

**Evaluasi Interaksi Obat Diabetes Pada Pasien Geriatri Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Lapangan Sawang Kabupaten Sitiro Tahun 2016****Rocky Ardiles Lawere<sup>1</sup>, Gideon A. R. Tiwow<sup>1\*</sup>, Reky R. Palandi<sup>2</sup>, Yappy F. Saroinsong<sup>2</sup>, Jeane Mongi<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon<sup>2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

\*Penulis Korespondensi; Email: gideontiwow@yahoo.com

Diterima: 2 Juli 2021; Disetujui : 24 September 2021

**ABSTRAK**

Interaksi obat yang buruk didefinisikan sebagai interaksi antara satu atau lebih obat yang mengakibatkan perubahan efektivitas atau toksisitas salah satu obat. Bukti menunjukkan bahwa obat dapat berkontribusi memperburuk sindrom geriatri sendiri atau melalui interaksi obat - obat atau interaksi obat dan penyakit.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi obat diabetes pada pasien geriatri di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang.

Metode penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional deskriptif, variabel yang diamati meliputi: peresepan obat pada pasien diabetes geriatri, golongan dan jenis obat diabetes yang digunakan, pasien diabetes geriatri, rute pemberian obat diabetes dan interaksi obat – obat diabetes dengan obat lainnya.

Hasil penelitian didapati 57 orang pasien geriatri dengan diagnosa diabetes, obat diabetes yang digunakan oleh adalah golongan biguanida yaitu metformin 500 mg dan insulin dengan nama dagang novorapid, novomix dan levemir.

*Kata kunci : interaksi obat diabetes, pasien geriatri, Instalasi rawat inap RS lapangan Sawang*

**ABSTRACT**

*A poor drug interaction is defined as an interaction between one or more drugs that results in a change in the effectiveness or toxicity of one of the drugs. Evidence suggests that drugs may contribute to exacerbation of geriatric syndromes alone or through drug–drug interactions or drug–disease interactions.*

*The purpose of this research was to determine the interaction of diabetes drugs in geriatric patients in the inpatient installation of the Sawang Regional General Hospital.*

*This research method is a descriptive observational research, the variables observed include: drug prescription in geriatric diabetic patients, class and type of diabetes medication used, geriatric diabetes patients, route of administration of diabetes medication and interactions of diabetes medication with other drugs.*

*The results of the research found 57 geriatric patients with a diagnosis of diabetes, the diabetes drugs used by the biguanides were metformin 500 mg and insulin under the trade names novorapid, novomix and levemir.*

*Keywords: diabetes drug interactions, geriatric patients, inpatient installation at Sawang field hospital*

**PENDAHULUAN**

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang paling sering di temukan di berbagai negara di dunia dan mempunyai angka kejadian yang tinggi di masyarakat. Hal ini disebabkan karena faktor turunan, kebiasaan

makan dan pola hidup masyarakat yang konsumtif. Diabetes mellitus yang merupakan salah satu dari lima kondisi kronis paling utama yang mempengaruhi lansia dan tidak dapat di sembuhkan. Lansia dengan diabetes harus menguasai program pemantauan dan perawatan

yang melibatkan banyak partisipasi klien. Banyak perubahan terkait usia membuat lansia sulit untuk mematuhi rencana keperawatan [3].

Interaksi obat yang buruk didefinisikan sebagai interaksi antara satu atau lebih obat yang mengakibatkan perubahan efektivitas atau toksisitas salah satu obat. Interaksi obat dapat disebabkan oleh resep dan *over-the-counter* obat, produk-produk herbal atau vitamin, makanan, penyakit, dan genetika. Masalah interaksi obat tidak diketahui karena banyak tidak dilaporkan, tidak mengakibatkan kerugian yang signifikan untuk pasien atau tidak memerlukan penanganan rumah sakit. Ketika rawat inap di rumah sakit, biasanya tidak terdokumentasi sebagai interaksi obat, tetapi sebagai reaksi merugikan obat [8][12].

Usia lanjut menurut WHO adalah seseorang dengan umur 65 tahun atau lebih, sedangkan menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia adalah yang berusia diatas 60 tahun [2]. Bukti menunjukkan bahwa obat dapat berkontribusi memperburuk sindrom geriatri sendiri atau melalui interaksi obat - obat atau interaksi obat dan penyakit. Penggunaan obat, khususnya dengan efek yang menenangkan, meningkatkan faktor risiko untuk jatuh [9]. Sebuah studi menemukan bahwa demensia lebih cenderung terjadi pada orang dengan diabetes dan dikaitkan dengan penurunan kognitif yang lebih cepat pada pasien geriatri [1][4].

Pasien geriatri dengan diabetes mellitus berada pada risiko yang lebih besar mengalami komplikasi pengobatan daripada orang muda. Sebagai contoh, pengobatan metformin bila dikombinasikan dengan sulfonilurea, dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi [5]. Pengobatan antipsikotik dengan atipikal antipsikotik berkaitan dengan resiko tinggi hiperglikemia pada geriatri dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik yang telah dihentikan selama kurang lebih 180 hari [7].

Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang adalah satu – satunya rumah sakit yang berada di pulau Siau. Rumah Sakit ini adalah Rumah Sakit bergerak di Kabupaten Siau Tagulandang Biaro (SITARO) yang merupakan bantuan dari pemerintah Pusat dalam hal ini Departemen Kesehatan. Rumah Sakit ini diresmikan pada tanggal 8 September 2008 oleh Gubernur Sulawesi Utara Drs S.H. Sarundajang. Rumah Sakit Umum Daerah Lapangan Sawang mulai beroperasi tanggal 10 Desember 2008.

Ketenagaan di RSUD Lapangan Sawang per 31 Desember 2016 adalah 127 orang yang terdiri dari : dokter Ahli Kebidanan / Kandungan 2 orang, Dokter Ahli Anastesi 1 orang, Dokter Ahli Bedah 1 orang, Dokter Ahli Anak 1 orang, Dokter Ahli Penyakit Dalam 1 orang, Dokter Ahli Mata 1 orang, Dokter Umum 6 orang, Dokter Gigi 1 orang. Tenaga Paramedis Perawatan 66 orang, Tenaga Paramedis Non Perawatan 14 orang, Tenaga Non Medis 33 orang.

Rumah sakit Umum Lapangan Sawang menjadi pusat rujukan dari delapan puskesmas sehingga perlu dievaluasi persebaran dan kemungkinan terjadinya interaksi obat diabetes pada pasien geriatri. Penyakit diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang paling sering ditemukan sepanjang tahun 2016 pada pasien geriatri di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang. Melihat hal ini dan kondisi pada pasien geriatri yang cenderung mengalami penurunan pada fungsi organ, maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengevaluasi interaksi obat diabetes yang terjadi pada pasien geriatri di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang.

## **METODE PENELITIAN**

### **Bahan dan Alat**

Bahan – bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi catatan resep dan rekam medik pasien geriatri yang didiagnosa diabetes di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang Kabupaten Sitaro tahun 2016.

### **Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan metode penelitian observasional dengan jenis penelitian deskriptif.

### **Prosedur Penelitian**

#### **a. Tahap Pengambilan Data**

Proses pengambilan data diawali dengan penelusuran jumlah pasien geriatri yang menderita diabetes di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang selama tahun 2016. Kemudian dilakukan pencatatan yang meliputi: nomor registrasi, nama, umur, jenis kelamin, obat yang digunakan, rute pemberian, tanggal masuk dan tanggal keluar pasien, kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perawatan.

#### **b. Tahap Pengolahan Data**

Pengolahan data meliputi proses pencatatan data resep pasien dan rekam medik pasien. Data ini kemudian diolah secara deskriptif menggunakan standar *Drugs Interaction Facts, Stockley's Drug Interactions, Drug Interaction Handbook*.

c. Populasi Dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien diabetes di Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang Kabupaten Sitaro. Sampel penelitian adalah seluruh pasien geriatri dengan diagnosis utama diabetes yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Lapangan Sawang Kabupaten Sitaro.

d. Variabel Yang Diamati

Dalam penelitian ini variabel yang diamati meliputi: peresepan obat pada pasien diabetes geriatri, golongan dan jenis obat diabetes yang digunakan, pasien diabetes geriatri, rute pemberian obat diabetes dan interaksi obat – obat diabetes dengan obat lainnya.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilakukan pada 57 orang pasien rawat inap geriatri dengan diagnosa diabetes di Rumah Sakit Lapangan Sawang Kabupaten Sitaro, berdasarkan data rekam medik pasien.

Tabel 1. Penggolongan Pasien Geriatri Berdasarkan Jenis kelamin

No	Karakteristik pasien		Jumlah	Persentase
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1	Jenis kelamin	Laki – laki	22 orang	38,60 %
		Perempuan	35 orang	61,40 %

Tabel 2. Penggunaan Obat Diabetes Pada Pasien Geriatri

No.	Golongan obat	Nama Dagang
(1)	(2)	(3)
1	Biguanida	Metformin
2	Insulin	Novorapid Novomix Levemir

Tabel 3. Potensi Jenis Interaksi Obat Diabetes Pada Pasien Geriatri

No.	Jenis interaksi	Jumlah	Persentase
(1)	(2)	(3)	(4)
1	Metformin – Ranitidin	12	21,05 %
2	Insulin – Salisilat	12	21,05 %
3	Insulin – Furosemid	11	19,30 %
4	Insulin – Allopurinol	11	19,30 %
5	Insulin – Kortikosteroid	7	12,28 %
6	Insulin – ACE Inhibitor	7	12,28 %
7	Metformin – Simvastatin	4	7,02 %
8	Insulin – Bisoprolol	3	5,26 %
9	Insulin – Khlorpromazine	3	5,26 %
10	Insulin – Isoniazid	2	3,51 %
11	Insulin – Rifampisin	2	3,51 %

Tabel 4. Interaksi Obat Diabetes Pada Pasien Geriatri Di Rumah Sakit Lapangan Sawang

Interaksi obat diabetes	Nomor Pasien	Hari perawatan
(1)	(2)	(3)
Novorapid + Thrombo aspillets	5	2 – 11
Novorapid + Thrombo aspillets	10	1 – 3
Novorapid + Thrombo aspillets	11	4 – 7
Novorapid + Aspillets	13	2
Levemir + Aspillets		3
Levemir + Thrombo aspillets	14	5
Novorapid + Thrombo aspillets	18	2
Novorapid + Thrombo aspillets	21	1 – 5
Levemir + Thrombo aspillets		3 – 5
Novorapid + Thrombo aspillets	29	5
Novorapid + Thrombo aspillets	41	1 – 4
Novorapid + Thrombo aspillets	48	1 – 2
Novorapid + Thrombo aspillets	51	2 – 5
Novorapid + Thrombo aspillets	54	3
Metformin + Ranitidin	1	1 – 2
Metformin + Ranitidin	3	3
Metformin + Ranitidin	4	1 – 3

Metformin + Ranitidin	6	2 – 3
Metformin + Ranitidin	7	5 – 7
Metformin + Ranitidin	14	5
Metformin + Ranitidin	15	1 – 2
Metformin + Ranitidin	24	1 – 2
		4 – 6
Metformin + Ranitidin	30	2 – 8
Metformin + Ranitidin	31	1
Metformin + Ranitidin	32	1 – 3
Metformin + Ranitidin	33	2
Novorapid + Furosemid	9	2
Novorapid + Furosemid	10	1
Novorapid + Furosemid	12	1
Novorapid + Furosemid	21	1 – 4
Levemir + Furosemid		5
Novorapid + Furosemid	22	1 – 4
Levemir + Furosemid		2 – 4
Novorapid + Furosemid	29	6
Novorapid + Furosemid	36	1
Novorapid + Furosemid	40	1 – 9
Novorapid + Furosemid	46	2 – 7
Novorapid + Furosemid	48	2 – 3
Novorapid + Furosemid	57	1
Novorapid + Allopurinol	14	1 – 4
Levemir + Allopurinol		4 – 6

	(1)	(2)	(3)
Levemir + Allopurinol	15		3
Novorapid + Allopurinol	16		2 – 5
Levemir + Allopurinol	24		4 – 6
Novorapid + Allopurinol	36		1 – 2
Novorapid + Allopurinol	39		4 – 6
Novorapid + Allopurinol	40		1 – 10
Novorapid + Allopurinol	43		4 – 10
Novorapid + Allopurinol	45		1 – 4
Novorapid + Allopurinol	54		3
Novorapid + Allopurinol	56		1
Novorapid + Deksamethason	17		1 – 2
Levemir + Deksamethason			3 – 4
Novorapid + Deksamethason	22		1 – 5
Levemir + Deksamethason			2 – 5
Novorapid + Deksamethason	39		1
Novorapid + Deksamethason	54		1 – 2
Novorapid + Methylprednisolon	16		1
Novorapid + Methylprednisolon	21		2
Novorapid + Methylprednisolon	56		4
Novorapid + Lisinopril	5		1 – 3
Novorapid + Kaptopril			5 – 10
Novorapid + Kaptopril	9		1 – 2
Novorapid + Kaptopril	11		1 – 7
Novorapid + Kaptopril	22		3
Levemir + Kaptopril			3
Novorapid + Kaptopril	29		1 – 2
Novorapid + Lisinopril			3 – 6
Novorapid + Kaptopril	41		1 – 4
Novomix + Lisinopril	53		1 – 3
Levemir + Lisinopril			4 – 6
Metformin + Simvastatin	6		1 – 3
Metformin + Simvastatin	7		5 – 8
Metformin + Simvastatin	14		5 – 6

Metformin + Simvastatin	41	5
Novorapid + Khlompromazin	11	1 – 7
Levemir + Khlompromazin		8 – 14
Novorapid + Khlompromazin	12	3 – 5
Novorapid + Khlompromazin	28	3 – 5
Levemir + Khlompromazin		3 – 5
Novorapid + Bisoprolol	9	2 – 4
Novorapid + Bisoprolol	12	3 – 4
Novorapid + Bisoprolol	15	2 – 5
Levemir + Rifampisin	31	1
Novorapid + Rifampisin	39	2
Levemir + Isoniazid	31	1
Novorapid + Isoniazid	39	2

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi interaksi obat terjadi pada pasien geriatri dengan diagnosa diabetes. Interaksi obat dapat menyebabkan gangguan serius, baik dengan meningkatkan toksisitas atau menurunkan efek terapi. Interaksi obat merupakan salah satu masalah yang sangat rumit dan sulit untuk diketahui karena respon yang ditimbulkan oleh tiap individu berbeda – beda. Faktor yang dapat mempengaruhi antara lain sifat keturunan, fungsi hati dan ginjal, usia, penyakit, jumlah obat yang digunakan dan lama pengobatan [6].

#### **Interaksi Insulin Dengan Salisilat**

Pada penelitian ini interaksi antara insulin dengan salisilat adalah interaksi yang menguntungkan dan paling banyak terjadi. Level signifikansi interaksi insulin dan salisilat dengan onset ditunda, keparahan interaksi tergolong moderat.

Mekanisme interaksi, salisilat memiliki sifat menurunkan glukosa darah, dan dalam dosis relatif besar dapat digunakan pada pengobatan diabetes.

Penelitian ini potensi interaksi obat kemungkinan tidak terjadi walaupun beberapa pasien menggunakan obat dalam waktu yang lama, karena salisilat digunakan pada dosis yang kecil.

#### **Interaksi Metformin Dengan Ranitidin**

Pada penelitian ini interaksi antara metformin dengan ranitidin adalah interaksi yang sinergis dan menguntungkan, karena dapat meningkatkan kadar metformin. Potensi interaksi obat ini kemungkinan terjadi pada pasien 4, 7, 24, 30 dan 32. Mekanisme kerja metformin tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi langsung terhadap organ sasaran yaitu dengan meningkatkan transport glukosa,

meningkatkan ambilan glukosa dari otot dan jaringan lemak, menurunkan produksi glukosa hati dengan menghambat glikogenolisis dan glukoneogenesis, memperlambat absorpsi glukosa di saluran gastrointestinal. Sedangkan ranitidin bekerja menghambat reseptor H2 secara selektif dan reversible.

#### **Interaksi Insulin Dengan Allopurinol**

Allopurinol mempengaruhi kontrol glikemik pada pasien diabetes tipe 2 yang menerima insulin. Interaksi obat ini adalah interaksi yang merugikan, potensi interaksi terjadi pada pasien 14, 16, 40, 43 dan 45 karena lama terapi pasien penerima insulin dan allopurinol.

#### **Interaksi Insulin Dengan Furosemid**

Interaksi berikutnya yang belum diketahui dengan pasti jenis interaksinya adalah interaksi antara insulin dengan furosemid, termasuk interaksi yang merugikan karena dapat menyebabkan hiperglikemia. Potensi interaksi obat kemungkinan terjadi pada pasien 21, 22, 40 dan 46 karena terapi insulin dan furosemide yang digunakan pada waktu yang lama.

#### **Interaksi Insulin Dengan Deksametason Dan Metilprednisolon**

Interaksi antara insulin dengan kortikosteroid merupakan interaksi yang merugikan disebabkan karena kortikosteroid memiliki efek peningkatan resistensi insulin, pengeluaran glukosa hepatic dan menghambat masukan glukosa ke dalam sel, baik sel otot maupun jaringan adipose yang mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia). Hal ini berlawanan dengan efek insulin yang meningkatkan masukan glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa yang menyebabkan kadar glukosa darah menurun

(hipoglikemia). Penggunaan kortikosteroid secara oral maupun intra articular sering digunakan pada pasien diabetes yang juga mengalami osteoarthritis atau rheumatoid arthritis sebagai antiinflamasi [6].

Pada penelitian ini potensi interaksi obat kemungkinan terjadi pada pasien 22 karena 5 hari terapi deksametason yang digunakan bersama insulin.

#### **Interaksi Insulin Dengan ACE Inhibitor**

Potensi interaksi obat terjadi pada pasien 5, 11, 29, 41 dan 53 karena lama penggunaan obat secara bersama. Banyak studi kasus kontrol dan studi farmakologis pada subyek sehat menyebutkan bahwa ACE inhibitor meningkatkan risiko hipoglikemia bila digunakan dengan antidiabetes insulin atau oral terutama sulfonilurea. Mekanisme hipoglikemia tidak dipahami. Dianjurkan meningkatkan sensitivitas insulin, ada laporan hipoglikemia parah pada pasien non diabetes terkait dengan kaptopril. Interaksi ini belum pasti terjadi dan tidak mengerti.

#### **Interaksi Metformin Dengan Simvastatin**

Kejadian interaksi obat ini merupakan interaksi yang diharapkan dan berpotensi terjadi pada pasien 6 dan 7, simvastatin bekerja menghambat sintesis kolesterol dalam hati, dengan menghambat enzim HMG Coa reduktase sehingga terjadi peningkatan sintesis reseptor LDL. Peningkatan jumlah reseptor LDL pada membran sel hepatosit akan menurunkan kadar kolesterol darah lebih besar lagi. Selain LDL, VLDL dan IDL juga menurun, sedangkan HDL meningkat.

#### **Interaksi Insulin Dengan Klorpromazine**

Pada penelitian ini interaksi obat kemungkinan besar terjadi karena penggunaan dosis klorpromazine 100 mg sehari dan lama penggunaan obat 14 hari yang terjadi pada pasien 11. Penggunaan antipsikotik menunjukkan bahwa kontrol glukosa terganggu. Sebagai contoh, suatu studi jangka panjang dilakukan selama periode tahun 1955 sampai 1966 di sejumlah besar perempuan dirawat selama setahun atau lebih dengan klorpromazine 100 mg sehari atau lebih. Ditemukan bahwa sekitar 25% terjadi peningkatan hiperglikemia disertai dengan glikosuria, dibandingkan dengan kurang dari 9% di kelompok kontrol yang tidak menggunakan

antipsikotik. Disarankan penggunaan obat antipsikotik dihentikan atau dosis dikurangi [10].

#### **Interaksi Insulin Dengan Bisoprolol**

Penggunaan bersamaan insulin dan beta bloker kardioselektif bisoprolol merupakan interaksi yang menguntungkan yang terjadi pada pasien 9 dan 15, dengan nilai signifikansi 5, onset yang terjadi rapid dan tingkat keparahannya minor. Efek yang mungkin terjadi adalah peningkatan efek hipoglikemik insulin. Mekanisme tidak diketahui. namun penghambatan glikogenolisis oleh beta bloker diduga menjadi faktor. Berdasarkan dokumentasi, manajemen interaksi ini tidak diperlukan intervensi klinis [11].

#### **Interaksi Insulin Dengan Rifampisin**

Rifampisin mengurangi kadar serum glukosa darah yang menurunkan efek tolbutamida, gliclazide, klorpropamid, glibenclamid, glimepiride, glipizide dan glymidine. Sebuah laporan menjelaskan peningkatan insulin dibutuhkan pada pasien diabetes yang menggunakan rifampisin [10].

Pada penelitian ini interaksi obat kemungkinan tidak terjadi pada pasien 31 dan 39 karena dosis insulin yang kecil, sehingga tidak terjadi hipoglikemia.

#### **Interaksi Insulin Dengan Isoniazid**

Pada penelitian ini interaksi obat kemungkinan tidak terjadi karena penggunaan dosis isoniazid hanya 75 mg sehari pada pasien 31 dan pada pasien 39 dengan dosis 150 mg meskipun penggunaan obat cukup lama.

#### **KESIMPULAN**

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa interaksi obat di indikasikan berpotensi terjadi pada pasien geriatri yang menderita diabetes yaitu: interaksi antara metformin dan ranitidin, interaksi antara insulin dan salisilat, interaksi antara insulin dan furosemid, interaksi antara insulin dan allopurinol, interaksi antara insulin dan kortikosteroid, interaksi antara insulin dan ACE inhibitor, interaksi antara metformin dan simvastatin, interaksi antara insulin dan bisoprolol, interaksi antara insulin dan klorpromazine, interaksi antara insulin dengan isoniazid dan interaksi insulin dengan rifampisin.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Allen K. V., B. M. Frier, M. W. Strachan. 2004. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: Longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 490 : 169 – 175.
2. Anonim. 2012. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta.
3. Beare P. G. dan M. Stanley. 2007. *Buku Ajar Keperawatan Gerontik*. EGC. Jakarta.
4. Biessels GJ, S. Staekenborg, E. Brunner. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurol* (5) : 64–74.
5. Fisman E. Z., A. Tenenbaum, M. Benderly, U. Goldbourt, S. Behar, M. Motro. 1999. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology*. 91;(3.);195-202.
6. Harkness R. 1984. *Drug Interaction Handbook With International Trade Name Index*. USA.
7. Lipscombe L. L., L. Levesque, A. Gruneir, H. D. Fischer, D. N. Juurlink, S. S. Gill. 2009. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 169;(14);1282-9.
8. Malone D. C., D. S. Hutchins, H. Hauptert, P. Hansten, B. Duncan, R. C. Van Bergen, S. L. Solomon, R. B. Lipton. 2005. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm* (62) ; 1983–1991.
9. Rubenstein L. Z., K. R. Josephson, D. Osterweil. 1996. Falls and fall prevention in the nursing home. *Clin Geriatric Med* (12) ; 881–902.
10. Stockley H. I. 2010. *Drug Interaction*. Black Well Science. USA. 1 – 11, 353, 357, 358, 362.
11. Tatro D. 2001. *Drug Interaction Facts, Fifth Edition. Facts and Comparison A* Wolters Kluwer Company, page I – XXVI.
12. Yu D. T., J. F. Peterson, D. L. Seger, W. C. Gerth, D. W. Bates. 2005. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (14) ; 755 –767.