	29	41,43%
60-69 Tahun	18	25,71%
70-79 Tahun	5	7,14%
Total	70	100%

Berdasarkan pengelompokan usia tersebut, dapat diketahui bahwa distribusi pasien yang menerima pengobatan obat diabetes melitus tipe-2 dengan obat hipertensi yang paling banyak adalah pada kelompok usia 50-59 tahun dengan jumlah 29 pasien (41,43%) diikuti kelompok usia 60-69 tahun dengan jumlah 18 pasien (25,7%), kelompok usia 40-49 tahun dengan jumlah 17 pasien (24,29%), kelompok usia 70-79 tahun dengan jumlah 5 pasien (7,14%). Kelompok usia pasien yang menerima pengobatan obat diabetes melitus tipe-2 dengan obat hipertensi yang paling sedikit adalah usia 30-39 tahun dengan jumlah 1 pasien (1,43%).

Seiring bertambahnya usia, tekanan darah dan kadar gula darah meningkat sehingga gangguan toleransi glukosa dan hipertensi sering terjadi pada usia lanjut [7]. Seseorang dengan usia >30 tahun terjadi peningkatan resiko penyakit DM karena faktor degeneratif, yaitu menurunnya fungsi organ di dalam tubuh [8]. Usia >45 tahun merupakan usia yang beresiko terkena DM tipe 2 di karenakan kondisi intoleransi glukosa dan proses penuaan yang tidak dapat dihindari menyebabkan kurangnya sel  $\beta$ -pankreas di pulau *Langerhans* dalam memproduksi insulin di dalam tubuh [5].

Berdasarkan data sekunder tentang jenis obat antidiabetes kombinasi antihipertensi yang digunakan pasien di Puskesmas Batudaa yang diperoleh melalui lembar rekam medik. Hasil Penelitian karakteristik berdasarkan jenis terapi obat Antidiabetes dengan Antihipertensi disajikan pada tabel 3.

**Tabel 3.** Distribusi Jenis Terapi Obat, Potensi Interaksi dan Tingkat Keparahan

Jenis Terapi Obat	Potensi Interaksi Obat	Tingkat Keparahan	Jumlah (70)	Persentase
Metformin-Amlodipin	Ada	Moderate	54	77%
Glibenklamid-Amlodipin	Ada	Moderate	16	23%

Berdasarkan distribusi jenis terapi obat yang digunakan, sebanyak 54 pasien (77%) menggunakan kombinasi obat Metformin-Amlodipin, dan 16 pasien (23%) menggunakan kombinasi obat Glibenklamid-Amlodipin. kombinasi obat menunjukkan bahwa interaksi obat merujuk pada tingkat keparahan moderat (*Stockley's Drug Interactions Eighth Edition*). Metformin merupakan obat antidiabetik oral golongan Biguanid. Golongan biguanid bekerja memperbaiki sensitivitas insulin, menghambat pembentukan glukosa dalam hati, dapat menurunkan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta berdaya menekan nafsu makan sehingga menjadi obat pilihan utama. Metformin mempunyai efek *pleiotropik* potensial diantaranya adalah: menurunkan absorpsi glukosa darah 2 jam setelah makan, meningkatkan glikogenesis, meningkatkan ikatan insulin pada reseptornya, meningkatkan efek post reseptor, menurunkan toksisitas glukosa dan lemak, menurunkan agregasi platelet, meningkatkan fibrinogen, meningkatkan aliran darah perifer, menurunkan permeabilitas kapiler, menurunkan *carbonyl stress*, menurunkan *retinal neovaskular* [9].

Dalam penelitian ini, obat lainnya yang diresepkan adalah glibenklamid. Obat dari golongan sulfonilurea ini bekerja dengan cara menstimulasi pengeluaran insulin dengan cara menghambat penempelan reseptor sulfonilurea di sel  $\beta$  *Langerhans* dan akhirnya menyebabkan adanya tegangan pembukaan *clacium chanel* yang akhirnya terjadi peningkatan kalsium intra sel  $\beta$  [10]. Sulfonilurea merupakan golongan obat anti diabetic oral yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada 85-90% pasien diabetes mellitus tipe-2, tetapi hanya efektif apabila sel-sel  $\beta$  *Langerhans* pankreas masih dapat memproduksi insulin [11].

Obat antihipertensi yang diberikan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 komplikasi hipertensi di Puskesmas Batudaa adalah golongan *calcium channel blocker* yaitu amlodipin. Amlodipin digunakan paling banyak dikarenakan mempunyai kemampuan yang baik dalam menurunkan tekanan darah dalam waktu singkat dan memiliki efek samping yang ringan. Amlodipin bekerja dengan cara menghambat ion kalsium masuk ke dalam vaskularisasi otot polos dan otot jantung sehingga mampu menurunkan tekanan darah [12].

Menurut *JNC 8 Calcium channel blocker* (CCB) lebih digunakan dikarenakan obat ini cocok untuk mengatasi hipertensi pada pasien yang lanjut usia ( $\geq 60$ ). Berdasarkan data rekam medis pasien dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa umur pasien berkisar antara 30-79 tahun. CCB bekerja dengan cara memasuki sel otot dipembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi (pelebaran) pembuluh darah. Hal ini mengurangi tekanan pada jantung dan menurunkan tekanan darah. Efek samping yang umum termasuk sakit kepala, pusing, kemerahan, dan bengkak dikaki dan lengan. Efek samping serius yaitu nyeri dada yang terjadi saat awal penggunaan CCB [13].

Interaksi obat dapat terjadi ketika dua obat atau lebih diberikan pada saat bersamaan. Interaksi obat-obat memberikan efek menguntungkan maupun merugikan. Obat yang berpotensi mengalami interaksi obat merupakan pasangan obat antidiabetes

dan antihipertensi. Interaksi obat anti diabetes oral dengan anti hipertensi yang diterima pasien di Puskesmas Batudaa merujuk pada tingkat keparahan moderate (*Stockley's Drug Interactions-Eighth Edition*). Tingkat Keparahannya kategori moderat secara teoritis menunjukkan bahwa efek yang ditimbulkan sedang dan dapat menyebabkan perubahan keadaan klinis pada pasien.

Pemakaian metformin dengan obat golongan *Calcium channel blocker* seperti pemakaian dengan amlodipin dapat mengakibatkan interaksi obat yakni amlodipin dapat menurunkan kerja dari metformin dan mempunyai mekanisme interaksi farmakodinamik yang berpotensi memberikan efek seperti hipoglikemik. Maka, perlu dilakukan pemeriksaan gula darah secara rutin terutama pada pasien dengan usia lanjut dan atau gangguan ginjal guna menghindari terjadinya hipoglikemia, atau dengan melakukan penyesuaian dosis insulin jika diduga ada interaksi [14].

Hipoglikemik merupakan suatu kondisi dimana kadar gula darah pasien berada dibawah kadar normalnya. Kondisi ini dapat ditandai dengan gugup atau kecemasan, menggigil dan sifat lekat berkeringat, lekas marah atau tidak sabar, kebingungan, termasuk delirium, detak jantung cepat, kepala pusing, kelaparan dan mual, mengantuk, gangguan penglihatan, kesemutan atau mati rasa di bibir atau lidah sakit kepala, kelemahan atau kelelahan, kemarahan, keras kepala atau kesedihan, kurangnya koordinasi, mimpi buruk atau menangis saat tidur hingga kejang dibawah sadar [15].

Kombinasi antidiabetes glibenklamid dengan antihipertensi amlodipin menyebabkan efek hipoglikemik. Penurunan efek hipoglikemik ini bisa disebabkan oleh penghambatan pelepasan insulin. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Eric [16], bahwa penggunaan bersama obat glibenklamid dengan amlodipin secara signifikan menurunkan nilai gula darah. Secara sederhana dapat disimpulkan bahwa kehadiran amlodipin dapat bertanggung jawab atas penurunan ini. Oleh karena itu nilai gula darah penderita diabetes pada amlodipin harus dipantau.

Interaksi farmakodinamik bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma [17].

Interaksi ini dapat dilakukan pencegahan yaitu dengan memberikan jeda waktu 1-2 jam dalam meminum obat. Efek interaksi moderat dapat menimbulkan perubahan kondisi klinis sehingga perlu dilakukan pemantauan atau *monitoring*. Potensi kejadian interaksi moderat dapat terjadi pada semua umur, namun tidak dapat dihindari apabila pada usia lanjut karena pasien tersebut rentan terhadap timbulnya interaksi obat yang diketahui dipengaruhi oleh perubahan usia, kondisi fisiologis tubuh, peningkatan resiko penyakit kronis dan komplikasinya yang membuat pasien akan mengonsumsi obat-obatan lebih dari satu jenis obat [18].

Hasil sebuah penelitian yang dilakukan Kafeel dkk. [19] mengatakan bahwa mayoritas interaksi adalah mudah dihindari dengan memodifikasi dosis, pengecekan kembali resep, dan apoteker diberikan kewenangan untuk melakukan intervensi yang diperlukan dalam resep ketika diperlukan. Dalam sistem pelayanan kesehatan, upaya kolaboratif dari penulis resep dan peracik sangat penting agar terapi bagi pasien bermanfaat.

#### 4. Kesimpulan

Potensi interaksi obat pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obat hipertensi di puskesmas Batudaa Kabupaten Gorontalo periode Januari-Desember 2021 diperoleh pasien paling banyak yang mengalami interaksi adalah kombinasi metformin dan

amlodipin sebanyak 54 pasien (77%). Dan memberikan efek hipoglikemik melalui tingkat keparahan interaksi yaitu tingkat moderat.

## Referensi

- [1]. American Diabetes Association. (2016). *Standart of Medical Care in Diabetes*. American Diabetes Association
- [2]. Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI
- [3]. Marice Sihombing. (2017). *Faktor risiko pada penyakit diabetes di Indonesia*. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan
- [4]. Gunawan, Sulistia Gan. Setiabudy, Rianto. Nafrialdi. Elysabeth.(2007). *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: FKUI.
- [5]. Trisnawati, S. K., & Setyorogo, S. (2013). *Faktor risiko Kejadian diabetes mellitus tipe II di puskesmas kecamatan cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012*. Jurnal Ilmiah Kesehatan
- [6]. Cheekurthy, A. J. P., Rambabu, C., & Kumar, A. (2016). *Prevalence of type 2 diabetes mellitus among women and the associated risk factors*. Journal of Nursing and Health Sciences.
- [7]. Aru W.S, (2009), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II, edisi V*, Jakarta: InternaPublishing.
- [8]. PERKENI. (2019). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Jakarta
- [9]. Siregar, C.J.P. (2005). *Farmasi Klinik:Teoridan Penerapan*. Jakarta:EGC
- [10]. Akash MS, Rehman K, Chen S. (2013). *Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. In: J Cell Biochem
- [11]. Departemen Kesehatan RI. (2001). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1239/MENKES/SK/III/2001 tentang Registrasi dan Praktik Perawat*. Jakarta: Depkes RI
- [12]. Lakshmi, K., & Lakshmi (2012). *Simultaneous Analysis of Losartan Potassium, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Tablets by High-Performance thin layer Chromatography with UV-absorption densitometry*. Journal of Analytical Methods in Chemistry
- [13]. Bell, Kaycee, June T, Bernie R. (2015). *Hypertension : The Silent Killer : Update JNC 8 Guideline Recommendation*. Wangshinton, Alabama: Pharmacy Assosiation
- [14]. Medscape. (2018). *Drug Interaction Checker*, (online), (<http://www.reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), diakses tanggal 1 Desember 2022
- [15]. Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2014) *Pharmacoteraphy: A Pathophysiologic Approach, ed*. McGraw-Hill Medical, New York
- [16]. Eric, B. L. (2013). *Glucose Levels and Risk of Dementia*. New England Journal Medical
- [17]. Tatro, D.S., Hartshorn, E.A., (2009). *Drug Interaction Facts, The Authority on Drug Interactions*
- [18]. Nurul Annisa & Rizky Abdulah., (2012). *Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Geriatri: Studi Retrospektif pada Apotek di Bandung*: Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Sumedang : Jurnal Farmasi Klinik Indonesia
- [19]. Kafeel, H., Rukh, R., Qamar, H., Bawany, J., Jamshed, M., Sheikh, R., Hanif, T., Bokhari,U.,Jawaid,W.,Javed,Y.danSaleem,Y.M., (2014). *Possibility of Drug-Drug*

*Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy.*  
Pharmacology & Pharmacy.