

ANALISIS INTERAKSI OBAT POTENSIAL PADA PERESEPAN PASIEN KARDIOVASKULER DI POLIKLINIK PENYAKIT DALAM RSUD MAJALENGKA

ANALYSIS OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN CARDIOVASCULAR PATIENT PRESCRIPTION IN POLYCLINIC OF DISEASE IN MAJALENGKA HOSPITAL

**Melyandini, Indah Setyaningsih*, Aan Kunaedi, Nok Endang Ayu Prihatini
Sidik Lingga Kusuma, Yadi Supriyadi**

*Program Studi Diploma III Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon
Jl. Cideng Indah No. 3, Kertawinangun, Kedawung, Cirebon, Jawa Barat 45153*

**Email Corresponding : indahsetyaningsih66@gmail.com*

Submitted: 18 June 2022

Revised: 28 June 2022

Accepted: 27 July 2022

ABSTRAK

Penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskuler) menjadi salah satu masalah kesehatan utama di negara maju maupun berkembang. Data WHO tahun 2016 menunjukkan bahwa 73 % kematian di dunia disebabkan oleh penyakit tidak menular dan 35 % nya disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah. Tidak dapat disangkal bahwa sering kali didapatkan orang yang mengkonsumsi obat lebih dari lima (polifarmasi) baik untuk satu jenis penyakit maupun untuk mengobati beberapa penyakit yang dideritanya, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah kejadian interaksi obat dan untuk mengetahui gambaran interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya pada peresepan pasien kardiovaskuler di poliklinik penyakit dalam RSUD Majalengka. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain penelitian non eksperimental secara deskriptif analitik dan pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan melihat dan menganalisis resep obat pada pasien kardiovaskuler di poliklinik penyakit dalam periode Januari – Desember 2020. Metode penilaian interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan melalui aplikasi *Medscape*. Diperoleh data bahwa dari 100 lembar resep sebanyak 90 lembar resep (90 %) terdapat kejadian interaksi obat, dan 90 lembar resep terdapat 221 kejadian interaksi obat.

Kata kunci : Kardiovaskuler, Obat Kardiovaskuler, Polifarmasi, Interaksi Obat.

ABSTRACT

Heart and blood vessel disease (cardiovascular) is the one of the main health problems in both developed and developing countries. WHO data in 2016 shows that 73% of deaths in the world are caused by non-communicable diseases and 35% of them are caused by heart and blood vessel disease. It is undeniable that people often take more than five drugs (polypharmacy) either for one type of disease or to treat several disease, the greater the possibility of drug interactions. The purpose of this study was to determine the number of drug interactions and to determine the description of drug interactions based on severity of cardiovascular patient prescribing at the internal medicine polyclinic of Majalengka General Hospital. This research was conducted using a non-experimental research design with analytical descriptive and data collection was carried out retrospectively by looking at and analyzing drug prescriptions for cardiovascular patients at the disease polyclinic in the period January-December 2020. The method of assessing drugs interactions based on severity was through the Medscape application. Data obtained that from 100 prescriptions sheets (90%) had drug interactions, and 90 prescriptions sheets contained 221 drug interactions.

Keywords: cardiovascular, cardiovascular drugs, Polypharmacy, Drug Interaction.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskuler) menjadi salah satu masalah kesehatan utama di negara maju maupun berkembang. WHO (2016) mengungkapkan bahwa 73% kematian di dunia disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (PTM). Dari seluruh kematian akibat Penyakit Tidak Menular (PTM) tersebut, 35% nya disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah.

Data Risesdas tahun 2020 menunjukkan prevalensi penyakit jantung dengan peringkat prevalensi tertinggi DKI Jakarta (1,9%), Sulawesi Tengah (1,9%), Kalimantan Timur (1,9%), Sulawesi Utara (1,8%), Aceh (1,6%), Sumatera Barat (1,6%), Jawa Tengah (1,6%), dan Jawa Barat (1,6%).

Tidak dapat disangkal bahwa sering kali didapatkan orang yang mengonsumsi obat lebih dari lima (polifarmasi) baik untuk satu jenis penyakit maupun untuk mengobati beberapa penyakit yang dideritanya. Menurut WHO, polifarmasi merupakan salah satu bentuk penggunaan obat irasional, yakni pemberian lebih dari lima macam obat untuk satu pasien dalam satu resep. Beberapa ciri penggunaan obat irasional antara lain, peresepan berlebih (*Overprescribing*), peresepan kurang (*Underprescribing*), peresepan majemuk (*Multiple Prescribing*) dan peresepan salah (*Incorrect prescribing*). Hal ini sering dialami oleh pasien-pasien dengan penyakit kronis misalnya pasien dengan penyakit darah tinggi disertai CHF (*Congestive Heart Failure*), dengan gejala udem, dan hiperkolesterolemia dan terduga adanya arterosklerosis (Djamaludin, 2017). Menurut Effendy, dkk (2015) resep adalah permintaan tertulis seorang dokter, dokter gigi, atau dokter hewan yang diberi izin berdasarkan peraturan perundang-undangan yang berlaku kepada apoteker pengelola apotek untuk menyediakan dan menyerahkan obat-obatan bagi pasien.

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang dapat mempengaruhi outcome klinis pasien, dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan terjadinya praktik polifarmasi, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar (Sari et al., 2012). Interaksi obat pada pasien gagal jantung memiliki potensi yang cukup besar, dilihat dari penderita yang sering sekali diresepkan lebih dari dua obat. Peresepan kombinasi obat ini dikarenakan pada pasien gagal jantung biasanya juga ditemukan kerusakan pada organ lain, sehingga kombinasi obat diperlukan dalam terapinya (Rich, 2012).

Berdasarkan penelitian dari Alam & Hadibroto (2008), komplikasi yang banyak sekali terjadi pada penderita gagal jantung adalah hipertensi dengan jumlah penderita yang tercatat sebanyak 4000 sampai 5000 pasien. Dengan terjadinya peningkatan tekanan darah mengakibatkan memperberat kerja ginjal sehingga ginjal yang memang tidak dapat bekerja secara optimal akan mengalami penurunan kinerja fungsinya. Karena adanya komplikasi ini, menurut Stockley (2005) mengharuskan terapi pengobatan yang intensif. Pengobatan dilakukan dengan memberikan berbagai kombinasi obat (polifarmasi) yang dimana dapat meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Stockley (2005) diketahui efek samping pada penggunaan 6 sampai 10 macam obat mengakibatkan peningkatan potensi terjadinya efek samping obat sebanyak 7%. Dan persentasi efek samping dapat lebih besar pada pasien yang diresepkan dengan 16 sampai 20 macam obat, yaitu sebesar 40%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi obat golongan diuretik, golongan nitrat, aspirin, clopidogrel dan ACE-Inhibitor menjadi obat yang paling banyak diberikan pada pasien Fadi'ah (2017). Pasien menerima 3 hingga 8 meliputi obat oral (15,28%). Pasien dominan (31,95%) mengonsumsi 5-6 obat. Potensi interaksi obat ditemukan pada 79,17% pasien dengan total 136 kasus yang terbagi menjadi 32 pasangan interaksi obat. Potensi interaksi obat paling banyak ditemukan adalah furosemide dan aspirin dengan efek

penurunan vasodilator. Efek-efek interaksi obat yang berbahaya bagi pasien gagal jantung yakni hiperkalemia oleh spironolakton dan lisinopril, peningkatan resiko bleeding oleh obat-obat hemodinamik dan peningkatan toksisitas digoksin oleh obat digoksin dan simvastatin.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, interaksi obat sangatlah berdampak pada kondisi pasien dan sering terjadi di lapangan. Penelitian tentang interaksi obat potensial pada peresepan pasien kardiovaskular sendiri masih belum banyak dilakukan di wilayah Majalengka. Oleh karena itu, penulis terdorong untuk melakukan penelitian identifikasi interaksi obat pada tahap *prescribing* atau peresepan di poliklinik penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Majalengka.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah aplikasi *Medscape*.

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah lembar resep pasien kardiovaskuler di Poliklinik Penyakit Dalam di RSUD Majalengka pada bulan Januari – Desember Tahun 2020.

Jalannya Penelitian

1. Tahap Perencanaan, diawali dengan pengajuan judul, menyusun laporan, dan melakukan izin penelitian.
2. Penentuan jumlah populasi dengan cara melihat kunjungan pasien kardiovaskuler di poliklinik penyakit dalam RSUD Majalengka pada bulan Januari – Desember 2020.
3. Pengambilan sampel dengan rumus slovin.
4. Menilai adanya interaksi obat dan tingkat keparahannya menggunakan aplikasi *Medscape*.
5. Melakukan analisis data yaitu dengan menilai ada atau tidaknya interaksi obat dan tingkat keparahannya berdasarkan aplikasi *Medscape*.
6. Pengolahan dan analisis data.

Analisis Data

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain penelitian non eksperimental secara deskriptif analitik dengan pengambilan data secara retrospektif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Jumlah Kejadian Interaksi Obat

Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan pengambilan data menggunakan lembar resep pasien Kardiovaskuler selama bulan Januari – Desember 2020 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Majalengka. Jumlah populasi resep pasien Kardiovaskuler di Klinik Penyakit Dalam RSUD Majalengka sebanyak 1095 resep dan jumlah sampel yang diambil sebanyak 100 lembar resep yang diperoleh dari perhitungan rumus slovin.

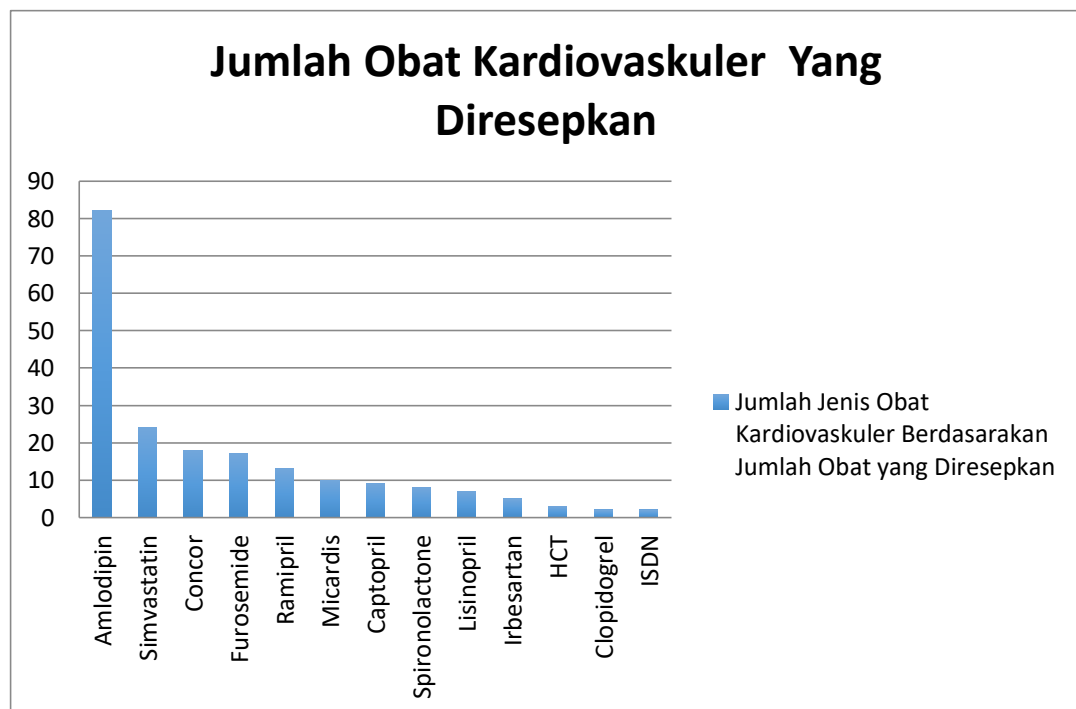
Tabel I. Distribusi Jumlah Resep Berdasarkan Jumlah Item Obat Dalam Resep.

No.	Jumlah R/ dalam 1 Lembar Resep	Jumlah Lembar Resep	%
1.	< 5	28	28
2.	≥ 5	72	72
TOTAL		100	100

Hasil penelitian pada [Tabel](#) dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa jumlah item obat dalam 1 lembar resep ≥ 5 lebih banyak dari pada jumlah item obat < 5 , yaitu untuk resep yang memiliki jumlah obat < 5 sebanyak 28 resep (28%) sedangkan resep obat dengan jumlah item obat ≥ 5 sebanyak 72 resep (72%). Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh [Harianto et al. \(2006\)](#), pemberian obat yang berlebihan biasanya untuk mengurangi keluhan-keluhan lainnya dan meningkatkan potensi kerja obat, namun peluang terjadinya efek samping akan meningkat, interaksi antar obat dalam satu resep semakin besar.

Tabel II. Jenis Obat Kardiovaskuler Berdasarkan Frekuensi Peresepan.

No	Nama Obat Kardiovaskuler	Resep Mengandung Obat Kardiovaskuler	Persentase (%)
1.	Amlodipin	82 Lembar	82
2.	Simvastatin	24 Lembar	24
3.	Concor (Bisoprolol)	18 Lembar	18
4.	Furosemide	17 Lembar	17
5.	Ramipril	13 Lembar	13
6.	Micardis (Telmisartan)	10 Lembar	10
7.	Captopril	9 Lembar	9
8.	Spironolactone	8 Lembar	8
9.	Lisinopril	7 Lembar	7
10.	Irbesartan	5 Lembar	5
11.	Hydrochlorothiazide	3 Lembar	3
12.	Isosorbide Dinitrate	2 Lembar	2
13.	Clopidogrel	2 Lembar	2



Gambar 1. Jumlah Jenis Obat Kardiovaskuler Berdasarkan Jumlah Obat yang Diresepkan

Dari hasil penelitian dapat dilihat pada [Tabel](#) obat-obat kardiovaskuler yang paling sering digunakan dan berpotensi menimbulkan interaksi obat yaitu obat golongan antagonis kalsium seperti Amlodipin, dimana terdapat 82 lembar resep yang mengandung obat ini. Menurut studi yang dilakukan oleh [Setyaningsih et al. \(2019\)](#) amlodipin merupakan obat antihipertensi, obat jantung dan mampu menghambat serangan stroke dan termasuk obat golongan antagonis kalsium. Selain memiliki indikasi yang baik dalam berbagai pengobatan kardiovaskuler, amlodipin merupakan obat yang paling berpotensi terjadinya interaksi. Selain amlodipin obat-obat jantung yang sering digunakan dan memiliki interaksi obat, yaitu obat golongan obat penghambat beta (*beta blockers*) seperti Concor (Bisoprolol) dimana resep yang mengandung Concor sebanyak 18 lembar resep. Obat-obat ini memiliki peran penting dalam mengatur fungsi kardiovaskuler mendorong perkembangan antagonis reseptor angiotensi II nonpeptida untuk penggunaan klinis.

Dapat terjadi interaksi antara concor (bisoprolol) dan amlodipin secara farmakodinamika dengan efek sinergis. Dalam kasus ini, peran concor adalah memberikan efek terhadap penurunan kerja jantung dengan mekanisme memblokir reseptor beta adrenergik. Sedangkan amlodipin bekerja dengan menempati saluran kalsium yang mengakibatkan kontaktilitas miokardium mengalami penurunan. Kombinasi obat keduanya dapat menyebabkan hipotensi dan bradikardia ([Mariam, 2016](#)).

B. Gambaran Jenis dan Jumlah Obat yang Berinteraksi

Tabel III. Distribusi Jumlah Resep Berdasarkan Ada Tidaknya Interaksi Obat

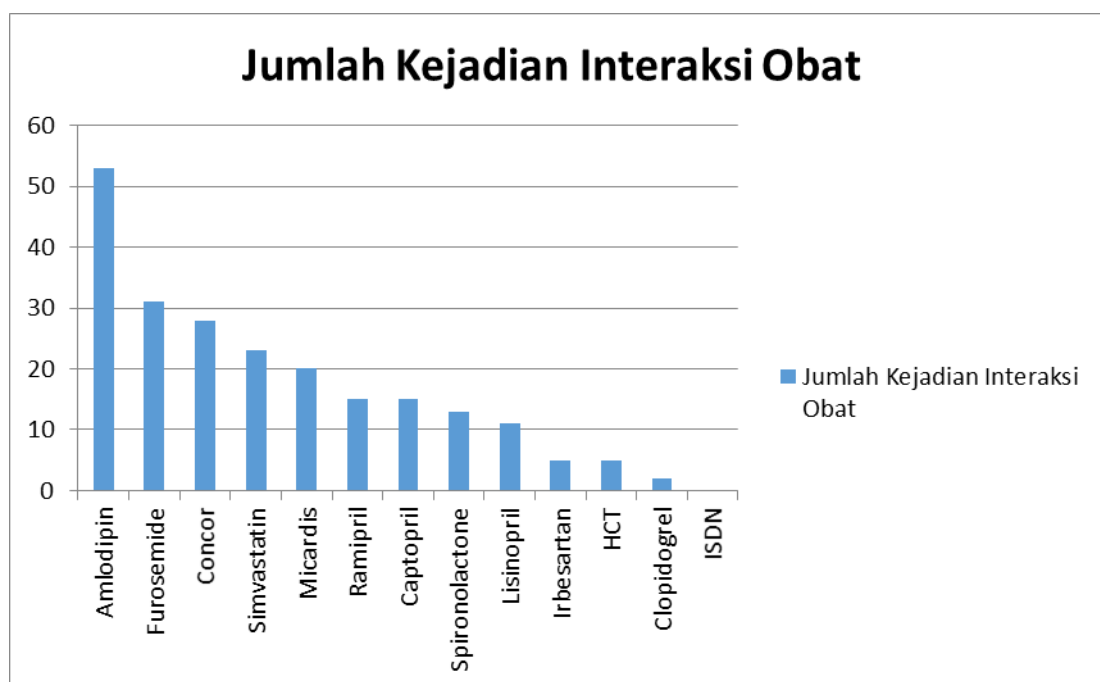
No.	Jumlah Item Obat	Jumlah Lembar Resep dengan Interaksi Obat	Jumlah Lembar Resep Dengan Tidak ada Interaksi Obat	Total
1.	< 5	23	5	28
2.	≥ 5	67	5	72
	TOTAL	90	10	100

Hasil penelitian pada [Tabel](#) menunjukkan bahwa banyaknya jumlah item obat dalam resep dapat mempengaruhi terjadinya interaksi obat, dimana resep yang mengandung lebih dari sama dengan 5 macam obat memiliki potensi interaksi obat lebih banyak seperti yang dijelaskan pada penelitian [Fadi'ah N \(2017\)](#) bahwa pasien jantung diberi terapi obat lebih dari sama dengan 5 obat dimana banyaknya obat yang dikonsumsi dapat meningkatkan peluang terjadinya interaksi obat. Pada penelitian tersebut 100 lembar resep terbagi menjadi dua bagian yang dibagi berdasarkan banyaknya jumlah obat dapat dilihat resep yang mengandung ≥ 5 macam obat terdapat 67 resep terjadi interaksi dan sebanyak 5 resep tidak terjadi interaksi obat sedangkan jumlah obat yang mengandung <5 sebanyak 23 resep terjadi interaksi dan 5 resep tidak terjadi interaksi obat.

Tabel IV. Distribusi Interaksi Obat Kardiovaskuler Dengan Obat Lain Berdasarkan Jumlah Kejadian Interaksi Obat

No.	Nama Obat Kardiovaskuler	Jumlah Kejadian IO	Jumlah Kejadian Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan			
			KI	SERIOUS	MK	MINOR
1.	Amlodipin	53	0	16	37	0
2.	Simvastatin	23	2	19	1	1
3.	Concor (Bisoprolol)	28	0	0	28	0
4.	Furosemide	31	0	0	16	15
5.	Ramipril	15	0	2	13	0

6.	Micardis (Telmisartan)	20	0	3	16	1
7.	Captopril	15	0	6	8	1
8.	Spironolactone	13	0	1	12	0
9.	Lisinopril	11	0	3	8	0
10.	Irbesartan	5	0	0	5	0
11.	Hydrochlorothiazide	5	0	0	1	4
12.	Clopidogrel	2	0	0	2	0
13.	Isosorbide Dinitrate	0	0	0	0	0



Gambar 2. Distribusi Interaksi Obat Kardiovaskuler Dengan Obat Lain Berdasarkan Jumlah Kejadian Interaksi Obat

Tabel menunjukkan obat-obat kardiovaskuler yang memiliki potensi interaksi obat yang paling banyak terjadi yaitu Amlodipin dengan jumlah kejadian obat sebanyak 53 interaksi dimana sebanyak 37 interaksi dengan tingkat keparahan monitor ketat dan sebanyak 16 interaksi dengan tingkat keparahan serius. Selain itu obat kardiovaskuler yang juga banyak menyebabkan potensi interaksi obat yaitu *furosemide* sebanyak 31 kejadian interaksi obat, dimana sebanyak 16 interaksi dengan tingkat keparahan monitor ketat dan sebanyak 15 interaksi dengan tingkat keparahan minor.

Potensi interaksi obat-obat kardiovaskuler tingkat sedang atau signifikan pada penelitian ini yang paling sering terjadi adalah amlodipin dan *furosemide*. Dalam hal ini sejalan dengan penelitian [Mariam \(2016\)](#) dimana *Amlodipine* bekerja dengan cara melemaskan dinding pembuluh darah dengan efek memperlancar aliran darah menuju jantung dan mengurangi tekanan darah, sedangkan *furosemide* bekerja dengan cara menghalangi penyerapan natrium di dalam sel-sel tubulus ginjal dan meningkatkan jumlah urin yang dihasilkan oleh tubuh.

C. Gambaran Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat keparahan akibat interaksi diklasifikasikan menjadi minor (dapat diatasi dengan baik), *moderate* (efek sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ), dan *major* (efek fatal, dapat menyebabkan kematian) (Handayani, 2015).

Pada Tabel menunjukkan jumlah kejadian interaksi obat potensial berdasarkan tingkat keparahannya. Untuk melihat interaksi obat yang ditimbulkan berdasarkan tingkat keparahannya digunakan aplikasi *Medscape*. Menurut *Medscape*, tingkat keparahan akibat interaksi obat diklasifikasikan menjadi empat yaitu minor dimana efek yang ditimbulkan masih dapat diatasi dengan baik, tingkat keparahan selanjutnya yaitu monitor ketat dimana efek yang terjadi memiliki tingkat keparahan sedang tetapi dapat menyebabkan kerusakan pada beberapa organ, kemudian tingkat keparahan serius dimana efek yang ditimbulkan fatal dan perlu penanganan lebih lanjut dan tingkat keparahan yang paling parah yaitu kontra indikasi dimana efek yang terjadi dapat menyebabkan kematian.

Dari Tabel dapat dilihat jumlah kejadian interaksi obat yang terjadi dimana kontra indikasi sebanyak 2 resep (0,91%), tingkat keparahan serius sebanyak 50 resep (22,62%), tingkat keparahan monitor ketat atau signifikan sebanyak 147 resep (66,52%), dan tingkat keparahan minor sebanyak 22 resep (9,95%). Hal ini menunjukkan potensi interaksi yang ditimbulkan masih dinyatakan aman karena tingkat keparahan yang paling banyak yaitu monitor ketat dimana meski efeknya dapat merusak beberapa organ dalam tapi jika pemberiannya dalam pengawasan dan dengan dosis yang sesuai maka tidak akan menimbulkan efek yang berbahaya.

Tabel V. Jumlah Kejadian Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	Jumlah	Persentase (%)
Kontra Indikasi	2	0,91
Serius	50	22,62
Monitor Ketat	147	66,52
Minor	22	9,95

KESIMPULAN

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa, dari 100 lembar resep sebanyak 90 lembar resep (90%) terdapat kejadian interaksi obat, dari 90 lembar resep terdapat 221 kejadian interaksi obat, interaksi obat yang paling banyak terjadi pada lembar resep yang mengandung ≥ 5 macam obat. Gambaran jumlah kejadian potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahannya pada resep pasien kardiovaskuler di klinik penyakit dalam RSUD Majalengka yaitu, kontra indikasi sebanyak 2 (0,91%), serius sebanyak 50 (22,62%), monitor ketat 147 (66,52%), minor sebanyak 22 (9,95%). Gambaran jenis dan jumlah obat kardiovaskuler yang berinteraksi yaitu, golongan obat kardiovaskuler yang paling banyak diresepkan adalah amlodipin yaitu sebanyak 82 lembar, yang paling sedikit yaitu seperti *Hydrochlorothiazide* dimana hanya terdapat 3 resep dan *Isosorbide Dinitrate* hanya terdapat 2 resep, dan dari 221 kejadian potensi interaksi obat, Amlodipin adalah obat yang paling banyak menimbulkan potensi interaksi obat yaitu sebanyak 53 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan terbanyak yaitu monitor ketat sebanyak 37 kejadian, sedangkan Clopidogrel merupakan obat yang memiliki kejadian interaksi obat paling sedikit yaitu hanya 2 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan monitor ketat hanya 2 kejadian, dan obat yang tidak berpotensi menimbulkan interaksi obat yaitu *Isosorbide Dinitrate*.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, S., & Hadibroto, I. (2008). *Gagal Ginjal*. PT. Gramedia Pustaka.
- Djamaludin, M. (2017). *Pengantar Farmakologi*. PT. Raja Grafindo Persada.
- Effendy R.A.R, Kuraesin A, Iskandar I, Nurtendi, P. (2015). *Dasar-Dasar Kefarmasian*. Buku Kedokteran EGC.
- Fadi'ah, N. (2017). *Studi Potensi Interaksi Obat Pada Terapi Pasien Gagal Jantung Di Instalasi Rawat Inap RSUD Jombang Tahun 2016*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Handayani, K. (2015). Analisis Potensi Interaksi Obat Diabetes Melitus Pada Resep Obat Pasien rawat Jalan di RSAL Dr. Mintohardjo. In *Skripsi* (Issue April). UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Harianto, Kurnia, R., & Siregar, S. (2006). Hubungan Antara Kualifikasi Dokter Dengan Kerasionalan Penulisan Resep Obat Oral Kardiovaskuler Pasien Dewasa Ditinjau Dari Sudut Interaksi Obat (Studi Kasus di Apotek “ x ” Jakarta Timur). *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 66–77.
- Mariam, S. (2016). Evaluasi Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung. *Farmamedika*, 1(1).
- Rich, M. W. (2012). Pharmacotherapy Of Heart Failure In The Elderly : Adverse Events. *Heart Fail Rev*, 17(June 2011), 589–595.
- Sari, A., Wahyono, D., & Raharjo, B. (2012). Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Penyakit Dalam Di Rsud Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Dengan Metode Observasional Retrospektif Periode November 2009 - Januari 2010. *Pharmaciana*, 2(2), 195–203.
- Setyaningsih, I., Susilo, R., & Khofifah. (2019). Gambaran Interaksi Obat Potensial Pada Resep Pasien Kardiovaskular Di Klinik Penyakit Dalam Rsud Gunung Jati Cirebon Description. *Medimuh*, 1(2), 163–170.
- Stockley, I. H. (2005). *Drug Interactions, Electronic Version*. Pharmaceutical Press.
- WHO. (2016). *International Clasification Of Disease (ICD-10)* (10th ed.).