

KAJIAN PERESEPAN OBAT ANTIHISTAMIN PADA PASIEN RAWAT JALAN DI SALAH SATU RUMAH SAKIT DI BANDUNG

Ida Lisni¹, Ani Anggriani², Regina Puspitasari³

^{1,2,3} Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana

Email korespondensi : idalisnibku@gmail.com

ABSTRAK

Histamin merupakan salah satu faktor yang menimbulkan kelainan akut dan kronis, sehingga perlu diteliti lebih lanjut mekanisme antihistamin pada pengobatan penyakit alergi. Antihistamin adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamin terhadap tubuh dengan jalan memblok reseptor histamin. Antihistamin adalah salah satu obat yang sering diresepkan pada anak-anak hingga orang tua. Dengan demikian penerapan terapi dalam pengobatan diperlukan untuk memastikan penggunaan obat yang tepat untuk mencegah terjadinya kesalahan pemberian obat sehingga tujuan efektivitas terapi dapat tercapai. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola persepan obat antihistamin dan menilai ketepatan pemberian antihistamin berdasarkan ketepatan dosis dan potensi interaksi obat. Kajian persepan obat ini bersifat deskriptif kuantitatif dan kualitatif dengan menggunakan sumber data berupa lembar resep pasien yang diambil secara retrospektif. Hasil data penelitian kuantitatif menunjukkan 57,23% berjenis kelamin perempuan, usia yang terbanyak yaitu pada usia 55-59 tahun 12,26%, obat yang paling banyak digunakan oleh pasien yaitu setirizin 72,48%, ketepatan dosis 89,60% dan lebih dosis 10,40%, potensi interaksi obat terjadi pada 91 pasien 27,83%, Obat yang paling banyak mengalami potensi interaksi ialah setirizin dengan teofilin.

Kata kunci : Histamin, Antihistamin, Interaksi, Retrospektif

STUDY OF ANTIHISTAMINE DRUGS PRESCRIBING OUTPATIENTS IN ONE OF THE HOSPITAL IN BANDUNG

ABSTRACT

Histamine is one of the factors that cause acute and chronic disorders, so it is necessary to investigate further the mechanism of antihistamines in the treatment of allergic diseases. Antihistamines are substances that can reduce or block the effects of histamine on the body by blocking histamine receptors. Antihistamines are one of the drugs that are often prescribed to children to the elderly. Thus the application of therapy in medicine is needed to ensure the use of appropriate drugs to prevent the occurrence of medication errors so that the goal of therapeutic effectiveness can be achieved. The purpose of this study was to determine the prescribing pattern of antihistamine drugs and assess the accuracy of the administration of antihistamines based on dose accuracy and potential drug interactions. Prescribing studies of this drug are descriptive quantitative and qualitative by using data sources in the form of patient prescription sheets taken retrospectively. The results of quantitative research data show that patients 57.23% were female, the highest age was 55-59 years old 12.26%, the most widely used drug was setirizine 72.48%, dose accuracy 89.60% and more doses 10.40%, the potential for drug interactions occurred in 27.83%, The drug that has the most potential for interaction is setirizine with theophylline.

Keywords : *Histamine, Antihistamine, Interaction, Retrospective*

PENDAHULUAN

Histamin merupakan salah satu faktor yang menimbulkan kelainan akut dan kronis, sehingga perlu diteliti lebih lanjut mekanisme antihistamin pada pengobatan penyakit alergi (Pohan SS, 2007).

Antihistamin adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalangi efek histamin terhadap tubuh dengan jalan memblok reseptor- histamin (Tjay Tan Hoan & Rahardja Kirana, 2007).

Antihistamin pertama kali dikembangkan pada tahun 1930-an. Prevalensi penggunaan antihistamin yang dilaporkan berkisar antara 4- 10% selama kehamilan trimester pertama dan

8-15% setiap saat selama kehamilan (Gilboa, et al., 2009). Antihistamin banyak digunakan untuk pengobatan berbagai kondisi, termasuk reaksi alergi akut, rhinitis alergi, konjungtivitis alergi, asma alergi, urtikaria dan dermatitis atopik (Anagnostou K, et al., 2016). Antihistamin generasi pertama telah dikaitkan dengan efek samping, terutama sedasi. Sedangkan antihistamin generasi kedua lebih disukai dari pada obat generasi pertama, karena memiliki efek samping yang lebih sedikit, terutama sedasi (Poluzzi et al., 2015).

Antihistamin adalah salah satu obat yang sering diresepkan pada anak-

anak hingga orang tua. Menurut data yang diperoleh oleh studi *Alergologica* 2005, dari Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology, 56,4% dari semua pasien anak-anak (di bawah usia 14 tahun) dalam penelitian ini telah menerima beberapa antihistamin sebelum mengunjungi ahli alergi. Dari obat ini, 22% berhubungan dengan antihistamin generasi pertama. Menurut International Medical Statistics (IMS), hampir dua juta unit antihistamin (dalam larutan) untuk keperluan anak-anak dijual di Spanyol selama tahun 2006 dengan biaya hampir 6 juta euro. Dari jumlah ini, 34% berhubungan dengan antihistamin generasi pertama (atau menenangkan). Penggunaan obat apapun baik dalam kelompok usia anak-anak hingga dewasa ini harus mematuhi kriteria keamanan dan harus memberikan jaminan efisiensi yang maksimal. Antihistamin generasi pertama belum pernah dipelajari secara memadai untuk kelompok usia anak-anak, meskipun masih digunakan dalam persentase pasien yang tampaknya tinggi. Sebaliknya, penelitian pada anak-anak telah dilakukan dengan antihistamin second generation (H2 antihistamin) (Cuvillo A del; Sastre J; Montoro J et al, 2007).

Data World Allergy Organization (WAO) tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi alergi di dunia diperkirakan sekitar 30-40% dari populasi dunia. Manifestasi alergi yang terjadi seperti asma, rhinokonjungtivitis, dermatitis atopi atau eksem, dan anafilaksis jumlahnya mengalami peningkatan setiap tahunnya. Di dunia diperkirakan terdapat sekitar 334 juta populasi

penderita asma dan terdapat sekitar 2,5% populasi tersebut terdapat di Indonesia. Manajemen alergi selama ini tergantung pada kepatuhan penderita dalam menghindari faktor pemicu serta pengobatan alergi yang digunakan untuk memblokir mediator utama sehingga menurunkan efek alergi yang meluas. Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No HK.01.07/MENKES/395/2017 tentang Daftar Obat Esensial Nasional menyatakan bahwa obat antialergi yang tersedia di puskesmas dan rumah sakit meliputi, deksametason, difenhidramin, epinefrin (adrenalin), klorfeniramin, loratadin, dan cetirizine (Kawuri, 2018). Berdasarkan penelitian raimundus di Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji Makasar menyebutkan terdapat *Drug Related Problems* pada obat antihistamin sebesar 7,66% tidak tepat obat dan tidak tepat dosis obat antihistamin (Chaliks, 2017). Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian mengenai kajian persebaran obat antihistamin pada pasien rawat jalan disalah satu rumah sakit swasta di Bandung.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian non eksperimental dengan metode deskriptif menggunakan pendekatan waktu retrospektif yang dilakukan secara kuantitatif dan kualitatif. Deskripsi kuantitatif dengan memberikan gambaran mengenai jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia dan nama obat. Sedangkan kualitatif dengan membandingkan

kesesuaian antara dosis dan potensi interaksi obat dengan yang standar menggunakan sumber pustaka yang sah dan mutakhir. Instrumen dalam penelitian ini adalah lembar resep pada pasien rawat jalan yang menerima obat antihistamin di salah satu Rumah Sakit Swasta di Bandung pada bulan Februari 2018. Kajian yang akan dianalisa ialah pola antihistamin yang diresepkan dan ketepatan peresepan antihistamin berdasarkan ketepatan dosis dan potensi interaksi obat.

Rancangan Penelitian

1. Penetapan Kriteria Obat
Obat antihistamin yang diresepkan untuk pasien rawat jalan.
2. Penetapan Kriteria Pasien
Pasien dengan usia produktif hingga pasien dengan usia lanjut risiko tinggi di instalasi rawat jalan berdasarkan Pustaka Permenkes RI tahun 2016 pasien usia produktif (15-64 tahun), pasien usia lanjut (≥ 60 tahun), pasien usia lanjut risiko tinggi (≥ 70 tahun) baik laki-laki maupun perempuan yang mendapatkan resep berisi obat antihistamin
3. Kriteria/Standar Penggunaan Obat
Standar yang dipilih untuk menetapkan ketepatan dosis dan potensi interaksi obat antihistamin berdasarkan pustaka yang mutakhir dan sah seperti jurnal, medscape, AHFS, PIONAS, Stockley Drug Interaction.
4. Sumber Data
Data resep pasien rawat jalan baik

laki-laki maupun perempuan di salah satu Rumah Sakit Swasta di Bandung

5. Pengambilan dan Pengumpulan Data

Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan periode data satu bulan (Februari 2018)

6. Analisis Data

Analisis data yang dikumpulkan dari sumber data dapat digolongkan menjadi :

- a. Kuantitatif untuk mengetahui jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, dan nama obat.
- b. Kualitatif untuk mengkaji secara kualitatif kesesuaian/ketidaksesuaian peresepan obat berdasarkan kriteria/standar penggunaan obat yang telah ditetapkan. Data kualitatif meliputi ketepatan dosis dan potensi interaksi obat

7. Pengambilan Kesimpulan

Dari hasil analisis pengolahan data secara kuantitatif diambil kesimpulan mengenai kajian peresepan obat antihistamin, sedangkan untuk analisis kualitatif diambil kesimpulan untuk mengetahui ketepatan peresepan obat antihistamin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Resep obat yang diambil sebanyak 318 lembar resep dari salah satu rumah sakit di Bandung yang

reseponnya dilayani dibagian rawat jalan. Hasil penelitian ini disajikan ke dalam data kuantitatif dan kualitatif.

Data Kuantitatif

Hasil penelitian meliputi jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia dan penggunaan obat antihistamin.

Tabel 1. Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Laki – Laki	136	42,77
Perempuan	182	57,23
Total Pasien	318	100,00

% : Jumlah pasien berdasarkan jenis kelamin dihitung terhadap total jumlah pasien selama pengamatan

Penggunaan obat antihistamin di instalasi rawat jalan lebih banyak digunakan oleh pasien perempuan dibandingkan dengan pasien laki- laki. Namun, hal ini belum ditemukan adanya hubungan atau perbedaan dalam penggunaan obat antihistamin pada pasien laki-laki maupun pasien perempuan, karena penggunaan obat

antihistamin sebagian besar disebabkan karena adanya reaksi alergi. Adanya perbedaan frekuensi penyakit yang diderita oleh pasien menurut jenis kelamin dapat disebabkan oleh adanya perbedaan pola hidup, pekerjaan, keterpaparan dan tingkat kerentanan (Fujiastuti,2016)

Tabel 2. Jumlah Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

Usia (Tahun)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
20-24	20	6,29
25-29	13	4,09
30-34	21	6,60
35-39	19	5,97
40-44	27	8,49
45-49	23	7,23
50-54	34	10,69
55-59	39	12,26
60-64	32	10,06
65-69	36	11,32
70-74	30	9,43
>75	24	7,55
Total Pasien	318	100,00

% : Jumlah pasien berdasarkan usia dihitung terhadap total jumlah pasien selama pengamatan

Berdasarkan tabel diatas jumlah pasien berdasarkan kelompok usia, dari 318 populasi pasien yang paling banyak pada penelitian ini adalah pasien dengan rentang usia 55-59 tahun diperoleh data sebanyak 39 pasien yang menggunakan obat antihistamin yaitu sebesar 12,26%. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Jensen, Romsing, & Dalhoff (2017) yang menyebutkan

bahwa pada usia lanjut, terjadi peningkatan penderita yang menggunakan obat antihistamin yang disebabkan sistem immunologis dan kemampuan cadangan (daya tahan tubuh/kekebalan tubuh) terhadap pasien usia lanjut rendah/menurun, sehingga sangat rentan terhadap berbagai penyakit, termasuk penyakit- penyakit yang menggunakan obat antihistamin.

Tabel 3. Jumlah Penggunaan Obat Antihistamin

Nama Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Loratadin + Pseudoefedrin (*Aldisa SR)	28	8,56
Mebidrolin Napadisilat (*Interhistin)	2	0,61
Loratadin	60	18,35
Setirizin	237	72,48
Total Penggunaan Obat Antihistamin	327	100,00

% : Jumlah pasien berdasarkan penggunaan obat antihistamin dihitung terhadap total jumlah penggunaan obat antihistamin selama pengamatan

Berdasarkan tabel diatas didapatkan hasil bahwa obat yang paling adalah setirizin sebanyak 237 item obat sebesar 72,48%. Obat banyak antihistamin yang paling banyak dikeluarkan pada pasien rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung ialah setirizin hal ini sesuai berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No HK.01.07/MENKES/395/2017 tentang Daftar Obat Esensial Nasional menyatakan bahwa obat antialergi yang tersedia di puskesmas dan rumah sakit meliputi, deksametason, difenhidramin,

epinefrin (adrenalin), klorfeniramin, loratadin, dan setirizin.

Data Kualitatif

Hasil penelitian ini mengkaji secara kualitatif kesesuaian atau ketidaksesuaian penggunaan obat antihistamin pada pasien rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung. Pada penelitian kualitatif ini, data kualitatif yang di dapat diantaranya ketepatan dosis dan karakteristik pasien berdasarkan interaksi obat antihistamin dengan obat lain

Tabel 4. Jumlah Obat Berdasarkan Ketepatan Dosis terhadap Pasien yang menggunakan Obat Antihistamin

Nama Obat	Ketepatan Dosis			
	Tepat Dosis	%	Lebih Dosis	%
Loratadin+Pseudoefedrin (*AldisaSR)	26	7,95	2	0,61
MebidrolinNapadisilat (*Interhistin)	1	0,31	1	0,31
Loratadin	48	14,68	12	3,67
Setirizin	218	66,66	19	5,81
Total	293	89,60	34	10,40
Total Penggunaan Obat Antihistamin	327		100%	

Keterangan : % = Persentase jumlah pasien berdasarkan penggunaan obat antihistamin dihitung terhadap total jumlah penggunaan obat antihistamin selama pengamatan

Pemberian obat yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya resiko efek samping. Sedangkan jika dosis terlalu kecil (kurang dosis) tidak dapat menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan. Perhitungan ketepatan dosis dapat dilihat dari masing-masing pasien, jika obat yang digunakan pasien tersebut kurang atau lebih dosis maka dapat dikatakan tidak tepat dosis. Berdasarkan tabel 4 diatas, pengobatan dikatakan tepat dosis jika obat yang diberikan kepada pasien sesuai dengan literatur. Hasil penelitian yang didapat pada pasien rawat jalan yang menggunakan obat antihistamin berdasarkan tabel 4 didapatkan sebanyak 293 pasien yang dosisnya sesuai dengan dosis standar menurut literatur dengan presentase sebesar 89,60%. Pemberian obat antihistamin yaitu setirizin dinilai 66,66% tepat dosis pemberian. Dosis yang diterima pasien berada pada rentang yang seharusnya. Dosis pemberian yang dianjurkan untuk obat setirizin adalah 10 mg/hari baik untuk dewasa maupun anak-anak (AHFS,

2011). Pemberian obat loratadin dinilai 14,68% tepat dosis pemberian. Dosis pemberian yang dianjurkan untuk obat loratadin adalah 10 mg/hari. Selanjutnya pemberian obat aldisa sr dengan komposisi loratadin+pseudoefedrin dinilai 7,95% tepat dosis pemberian. Dosis pemberian yang dianjurkan untuk obat aldisa sr ini adalah 1 tablet (5 mg-120 mg) per oral 2 kali sehari baik dewasa maupun anak-anak (AHFS, 2011).

Pemberian interhistin dengan komposisi mebidrolin napadisilat dinilai 0,31% tepat dosis pemberian. Dosis pemberian yang dianjurkan untuk obat interhistin adalah dosis tunggal 50 mg–100 mg. Berdasarkan hasil yang didapat, pemberian obat dikatakan lebih dosis dikarenakan frekuensi pemberian obat antihistamin tidak sesuai dengan yang sudah dianjurkan dalam literatur dan pustaka sehingga dapat menyebabkan ketidaktepatan dosis dalam pemberian obat antihistamin (AHFS, 2011).

Tabel 5. Jumlah Potensi Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan dan Mekanismenya

Kategori	Obat A	Obat B	Jenis Interaksi	Efek	Σ kasus	%	Σ total	%
Modera	Setirizin	Kodein Fosfat	Farmakodinamik	Peningkatan sedasi dan menunjukkan efek depresan sistem saraf pusat	1	0,31	91	27,83
					4	1,22		
					3	0,92		
					2	0,61		
					2	0,61		
Minor	Loratadin	Simvastatin	Farmakokinetik	Meningkatkan kadar loratadin dalam plasma	1	0,30		
					77	23,55		
					1	0,31		
Tidak terjadi potensi interaksi obat					236	72,17		
Total Penggunaan Obat Antihistamin					327	100		

% : Jumlah kasus interaksi obat dihitung terhadap total jumlah penggunaan obat antihistamin selama pengamatan

Berdasarkan hasil penelitian dari data pasien di salah satu Rumah Sakit di Bandung didapatkan bahwa hasil potensi interaksi obat antihistamin

Berdasarkan hasil diatas, potensi interaksi obat yang terjadi adalah pemberian setirizin dengan teofilin atau pemberian setirizin dengan aminofilin. Namun, penggunaan setirizin dengan teofilin lebih banyak digunakan dari

dengan obat lainnya yaitu sebanyak 91 pasien dengan presentase sebesar 27,83%.

pada penggunaan setirizin dengan aminofilin. Berdasarkan mekanisme interaksi dan tingkat keparahan, kedua obat tersebut termasuk ke dalam mekanisme farmakokinetik kategori minor, artinya tingkat keparahannya

ringan (tidak begitu bermasalah dan dapat diatasi dengan baik). Pemberian bersama dengan teofilin dapat menurunkan pembersihan setirizin. Menurut literatur, penurunan kecil dalam pembersihan setirizin terlihat ketika teofilin diberikan dengan dosis 400 mg, semakin besar dosis teofilin yang diberikan akan memberikan efek yang lebih besar pula. Namun, tidak ada interaksi obat yang signifikan secara klinis yang ditemukan dengan teofilin pada dosis rendah (Baxter, 2010)

Selanjutnya, potensi interaksi obat yang terjadi adalah pemberian loratadin dengan itrakonazol/ golongan azol (ketokonazol, mikonazol, dan flukonazol). Kedua obat tersebut termasuk ke dalam mekanisme farmakokinetik kategori minor. Ketika loratadin dan obat antijamur golongan azol seperti itrakonazol; ketokonazol; mikonazol dan flukonazol diberikan secara bersamaan akan timbul perubahan farmakokinetik obat. Ketokonazol telah dilaporkan menghambat metabolisme loratadin. Area dibawah kurva waktu konsentrasi plasma (AUC) telah meningkat 180% untuk loratadin dan 56% untuk metabolit aktifnya. Oleh karena itu, penggunaan bersamaan dari antihistamin dan azoles ini menyebabkan peningkatan kadar antihistamin. Tingkat serum loratadin yang tinggi memblokir saluran pottasium jantung yang menyebabkan perpanjangan interval QT. Antijamur azol dapat meningkatkan tingkat loratadin, yang dapat menyebabkan aritmia atau dapat menyebabkan sedikit peningkatan pada interval QT, sejauh ini tidak ada efek

kardiovaskular yang merugikan. Antijamur azol dapat meningkatkan efek loratadin dengan mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP3A4 hati atau usus oleh transporter eflux P-glikoprotein (MDR1). Oleh karena itu, interaksi antihistamin dengan antijamur azol ditetapkan penting secara klinis. Namun, menurut literatur dinyatakan bahwa loratadin dan setirizin tampaknya aman untuk digunakan dengan ketokonazol atau golongan azol. Terfenadin dan astemizol tidak boleh digunakan dengan ketokonazol (Baxter, 2010)

Potensi interaksi obat yang terjadi adalah pemberian loratadin dengan simvastatin. Kedua obat tersebut termasuk ke dalam mekanisme interaksi tidak diketahui kategori minor. Selanjutnya, potensi interaksi obat yang terjadi adalah pemberian setirizin dengan kodikaf. Kedua obat tersebut termasuk kedalam mekanisme farmakodinamik kategori moderate, artinya tingkat keparahannya sedang. Pemberian bersama dengan kodikaf (kodein fosfat) dapat menyebabkan peningkatan sedasi dan menunjukkan efek depresan sistem saraf pusat yang dapat menyebabkan gangguan aditif dari kewaspadaan mental dan kinerja seperti mengemudi atau mengoperasikan mesin. Oleh karena itu, beberapa peringatan diberikan ketika kedua obat ini diberikan (Baxter, 2010)

Interaksi obat yang terjadi dapat diakibatkan karena pemakaian bersamaan dua atau lebih macam obat. Pemakaian dua atau lebih macam obat dengan waktu yang bersamaan dapat menimbulkan efek yaitu meningkatkan

efek obat atau bisa juga menurunkan efek dari suatu obat. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan yang diambil dari data resep pasien rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung, diperoleh data bahwa semakin banyak jumlah obat dalam satu resep maka kemungkinan untuk terjadinya potensi interaksi obat akan semakin besar pula. Akan tetapi, banyaknya jumlah obat yang ditulis dalam satu resep tidak selalu menimbulkan potensi interaksi obat yang lebih besar jika dibandingkan dengan jumlah obat yang lebih sedikit ditulis dalam satu resep, dikarenakan bisa saja obat-obatan yang ditulis dan diberikan oleh dokter kepada pasien adalah obat-obat yang secara pustaka dan literatur tidak mengalami interaksi obat dengan obat lain. Untuk menghindari terjadinya potensi interaksi obat yang mungkin dapat menimbulkan efek yang berbahaya bagi pasien,

mungkin perlu dilakukan penatalaksanaan tentang interaksi obat tersebut, diantaranya hindari kombinasi obat, melakukan pemantauan kepada pasien, dan penyesuaian dosis. Teruskan pengobatan jika ternyata interaksi yang terjadi tidak bermakna klinis dan kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal untuk pasien (Baxter, 2010)

SIMPULAN

Pasien yang menerima obat antihistamin yang paling banyak adalah pasien perempuan sebanyak 57,23%. Rentang usia pasien yang menerima obat antihistamin paling banyak yaitu pasien yang berada pada rentang usia 55-59

tahun sebanyak 12,26%. Obat yang paling banyak digunakan yaitu setirizin sebanyak 72,48%. Didapatkan hasil 89,60% pasien yang menerima obat dengan dosis tepat. Adanya potensi interaksi obat dalam pemberian resep untuk pasien yang menggunakan antihistamin sebanyak 91 pasien (27,83%). Obat yang paling banyak mengalami potensi interaksi minor antara setirizin dengan teofilin.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih kepada reviewer Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia, IFRS RS Muhammadiyah Bandung dan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A., Lacy, C. ., Amstrong, L. ., Goldman, M. ., & Lance, L. L. (2009). Drug Information Handbook, 17th Edition *American Pharmacist Association*.
- American Society of Health System Pharmacist. 2011. AHFS Drug Information. United States of America.
- Anagnostou, K., Swan, K. E., & Brough, H. (2016). The use of antihistamines in children. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.02.006> Baxter, K., (2008). *Stockley's Drug Interactions 8th edition*, London: Pharmaceutical Press.

- Baxter, K., (2010). *Stockley's Drug Interactions* 9th edition, London: Pharmaceutical Press.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed.). United State: McGraw-Hill.
- Del Cuvillo, A., Sastre, J., Montoro, J., Jáuregui, I., Ferrer, M., Dávila, I., ... Valero, A. (2007). Use of antihistamines in pediatrics. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*.
- Peraturan Menteri Kesehatan No. 9 Tahun 2017 tentang Apotek. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fitzsimons, R., Van Der Poel, L. A., Thornhill, W., Du Toit, G., Shah, N., & Brough, H. A. (2015). Antihistamine use in children. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice* Edition, <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304446>
- Gilboa, S. M., Strickland, M. J., Olshan, A. F., Werler, M. M., & Correa, A. (2009). Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 85(2), 137–150. <https://doi.org/10.1002/bdra.20513>
- Jensen, L. L., Rømsing, J., & Dalhoff, K. (2017). A Danish Survey of Antihistamine Use and Poisoning Patterns. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 120(1), 64–70. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12632>
- Chaliks R, dll. (2017). *Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) dalam Pengobatan Diare pada Pasien Anak Rawat Inap di Rumah Sakit Labuang Baji Makasar*. Media Farmasi Vol. XIV No 1 April 2018. journal.poltekkesmks.ac.id/ojs2/index.php/mediafarmasi/index
- Fujiastuti G. (2006). *Evaluasi Drug Related Problems (DRPs) Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) Pada Pasien Pediatrik di Instalasi Rawat Inap Salah Satu Rumah Sakit Daerah Bangka*. UIN Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Kawuri, dll. (2018). *Efek Histamin Ekstrak Daun Jambu Buji (Psidium guajava) Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) dengan Diinduksi Ovalbumin*. Univeristas Sebelas Maret. Surakarta.