



Potensi Interaksi Obat Tersering pada Pasien Sakit Kritis

Mario Abet Nego,* Anggi Gayatri**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia*

***Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia*

Abstrak

Pasien sakit kritis berpotensi mengalami interaksi obat karena mendapatkan polifarmasi disertai dengan kondisi klinis yang kompleks dan dinamis. Interaksi obat dapat menurunkan efektivitas obat, meningkatkan respon terapi, atau malah menimbulkan efek toksik. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan efek interaksi obat, antara lain usia lanjut, obesitas, hipoproteinemia, polimorfisme, sepsis, serta insufisiensi ginjal dan hati. Oleh sebab itu, pemantauan potensi interaksi obat menjadi penting karena mampu memilah perubahan keadaan pasien apakah diakibatkan oleh interaksi obat atau proses penyakit. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas mengenai potensi interaksi obat dan pemantauan efek interaksi pada pasien sakit kritis.

Kata kunci: *Potensi interaksi obat, Pasien sakit kritis, Polifarmasi*

Potential Drug Interactions in Critically Ill Patients

Mario Abet Nego,* Anggi Gayatri**

*Postgraduate student of Clinical Pharmacology,
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia,
**Department of Pharmacology and Therapeutic,
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

Abstract

Patients in critical condition are potentially prone to experiencing drug interactions due to receiving polypharmacy accompanied by complex and dynamic clinical conditions. Drug interactions can decrease drug effectiveness, increase therapeutic responses, or even lead to toxic effects. Factors that can enhance the effects of drug interactions include advanced age, obesity, hypoalbuminemia, polymorphism, sepsis, kidney and liver insufficiency. Therefore, monitoring the potential for drug interactions becomes crucial as it can distinguish whether changes in a patient's condition are caused by drug interactions or the disease process itself. This literature review aims to discuss the potential for drug interactions and the monitoring of interaction effects in critically ill patients.

Keywords: Potential drug interactions, Critically ill patients, Polypharmacy

Pendahuluan

Interaksi obat merupakan salah satu penyebab kegagalan tercapainya target respon terapi pada terapi farmakologik. Interaksi obat kerap dijumpai pada pasien sakit kritis karena kondisi yang kompleks dan dinamis, serta adanya polifarmasi pada populasi tersebut.^{1,2} Studi meta-analisis oleh Fitzmaurice, et al^{3,4} menemukan bahwa 58% pasien dewasa di unit perawatan intensif (*intensive care unit/ICU*) memiliki minimal satu potensi interaksi obat. Pada tahun yang sama, studi oleh Shalouf, et al⁵ menemukan lebih dari 94% pasien di ICU bedah berpotensi mengalami interaksi obat dengan 78,3% di antaranya merupakan potensi interaksi obat minor, 69,2% potensi interaksi obat yang membutuhkan pengawasan ketat, 30% potensi interaksi obat serius, bahkan 1,7% kontraindikasi pemberian obat.⁵ Uijtendaal EV, et al⁶ mengemukakan bahwa risiko potensi interaksi obat di ICU dua kali lebih besar dibandingkan dengan pasien di ruang rawat inap biasa.

Meski interaksi obat tidak selalu bersifat merugikan, penggunaan obat secara bersamaan sejatinya perlu mendapatkan pemantauan risiko efek yang tidak diinginkan.³

Pemantauan potensi interaksi obat bermanfaat dalam meningkatkan keberhasilan terapi dan mencegah efek samping obat, serta menjadi panduan dalam memilah apakah perubahan kondisi pasien terjadi akibat proses penyakit atau interaksi obat. Tinjauan pustaka ini memberikan ulasan mengenai potensi interaksi obat pada pasien sakit kritis beserta cara pemantauannya.

Potensi Interaksi Obat

Potensi interaksi obat merupakan risiko efek yang terjadi akibat peresepan minimal dua obat yang diketahui memiliki interaksi satu dengan yang lainnya. Interaksi obat dapat bermakna secara klinis maupun tidak. Efek interaksi obat dapat sangat beragam, mulai dari mengurangi efektivitas obat, meningkatkan respon obat, hingga menimbulkan efek toksik. Terdapat tiga mekanisme interaksi obat, yaitu interaksi farmasetik, interaksi farmakokinetik, dan interaksi farmakodinamik. Interaksi farmasetik, atau dikenal sebagai interaksi inkompatibilitas, merupakan interaksi obat yang terjadi secara langsung di luar tubuh. Interaksi tersebut dapat berupa fisik atau kimiawi, seperti terbentuknya endapan atau

perubahan warna saat pencampuran obat. Sementara itu, interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi karena pemberian obat yang satu dapat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lainnya. Interaksi tersebut akan mempengaruhi kadar obat lainnya dalam darah. Terakhir, interaksi farmakodinamik merupakan interaksi obat yang terjadi pada reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologik yang sama. Interaksi farmakodinamik tersebut dapat mengakibatkan efek aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa diikuti oleh perubahan kadar obat dalam darah.^{7,8} Hingga saat ini, beberapa studi telah dilakukan untuk menilai potensi interaksi obat pada pasien sakit kritis. Hasil penelitian tersebut dapat menjadi panduan dalam terapi farmakologik pasien sakit kritis, terutama dalam mencegah interaksi obat yang berdampak serius.

Potensi Interaksi Antiplatelet dengan Antikoagulan

Gupta, et al¹ menemukan sebesar 16,59% potensi interaksi antara antiplatelet dengan antikoagulan pada pasien sakit kritis di rumah sakit tersier di India. Pemberian antiplatelet dan antikoagulan secara bersamaan akan meningkatkan risiko perdarahan. Pemberian kedua obat tersebut secara bersamaan akan menyebabkan efek aditif pada hambatan proses hemostasis, yaitu agregasi trombosit dan koagulasi.⁹ Asam asetilsalisilat, clopidogrel, atau ticagrelor merupakan antiplatelet yang sering digunakan pada pasien sakit kritis dengan sindrom koroner akut. Asam asetilsalisilat bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase, sedangkan clopidogrel dan ticagrelor bekerja dengan menghambat reseptor P2Y₁₂. *Unfractionated heparin* (UFH) dan enoxaparin (*low molecular weight heparin*) merupakan antikoagulan yang sering digunakan pada pasien dengan hiperkoagulasi. UFH terutama bekerja dengan menghambat trombin (faktor IIa) dan faktor Xa, sedangkan enoxaparin bekerja dengan menghambat faktor Xa.¹⁰ Pemberian antiplatelet dan antikoagulan secara bersamaan membutuhkan pemantauan efek perdarahan secara ketat.⁹ Penilaian risiko perdarahan pada saat menggunakan antikoagulan dapat menggunakan sistem skor HAS-BLED yang dijelaskan pada Tabel 1.¹¹

Pasien dengan risiko tinggi perdarahan, hipertensi dan nilai INR yang tidak stabil merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Penilaian risiko dan manfaat penggunaan antiplatelet bersama antikoagulan diperlukan untuk mencapai target respon terapi yang

diinginkan dan menghindari efek yang tidak diinginkan. Penggunaan kedua obat tersebut disesuaikan dengan keadaan pasien, yang disertai dengan pemantauan tanda klinis perdarahan dan biomarker risiko perdarahan seperti agregasi trombosit, aPTT, dan/atau INR.¹¹

Tabel 1. Tabel Risiko Perdarahan HAS-BLED¹¹

Faktor Risiko	Nilai
Riwayat perdarahan sebelumnya	1
Umur > 65 tahun	1
Hipertensi	1
Dialisis, transplantasi ginjal, atau kadar kreatinin serum >2,26 mg/dL	1
Sirosis hati, atau kadar bilirubin meningkat 2 kali batas normal disertai dengan kadar transaminase atau alkali fosfatase meningkat 3 kali batas atas normal	1
Riwayat stroke	1
Nilai INR yang tidak stabil	1
Alkohol dan obat-obatan lainnya yang dapat menyebabkan perdarahan (masing-masing 1 poin)	1 atau 2

Interpretasi:

Skor 0 = risiko rendah; Skor 1-2 = risiko sedang;

Skor ≥ 3 = risiko tinggi.

Potensi Interaksi Fentanil dengan Amiodaron

Reis AMM, et al¹² mendapatkan 2,8% potensi interaksi antara fentanil dengan amiodaron pada pasien di ICU rumah sakit pendidikan di Brazil.¹² Fentanil merupakan salah satu modalitas terapi dalam tata laksana nyeri pada pasien sakit kritis yang bekerja sebagai agonis kuat reseptor opiat μ dan κ . Efek kerja fentanil terhadap hambatan nyeri terjadi pada beberapa lokasi. Fentanil menghambat pelepasan substansi P pada neuron sensoris di kornu posterior sehingga terjadi inhibisi terhadap impuls aferen nyeri ke otak. Selain itu, fentanil juga menghambat adenilat-siklase intrasel yang memodulasi pelepasan neurotransmitter nosiseptif, seperti substansi P, GABA, dopamin, asetilkolin, dan norepinefrin sehingga terjadi penghambatan pada jalur nyeri eferen desenden.^{13,14} Sementara itu, amiodaron merupakan obat antiaritmia kelas III yang bekerja dengan menghambat kanal kalium saat fase repolarisasi sel jantung. Amiodaron memperpanjang lama potensial aksi tanpa mengganggu depolarisasi fase 0 atau membran istirahat sehingga mampu memperpanjang periode refrakter efektif.¹⁵

Pemberian kombinasi kedua obat ini berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik. Fentanil merupakan substrat CYP3A4, sedangkan amiodaron merupakan penghambat CYP3A4. Penggunaan kedua obat tersebut dapat meningkatkan kadar fentanil sehingga efek opioid akan meningkat atau memanjang. Salah satu efek peningkatan kadar fentanil yang perlu diwaspadai ialah risiko depresi pernapasan, yang terjadi akibat aksi langsung terhadap reseptor opioid pada pusat pernapasan di batang otak. Oleh karena itu, penggunaan fentanil bersama amiodaron memerlukan pemantauan risiko depresi pernapasan, bradikardi, sedasi, dan hipotensi. Untuk meminimalisir hal tersebut, bila diperlukan, dapat dilakukan penurunan dosis fentanil.⁹

Potensi Interaksi Spironolakton dengan Penghambat *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)

Potensi interaksi antara spironolakton dengan captopril dilaporkan sebesar 2,2% pada pasien di ICU.¹² Spironolakton merupakan obat golongan diuretik hemat kalium yang bekerja sebagai antagonis aldosteron sehingga mampu menghambat reabsorpsi Na^+ dan ekskresi K^+ di hilir tubulus distal dan duktus koligentes.¹⁶ Sementara itu, penghambat ACE, seperti captopril dan lisinopril, bekerja dengan menghambat angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat dan mediator umpan balik negatif renin. Ketika kadar plasma angiotensin II berkurang, maka tekanan darah akan menurun dan plasma renin akan meningkat. Penurunan kadar plasma angiotensin II juga akan mengurangi sekresi aldosteron sehingga terjadi retensi natrium dan air, serta menurunkan ekskresi kalium.¹⁷ Oleh karena itu, penggunaan kedua obat tersebut secara bersamaan akan meningkatkan risiko hiperkalemia.⁹ Pada studi kasus yang melibatkan 44 pasien gagal jantung kongestif, Wrenger E, et al¹⁸ menemukan adanya peningkatan kadar kalium darah pada pemberian spironolakton bersama dengan penghambat ACE.¹⁸ Penggunaan kedua obat ini secara bersamaan sebaiknya dihindari. Sebagai alternatif, dapat dipilih regimen diuretik lainnya, seperti tiazid atau diuretik kuat, atau antihipertensi lainnya. Namun, jika kedua obat tersebut harus digunakan secara bersamaan, maka perlu dilakukan pemantauan kadar kalium serum setiap 5-10 hari. Pemantauan dan evaluasi tersebut dapat menjadi pertimbangan apakah obat perlu dihentikan atau diturunkan dosisnya guna mencegah kondisi hiperkale-

mia yang meningkatkan risiko aritmia.¹⁹

Potensi Interaksi Azitromisin dengan Kuinolon

Sebanyak 10,7% potensi interaksi antara azitromisin dengan kuinolon dilaporkan pada pasien ICU di Belanda.⁶ Azitromisin merupakan antimikroba golongan makrolid yang menghambat sintesis protein dengan mengikat ribosom subunit 50S bakteri sehingga mengganggu pembentukan kompleks inisiasi.²⁰ Sementara itu, antimikroba golongan kuinolon bekerja dengan menghambat replikasi DNA-girase dan topoisomerase IV selama proses pertumbuhan dan reproduksi bakteri.²¹ Pemberian kedua obat tersebut secara bersamaan akan menghambat efluks kalium pada kanal kalium *rapid delayed rectifier potassium current* (IKr) yang berperan penting pada fase repolarisasi potensial aksi jantung. Oleh karena itu, penggunaan kedua obat ini secara bersamaan dapat meningkatkan risiko terjadinya pemanjangan interval QT. Risiko pemanjangan interval QT juga semakin tinggi ketika pasien memiliki faktor risiko, seperti riwayat pemanjangan interval QT sebelumnya atau pada batas ambang atas normal, memiliki atau riwayat keluarga dengan mutasi pemanjangan interval QT atau keluarganya, menerima obat lainnya yang juga dapat memperpanjang interval QT (amiodaron, litium, ondansentron, domperidon, dan haloperidol), mendapatkan obat yang menghambat metabolisme obat yang dapat memperpanjang interval QT, keadaan hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardi berat, gagal jantung, serta penyebab hambatan repolarisasi lainnya. Penggunaan kedua regimen antimikroba tersebut perlu mempertimbangkan beberapa hal yang dapat dilihat pada Tabel 2.²² Skor Tisdale dapat digunakan untuk menilai derajat risiko pemanjangan interval QT akibat potensi interaksi kedua obat ini (lihat Tabel 3).²³

Potensi Interaksi Midazolam dengan Antifungal Golongan Azol

Penggunaan midazolam bersama dengan flukonazol pada pasien ICU dilaporkan menimbulkan potensi interaksi sebesar 4% di Brazil.¹² Midazolam merupakan golongan benzodiazepin yang sering digunakan sebagai hipnotik sedatif pada pasien ICU. Midazolam merupakan agonis reseptor γ -aminobutyric acid (GABA) yang akan meningkatkan afinitas GABA dengan reseptornya sehingga kanal ion klorida akan terbuka dan influks ion

Tabel 2. Pemantauan Penggunaan Kombinasi Antibiotik yang Dapat Memperpanjang Interval QT²²

Jenis pasien dan tindakan pemantauan	
Pasien dengan faktor risiko risiko pemanjangan interval QT:	
<ul style="list-style-type: none"> • Hindari, jika memungkinkan • Pengukuran interval QT dengan EKG, sebelum pemberian • Monitor interval QT setiap hari pada saat Tmaks sampai dengan keadaan kadar mantap obat tercapai • Jika terjadi pemanjangan interval QT >60 ms atau melebihi 500 ms, kurangi atau hentikan antibiotik • Monitor interval QT hingga kembali seperti semula 	
Pasien tanpa faktor risiko pemanjangan interval QT:	
<ul style="list-style-type: none"> • Tidak diperlukan pemantauan EKG 	

Tabel 3. Skor Risiko Tisdale²³

Faktor Risiko	Nilai
Usia ≥ 68 tahun	1
Jenis kelamin perempuan	1
Penggunaan diuretik kuat	1
Kadar kalium serum $\leq 3,5$ mEq/L	2
Interval QTc awal ≥ 450 ms	2
Infark miokardium akut	2
Mendapatkan ≥ 2 obat yang memperpanjang QTc	3
Mendapatkan 1 obat yang memperpanjang QTc	3
Gagal jantung	3
Sepsis	3

Kategori risiko:

Skor <7: rendah; Skor 7-10: sedang;

Skor ≥ 11 : tinggi.

klorida akan meningkat. Mekanisme tersebut akan menyebabkan hiperpolarisasi sel yang berujung pada penurunan eksitasi sel saraf.²⁴ Sementara itu, antifungal golongan azol, seperti flukonazol, ketokonazol, dan voriconazol, bekerja dengan menghambat 14- α -sterol demetilase, enzim yang mengubah lanosterol menjadi ergosterol, suatu molekul sterol yang diperlukan untuk pembentukan dinding sel jamur, sehingga pertumbuhan sel jamur akan berhenti.²⁵ Pemberian kedua obat ini berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik berupa peningkatan kadar plasma midazolam akibat penghambatan enzim CYP3A4 oleh golongan azol sehingga efek sedatif menjadi lebih tinggi dan lebih lama. Pemantauan ketat efek sedatif midazolam diperlukan pada pemberian kedua obat ini.²⁶ Uji klinis silang (*cross over*) yang dilakukan pada 12 subjek sehat menunjukkan *area under curve* (AUC) kadar plasma midazolam meningkat 6 kali, kadar puncak meningkat 2,5 kali, dan waktu paruh meningkat 2 kali ketika diberikan bersama dengan itraconazol.²⁷

Faktor Risiko Kejadian Interaksi Obat

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko interaksi obat, antara lain usia lanjut, obesitas, hipoproteinemia, polifarmasi, polimorfisme, sepsis, serta insufisiensi ginjal dan hati. Pasien usia lanjut sering kali memiliki banyak komorbid sehingga risiko interaksi obat akibat polifarmasi menjadi lebih tinggi. Selain itu, pasien usia lanjut juga mengalami perubahan komposisi tubuh yang mempengaruhi volume distribusi obat dan penurunan bersihan ginjal yang mempengaruhi eliminasi obat.^{28,29} Perubahan komposisi tubuh juga terjadi pada pasien obesitas yang berimbas pada peningkatan volume distribusi obat-obatan yang bersifat lipofilik. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal akan berdampak pada penurunan bersihan obat sehingga akumulasi kadar obat dalam darah turut meningkat. Sementara itu, pasien dengan penurunan fungsi hati berimbas pada penurunan metabolisme obat-obatan sehingga terjadi peningkatan akumulasi kadar obat dalam darah.²⁸

Ringkasan

Pasien sakit kritis memiliki potensi interaksi obat yang lebih besar akibat penggunaan polifarmasi. Interaksi obat dapat berupa interaksi farmasetik, farmakokinetik, maupun farmakodinamik. Adanya interaksi obat dapat berimbas pada penurunan efektivitas obat, peningkatan respon obat, bahkan menimbulkan efek toksik. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat, antara lain usia lanjut, obesitas, hipoproteinemia, polifarmasi, polimorfisme, sepsis, serta penurunan fungsi ginjal dan hati.

Ucapan Terima Kasih

Penulisan tinjauan pustaka ini mendapatkan hibah Publikasi Terindeks Internasional (PUTI) dari Universitas Indonesia

tahun 2020 dengan nomor: NKB-2228/UN2.RST/HKP.05.00/2020.

Daftar Pustaka

1. Gupta M, Chincholkar A, Wagh R, Maheshwari N, Siddiqui W. A study of potential drug-drug interactions among critically ill patients at a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(4):1281-5.
2. Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*. 2010;38(6 Suppl):S126-35.
3. Choi YH, Lee IH, Yang M, Cho YS, Jo YH, Bae HJ, et al. Clinical significance of potential drug-drug interactions in a pediatric intensive care unit: a single-center retrospective study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246754.
4. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2019;42(9):1035-44.
5. Shallouf LE, Matar HM. Length of intensive care unit stay, number of drugs and drug groups: independent risk factors for potential drug-drug interactions: study in Surgical Intensive Care Unit- Zagazig University Hospitals. *Life Sci J*. 2019;58-64.
6. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-9.
7. Romac DR, Albertson TE. Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 1999;20(2):385-99, ix.
8. Setiawati A. Interaksi obat. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, penyunting. *Farmakologi dan terapi*, edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. h.868-81.
9. Clarke SFJ. Drugs acting on the cardiovascular system. Dalam: Karalliedde LD, Clarke S, Collignon UG, Karalliedde J, penyunting. *Adverse drug interaction: a handbook for prescribers*, edisi ke-2. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis; 2016. h.143.
10. Hogg K, Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.585-603.
11. Qiu J, Grine K. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):465-6.
12. Reis AMM, Cassiani SH de B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15.
13. Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia, and pain management. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.355-86.
14. Widyastuti Y. Penggunaan opioid sebagai antinyeri. Dalam: Suwondo BS, Melinda L, Sudadi, penyunting. *Buku ajar nyeri*, edisi ke-1. Yogyakarta: Perkumpulan Nyeri Indonesia; 2017:149-56.
15. Knollmann BC, Roden DM. Antiarrhythmic drugs. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.547-72.
16. Jackson EK. Drugs affecting renal excretory function. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.445-70.
17. Hilal-Dandan R. Renin and angiotensin. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.471-88.
18. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Lesson of the week: interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *Br Med J*. 2003;327(7407):147-9.
19. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014 Sep;37(9):677-92.
20. MacDougall C. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.1053-6.
21. MacDougall C. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, edisi

- ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.1015-8.
22. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(5):1272-4.
23. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J.* 2016;149(3):139-52.
24. Mihic SJ, Mayfield J, Harris RA. Hypnotics and sedatives. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.339-46.
25. Rogers PD, Krysan DJ. Antifungal agents. Dalam: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman BC, penyunting. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, edisi ke-13. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h.1091.
26. Colignon U. Drugs to treat infection. Dalam: Karalliedde LD, Clarke S, Collignon UG, Karalliedde J, penyunting. Adverse drug interaction: a handbook for prescribers, edisi ke-2. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis; 2016. h.813.
27. Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole and terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(3):270-2.
28. Ceresia ML, Zeind CS, Fanikos J, Carvalho M. Drug interactions. Dalam: Zeind CS, Carvalho MG, penyunting. Applied therapeutics the clinical use of drugs, edisi ke-11. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. h.38-50.
29. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14.

