

## IDENTIFIKASI POTENSI INTERAKSI ANTAR OBAT PADA RESEP SPESIALIS PENYAKIT DALAM DI SALAH SATU APOTEK DI KOTA BANDUNG

Fathya Ulfa, Eky Septian Pradana, Keri Lestari

Program Studi Profesi Apoteker Universitas Padjadjaran

fathyaulfa001@gmail.com

Diserahkan 18/02/2021, diterima 08/03/2021

### ABSTRAK

Permasalahan terkait pengobatan (DRP) merupakan suatu kondisi dalam penatalaksanaan terapi pasien yang dapat menyebabkan, atau memiliki potensi yang menyebabkan tidak tercapainya hasil terapi yang optimal. Salah satu permasalahan terkait obat yaitu interaksi obat. Adanya interaksi obat dengan obat lainnya dapat menyebabkan tidak tercapainya efek terapi atau dapat menimbulkan efek samping. Walaupun efek samping dapat terjadi karena faktor individu, penyakit, atau obat. Oleh karena itu dilakukan identifikasi untuk melihat gambaran potensi interaksi obat pada resep spesialis penyakit dalam di salah satu apotek di Kota Bandung. Resep dari dokter spesialis penyakit dalam diambil dari salah satu apotek di kota Bandung pada bulan Mei-Agustus 2020. Setiap resep dilakukan analisis terkait interaksi obat dengan menggunakan piranti lunak *Interactions Checker* pada *drugs.com* yang dapat diakses secara daring yang kemudian diklasifikasikan menjadi 3 kategori yaitu *major*, *moderate*, dan *minor*. Hasil yang didapatkan yaitu dari 974 resep terdapat 31,83 % potensi interaksi dengan 123 interaksi *major*, 168 interaksi *moderate* dan 19 interaksi *minor*. Obat yang paling banyak ditemukan memiliki interaksi yaitu rifampisin dan pirazinamid. Kombinasi tersebut dapat meningkatkan risiko hepatotoksik sehingga penggunaannya perlu dilakukan pemantauan terhadap fungsi hati.

**Kata Kunci** :apotek, interaksi obat, penyakit dalam, resep

### ABSTRACT

*Drug related problem is a condition in patients therapy management which can cause or have potential in not achieving optimal therapeutic results. One of the problem related to medication is drug interactions. The interactions between drugs can cause not achieving therapeutic effect or can cause side effect. Eventhough, the side effect may happened because of individual factor, disease, or medicine. Therefore, identification is conducted to see the potential picture of drug interactions on the preceptions of internist at a pharmacy in Bandung. The preception from internist was taken from a pharmacy in Bandung around May-August 2020. Analysis of drug interactions was carried out in each perception with using Interactions Checker software at drugs.com which can be accessed online and then classified into 3 categories of major, moderate and minor. The results obtained is; from 974 preceptions there are 31,83% potential interactions with 128 major interactions, 168 moderate interactions and 19 minor interactions. The drugs that are most commonly found to have interactions are rifampin and pyrazinamide. This interaction can increase hypatotoxicity risk so that its use needs to be monitoring the liver function.*

*Keywords: pharmacy, drug interactions, internal desease, preception*

### PENDAHULUAN

Pelayanan pemberian obat kepada pasien merupakan salah satu hal yang penting dalam rantai pengobatan di fasilitas kesehatan. Dalam peresepan obat yang diberikan oleh dokter, masih ditemukan resep obat yang kurang optimal dan rasional. Ketidakrasionalan

resep obat dapat menimbulkan dampak negatif bagi pasien. DRPs merupakan suatu keadaan dalam penatalaksanaan terapi pasien yang dapat menyebabkan, atau memiliki potensi yang menyebabkan tidak tercapainya hasil terapi yang optimal (Astuti et al, 2017). Salah

satu DRP atau masalah ketidakrasionalan obat yaitu interaksi obat.

Interaksi obat merupakan salah satu aspek yang memengaruhi reaksi tubuh terhadap pengobatan. Interaksi obat ialah terbentuknya modifikasi efek obat yang diakibatkan terdapat obat lain yang diberikan sebelum ataupun secara bersamaan sehingga dapat mengubah efek dari satu obat atau lebih. Selain efek obat, adanya interaksi obat dapat mengubah toksisitas dari obat tersebut (Stockley, 2010). Adanya interaksi obat dengan obat lainnya dapat menyebabkan tidak tercapainya efek terapi atau dapat menimbulkan efek samping (Baneyx et al, 2012). Efek samping sendiri dapat terjadi akibat dari beberapa faktor risiko seperti faktor individu, faktor terkait penyakit, faktor terkait obat, dan faktor sosial (Abubakar et al, 2014).

Potensi interaksi dari obat seharusnya dapat diatur dan diminimalkan agar tercapai pengobatan yang efektif dan aman bagi pasien. Di Indonesia bahkan di seluruh dunia kejadian interaksi antar obat sering terjadi, tetapi informasi pasti mengenai kejadian tersebut kurang (Barliana et al, 2013). Meningkatnya interaksi obat dapat disebabkan karena semakin banyak atau semakin sering obat yang digunakan (Hendera, 2018). Jumlah obat yang banyak atau yang disebut dengan polifarmasi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko interaksi obat-obat serta obat-makanan. Polifarmasi secara signifikan bisa meningkatkan risiko interaksi obat dengan obat. Polifarmasi merupakan penggunaan obat dalam jumlah yang banyak dan tidak sesuai dengan kondisi kesehatan pasien. Risiko ini secara eksponensial lebih tinggi pada pasien

dengan morbiditas primer yang melibatkan metabolisme organ seperti pasien sirosis dan mereka dengan penyakit ginjal kronis (Elzouki et al, 2020).

Penyakit kronik pada penderita geriatrik menimbulkan meningkatnya jumlah dari obat yang diberikan. Layanan kesehatan tergantung pada farmakoterapi untuk meringankan indikasi, meningkatkan kualitas hidup pasien serta status fungsional, mengobati ataupun pengelolaan penyakit untuk dapat memperpanjang kelangsungan hidup pasien (Salih et al, 2013). Salah satu tantangan terbesar yang dihadapi sistem kesehatan secara global saat ini adalah meningkatnya jumlah pasien dengan penyakit kronis, yang berhubungan dengan penyakit dalam. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran potensi adanya interaksi obat pada resep spesialis penyakit dalam di salah satu apotek di Kota Bandung.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi retrospektif. Data diambil dari resep dokter spesialis dalam pada bulan Mei - Agustus 2020 di salah satu apotek di Bandung. Menganalisis data, membahas, dan menyimpulkan hasil dari data tersebut. Interaksi obat pada masing-masing resep dianalisis menggunakan piranti lunak *Interactions Checker* tersedia secara daring yang dapat diakses pada [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html). Setiap resep dihitung jumlah interaksi obat di dalamnya. Dalam satu resep jika terdapat lebih satu jenis interaksi maka masing-masing interaksi yang timbul akan dihitung sendiri dan data kemudian dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan terjadinya interaksi yaitu

interaksi *major*, *moderate*, dan *minor*. *Major* berarti secara klinis sangat signifikan sehingga sebaiknya menghindari kombinasi, dan risiko dari interaksi melebihi manfaatnya. *Moderate* berarti secara klinis cukup signifikan, sebaiknya menghindari kombinasi, dan hanya menggunakannya dalam keadaan khusus. *Minor* berarti secara klinis minimal signifikan sebaiknya minimalkan risiko. Selain itu menilai risiko dan mempertimbangkan obat lain sebagai alternatif, serta mengambil tindakan untuk menghindari risiko.

## HASIL

Hasil yang didapatkan dari pengambilan informasi resep di salah satu Apotek di Kota Bandung pada bulan Mei-Agustus 2020 menunjukkan terdapat sebanyak 974 resep yang diberikan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Hasil analisis menampilkan adanya 123 resep (12,63%) memiliki interaksi obat dengan obat jenis *major*, 168 resep (17,25%) memiliki interaksi obat dengan obat jenis *moderate*, serta 19 resep (1,95%) memiliki interaksi obat dengan obat jenis *minor*. Beberapa potensi interaksi obat yang terdapat pada resep ditunjukkan pada Tabel 1:

**Tabel 1.** Daftar Obat yang berpotensi mengalami Interaksi Antar Obat

Interaksi antar obat	Mekanisme
	Major
Rifampisin-isoniazid	Adanya risiko hepatotoksik. Rifampisin dapat mengubah metabolisme isoniazid dan meningkatkan jumlah metabolit toksik.
Rifampisin-Pyrazinamid	Risiko hepatotoksitas
Captopril-Spironolakton	penggunaan ACEi dan diuretik hemat kalium dapat meningkatkan risiko hiperkalemia
Spironolakton-Telmisartan	Penggunaan keduanya bersamaan dapat meningkatkan risiko hiperkalemia. Penghambatan angiotensin II menyebabkan penurunan sekresi aldosteron sehingga dapat meningkatkan serum kalium
	Moderat
Glyburid-Linagliptin	Pemberian bersama inhibitor dipeptidyl peptidase-4 dengan secretagogue insulin (Sulfonylurea, meglitinide) atau insulin dapat mempotensiasi risiko hipoglikemia.
Bisoprolol-Gilmepirid	Betabloker dapat menginhibisi respon fisiologi hipoglikemia. Betabloker dapat menurunkan sekresi insulin yang diinduksi glukosa
Levothyroxine-Pantoprazol	PPI (Proton Pump Inhibitor) dapat menurunkan bioavailabilitas levothyroxine. Hipoklorida yang diinduksi PPI menyebabkan berkurangnya penyerapan levothyroxine
Etambutol-Isoniazid	Dapat meningkatkan risiko neuropati. Risiko neuropati perifer dapat bertambah sepanjang pemakaian 2 agen ataupun lebih secara bersamaan
Furosemid-Digoxin	Efek hipokalemia dan hipomagnemesia yang diinduksi diuretik dapat memengaruhi pasien dengan digitalis mengalami aritmia
Propranolol-Chlordiazepoxide	Banyak psikoterapi dan agen aktif SSP menunjukkan efek hipotensi. Pemberian bersamaan dengan antihipertensi dapat

Interaksi antar obat	Mekanisme
Clopidogrel-Pantoprazol	menyebabkan efek tambahan pada tekanan darah dan ortostasis pantoprazole telah terbukti menghambat CYP450 2C19 secara in vitro, interaksi secara teori memungkinkan untuk menurunkan pembentukan metabolit aktif dari clopidogrel dan mengurangi kemanjuran terapeutik. PPI sebagai kelas dapat mengurangi efek kardioprotektif dari clopidogrel.
Linagliptin-Glimepirid	Pemberian bersama inhibitor dipeptidyl peptidase-4 dengan insulin secretagogue (misalnya sulfonylurea, meglitinide) atau insulin dapat meningkatkan risiko hipoglikemia.
Ondansetron-Magnesium hidroksida	Pemakaian pompa proton inhibitor (PPI) secara kronis dapat menimbulkan hipomagnesemia, serta risikonya dapat bertambah sepanjang pemakaian bersamaan dengan diuretik ataupun agen lain yang dapat menimbulkan kehilangan magnesium.
Propranolol-Amlodipin	Penurunan denyut jantung, konduksi jantung, dan kontraktilitas jantung yang dapat terjadi karena penggunaan secara bersamaan <i>calcium channel blocker</i> dan beta blocker
Irbesartan-Pregabalin	Pregabalin telah dikaitkan dengan perkembangan angioedema, dan pemberian bersama obat lain yang juga diketahui menyebabkan angioedema (misalnya, ACE inhibitor, antagonis reseptor angiotensin II, penghambat renin)
Irbesartan-Celecoxib	Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dapat menyebabkan berkurangnya efek antihipertensi dari antagonis reseptor angiotensin II. Mekanisme yang diusulkan yaitu penghambatan sintesis prostaglandin ginjal yang diinduksi oleh NSAID, yang menghasilkan aktivitas pressor tanpa lawan yang menghasilkan hipertensi. Tidak hanya itu, NSAID bisa menimbulkan retensi cairan dan dapat mempengaruhi tekanan darah.
Propranolol-Clidinium	Agen antikolinergik sering menyebabkan kantuk dan efek depresan sistem saraf pusat lainnya yang mungkin aditif dengan efek yang diinduksi oleh beta blocker. Selain itu, agen ini dapat meningkatkan detak jantung dan secara teoritis dapat melawan efek bradikardik beta blocker.
Furosemid-Pantoprazol	penggunaan obat pencahar tertentu secara berlebihan dapat menyebabkan kehilangan elektrolit dan meningkatkan risiko aritmia ventrikel torsade de pointes pada pasien yang diobati dengan obat yang memperpanjang interval QT.
Simvastatin-Pantoprazol	Konsentrasi plasma atorvastatin dan risiko terpaut miopati dapat meningkat. Mekanisme yang diusulkan yaitu penghambatan kompetitif P- glikoprotein usus, menyebabkan sekresi obat ke dalam lumen usus menurun dan ketersediaan biologi obat meningkat.
Hidroklortiazid-Pantoprazol	Pemakaian pompa proton inhibitor (PPI) kronis dapat menimbulkan hipomagnesemia dan risikonya dapat bertambah sepanjang pemakaian bersamaan dengan diuretik ataupun agen lain yang dapat menimbulkan kehilangan magnesium.
Atorvastatin-Pantoprazol	Konsentrasi atorvastatin dapat meningkat dengan penghambatan kompetitif P- glikoprotein usus, menyebabkan sekresi obat ke dalam lumen usus menurun dan ketersediaan biologi obat meningkat. Mekanisme lain yang bisa jadi terjadi yaitu penghambatan kompetitif metabolisme CYP450 3A4
Alprazolam-Furosemid	Agen psikoterapi dan SSP aktif menunjukkan efek hipotensi. Pemberian bersama antihipertensi dapat menyebabkan efek aditif pada tekanan darah
Cefixime-Ethinyl estradiol	efektivitas estradiol melemah karena agen antimikroba

Interaksi antar obat	Mekanisme
Captopril-Furosemid	Diuretik dan inhibitor angiotensin converting enzyme (ACE) yang digunakan bersama dapat menyebabkan hipotensi dan hipovolemia. Beberapa inhibitor ACE dapat melemahkan peningkatan ekskresi natrium urin yang disebabkan oleh beberapa loop diuretik.
Candesartan-Celecoxib	Efek antihipertensi dari antagonis reseptor angiotensin II berkurang karena penggunaan bersama dengan NSAID.
Diclofenac-Celecoxib	Penggunaan penghambat COX-2 secara bersamaan dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya dapat meningkatkan potensi toksisitas gastrointestinal yang serius termasuk peradangan, perdarahan, ulserasi, dan perforasi.
Diazepam-Irbesartan	Agen psikoterapi dan SSP aktif menunjukkan efek hipotensi. Pemberian bersama antihipertensi dapat menyebabkan efek aditif pada tekanan darah
Ramipril-Furosemid	Diuretik dan inhibitor angiotensin converting enzyme (ACE) yang digunakan bersama dapat menyebabkan hipotensi dan hipovolemia. Beberapa inhibitor ACE dapat melemahkan peningkatan ekskresi natrium urin yang disebabkan oleh beberapa loop diuretik.
Spirolakton-Magnesium hidroksida	penggunaan kronis pencahar dapat meningkatkan efek farmakologis diuretik. Obat pencahar dapat menyebabkan kehilangan cairan dan elektrolit yang signifikan
Minor	
Ciprofloxasin-Metronidazol	Dapat menyebabkan aritmia ventrikel dalam hubungannya dengan perpanjangan QT
Aspirin-Bisoprolol	Aspirin dosis tinggi dapat mengurangi efek bisoprolol
Dexamethason-Albuterol	Penggunaan beta-2 adrenergic agonists dan kortikosteroid secara bersamaan dapat menyebabkan efek hipokalemia aditif.
Paracetamol-Ethinyl estradiol	Kontrasepsi oral dapat mengurangi atau menunda efek acetaminophen dengan meningkatkan glukuronidasi.
Propranolol-Aluminium hidroksida	pemberian bersama antasida dapat menurunkan ketersediaan hayati oral dari beta bloker tertentu
Diazepam-Ethinyl estradiol	Kontrasepsi oral dapat memperpanjang waktu paruh benzodiazepin tertentu yang mengalami metabolisme oksidatif hati (seperti diazepam dan chlordiazepoxide).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan analisa potensi interaksi antar obat, potensi interaksi paling banyak ditemukan pada kombinasi obat anti tuberkulosis. Sementara jenis interaksi terbanyak dari ketiga jenis yaitu interaksi *moderate* dengan persentase sebesar 17,25%. Selanjutnya diikuti potensi interaksi *major* sebesar 12,63% dan hanya 1,95% resep yang berpotensi mengalami interaksi minor.

Secara klinis, interaksi *moderat* cukup signifikan. Pada interaksi *moderat* sebaiknya

kombinasi obat yang diminum bersamaan dihindari serta digunakan hanya dalam kondisi tertentu (Hendera, 2018). Secara klinis, interaksi antar obat jenis minor tidak berisiko tinggi tetapi harus senantiasa dilakukan pengawasan pada saat digunakan. Interaksi antar obat jenis *major* memiliki risiko yang sangat signifikan secara klinis. Oleh sebab itu, pemakaian obat-obat ini secara bersamaan wajib dihindari. Kemungkinan risiko interaksi lebih besar dibanding khasiat yang diberikan. Pasien yang menerima lebih dari satu obat

yang berpotensi mengalami interaksi obat harus menjadi perhatian tenaga kesehatan terutama bagi dokter ataupun apoteker agar mendapatkan efektivitas pengobatan dan menghindari adanya efek yang tidak diinginkan.

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa adanya potensi interaksi antar obat sebesar 35 % di salah satu apotek (Hanutapi dan Lestari, 2019). Interaksi obat dapat terjadi karena salah satunya terdapat polifarmasi pada resep yaitu pasien menerima lebih dari 5 jenis obat. Prevalensi polifarmasi bertambah dari tahun ke tahun pada seluruh kelompok umur, terbanyak terjadi pada kelompok umur 10–19 tahun(9,1%), kelompok umur 60–69 tahun(7,2%), dan umur 70–90 tahun(8,6%) (Andriane dan Ruslami, 2016).

Berbagai hal dapat menyebabkan polifarmasi terkait pasien maupun sarana kesehatan. Kondisi pasien misalnya penambahan usia, pendidikan, status kesehatan yang buruk, dan komorbiditas. Semakin tua seorang pasien akan semakin besar kemungkinan menderita penyakit kronik dan degeneratif yang umumnya tidak berdiri sendiri (komorbiditas) sehingga kemungkinan terjadi polifarmasi. Permasalahan interaksi obat terus bertambah pada geriatrik sebab penurunan metabolisme dan *clearance* terkait faktor usia, dan kenaikan kerentanan terhadap interaksi obat karena komorbiditas yang mendasari. Terdapat ribuan potensi kejadian interaksi obat yang bisa terjadi pada penderita geriatrik (Wallace dan Paauw, 2015). Berdasarkan data yang didapatkan pada salah satu apotek interaksi obat yang banyak terjadi

ialah pada kombinasi obat anti tuberkulosis yang termasuk interaksi obat jenis *major*.

Risiko hepatotoksisitas lebih besar jika rifampisin (RIF) dan isoniazid (INH) diberikan secara bersamaan. Rifampisin dapat mengubah metabolisme isoniazid dan meningkatkan jumlah metabolit toksik (drugs.com, 2020). NAT2 adalah enzim utama yang berkontribusi pada metabolisme INH. Defisiensi NAT2 meningkatkan risiko cedera hati akibat INH. Namun, mekanisme rinci, defisiensi NAT2 menyebabkan hepatotoksisitas INH, masih belum diketahui (Wang et al, 2016). Ada 20 atau lebih jenis variasi sitokrom P450 (CYP) yang ditemukan dalam sistem CYP hati. Enzim ini bertanggung jawab untuk memediasi reaksi metabolit di fase I dan metabolit ini lebih banyak di zona entrilobular daripada di zona periportal. Beberapa obat dapat mengubah potensi *drug-induced liver injury* dari obat lain melalui mekanisme induksi enzim, yang dalam beberapa kasus menyebabkan reaksi metabolit yaitu rifampisin dan isoniazid (Soedarsono dan Riadi, 2020).

RIF dan INH dibutuhkan oleh pasien tuberkulosis dengan pertimbangan kemanfaatannya yang lebih tinggi ketika keduanya dikombinasikan. Walaupun RIF dapat meningkatkan hepatotoksisitas dari INH, kombinasi keduanya tidak menyebabkan hepatotoksisitas pada sebagian besar pasien. Namun, diperlukan pemantauan secara ketat salah satunya tes fungsi hati ketika terjadi perubahan fungsi hati terutama untuk penderita dengan gangguan fungsi hati dan gangguan asetilator lambat INH dan pertimbangkan penghentian salah satu ataupun kedua obat

ketika terjadi interaksi antara RIF dan INH (Veryanti et al, 2019).

Interaksi *major* lainnya yaitu rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA) untuk pengobatan infeksi tuberkulosis laten telah dikaitkan dengan cedera hati. Kedua obat tersebut bersifat hepatotoksik (drugs.com, 2020). PZA adalah obat antituberculosis sintesis yang merupakan analog pirazin dari nikotinamin yang digunakan sebagai terapi tambahan bersama dengan INH dan RIF. Efek samping umum dari PZA termasuk kelelahan, gangguan gastrointestinal, anoreksia, dan ruam kulit. Meskipun PZA terkenal menyebabkan hepatotoksitas dan hiperurisemia, mekanisme yang mendasari tidak dipahami dengan jelas karena hanya diberikan bersama dengan OAT lainnya. Ini dimetabolisme di hati dan metabolit utamanya adalah asam pirazinoat. Hepatotoksitas PZA adalah akibat dari efek toksik langsung yang disebabkan oleh metabolitnya (Baskaran dan Sabina, 2017).

Potensi interaksi *moderate* termasuk kategori interaksi yang paling banyak terjadi. Potensi interaksi obat dapat diminimalkan atau diatasi dengan beberapa cara antara lain menghindari kombinasi obat yang memiliki risiko tinggi dan melakukan penyesuaian dosis. Saat pemberian dapat dilakukan penjadwalan sekitar 2 jam saat sebelum atau 4 jam sesudah obat penyebab interaksi jika berinteraksi pada fase absorpsi, melaksanakan pengawasan interaksi obat dan memberikan informasi kepada pasien terkait efek yang merugikan dari interaksi obat (Ansari, 2010).

#### **KETERBATASAN PENELITIAN**

Keterbatasan penelitian ini yaitu bersifat retrospektif yang melihat data melalui

resep pasien di apotek sehingga tidak dapat memantau kondisi pasien secara langsung. Hasil penelitian ini belum dapat buat interpretasi umum karena hanya dilakukan di satu apotek.

#### **KESIMPULAN**

Dari resep yang diambil ditemukan resep yang memiliki interaksi antar obat dengan persentase sebesar 31,83 %. Dari 974 resep tersebut interaksi tertinggi yaitu interaksi *moderate* sebanyak 168 resep (17,25%) dilanjutkan dengan interaksi *major* sebanyak 123 resep (12,63%) dan interaksi minor pada 19 resep (1,95%). Obat yang paling banyak ditemukan memiliki interaksi yaitu rifampisin dan pirazinamid yang dapat meningkatkan risiko hepatotoksik.

#### **KONFLIK KEPENTINGAN**

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, penulis, dan atau publikasi artikel ini.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Abubakar AR, Simbak N Bin, Haque M. Adverse drug reactions: Predisposing factors, modern classifications and causality assessment. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2014; 7(9):1092.
- Andriane Y, HS S, Ruslami. Determinan Peresepan Polifarmasi pada Resep Rawat Jalan di Rumah Sakit Rujukan Determinants for Polypharmacy Prescribing of the Prescription in the Outpatient Clinics of Referral Hospital. *Glob Med Heal Commun*. 2016; 4(1): 66-74

- Ansari J. Drug interaction and pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*. 2010; 2(3): 326-333.
- Astiti PMA, Mukaddas A, Illah SA. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Pediatri Pneumonia Komunitas di Instalasi Rawat Inap RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2017; 3(1):57–63.
- Baneyx G, Fukushima Y, Parrott N. Use of physiologically based pharmacokinetic modeling for assessment of drug-drug interactions. *Future Med Chem*. 2012;4(5):681–93.
- Barliana MI, Sari DR, Faturrahman M. Analisis Potensi Interaksi Obat dan Manifestasi Klinik Resep Anak di Apotek Bandung. *J Farm Klin Indones*. 2013;2(3):121–6.
- Baskaran UL, Sabina EP. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review. *J Integr Med [Internet]*. 2017;15(1):27–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964\(17\)60319-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2095-4964(17)60319-4)
- Drug Interactions Checker [Internet]. [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html). 2020. Available from: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
- Elzouki AN, Zahid M, Akbar RA, Alfitori GB, Cherichi Purayil S, Imanullah R, et al. Polypharmacy and drug interactions amongst cirrhotic patients discharged from a tertiary center: Results from a national quality improvement audit. *Arab J Gastroenterol [Internet]*. 2020;2020:9–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.09.008>
- Ernst E. *Stockley's Drug Interactions*. Focus Altern Complement Ther. 2010.
- Hanutapi, BH, Lestari K. Identifikasi Interaksi Antar Obat Pada Resep di Apotek Kimia Farma 58 Kota Bandung. *Farmaka*. 2019; 17(2): 57-64.
- Hendera, Rahayu S. Interaksi Antar Obat Pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X Dengan Menggunakan Aplikasi Medscape. *J Curr Pharm Sci*. 2018; 1(2): 75-80.
- Salih S, Durihim H, Almodaimagh H, Yousuf M, Tamim H. Prevalence and associated factors of polypharmacy among adult Saudi medical outpatients at a tertiary care center. *J Fam Community Med*. 2013; 20(3): 162-167.
- Soedarsono S, Riadi ARW. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *J Respirasi*. 2020; 6(2):49.
- Veryanti PR, Dewi NPK, Pertiwi D. Potensi Interaksi Obat Anti Tuberkulosis di Instalasi Rawat Inap RSUD X Jakarta Periode 2016. *Saintech farma J Ilmu Kefarmasian*. 2019;12(1):23–31.
- Wallace J, Paauw DS. Appropriate Prescribing and Important Drug Interactions in Older Adults. *Medical Clinics of North America*. 2015.
- Wang P, Pradhan K, Zhong X bo, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B [Internet]*. 2016;6(5):384–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>