

---

## POTENSI INTERAKSI OBAT DENGAN OBAT PADA PASIEN DEWASA DENGAN PNEUMONIA

Mia Nisrina Anbar Fatin, ED. Yunisa Mega Pasha

Faculty of Pharmacy, Bhakti Kencana University, Jl. Soekarno-Hatta No. 754, 40614, Bandung, Indonesia

Email: [mianisrina.anbarfatin@bku.ac.id](mailto:mianisrina.anbarfatin@bku.ac.id)

Received: 23 Juli 2021; Revised: 30 Agustus 2021; Accepted: 13 Agustus 2021 ; Available online: 31 Agustus 2021

---

### ABSTRACT

*Pneumonia is an infection caused by microorganisms. It is characterized by inflammation of the lung parenchyma. Most of inpatients with pneumonia get more than five drugs. It causes increase the risk of potential drug-drug interactions. Drug interactions can cause adverse drug reactions. The purpose of this study is to identify potential drug-drug interactions and to determine the prevalence and risk of potential drug-drug interactions. This research is cross-sectional study with retrospective data collection. Data retrieval from medical records of pneumonia patients at a hospital in Bandung from January to December 2018. They are 480 potential drug-drug interactions that can be identified. The interactions included 261 major interactions (54.38%), 214 moderate interactions (44.58%), and 5 minor interactions (1.04%). From total of 402 patients, 48.51% of patients experienced potential drug-drug interactions. There is a significant relationship between the number of drugs and the potential drug-drug interactions ( $p$ -value < 0,05). Patients who received > 6 drugs have 10,1 times higher risk of potential drug-drug interactions than those who received < 6 drugs (95% CI 6,0-16,9).*

**Keywords:** Drug interactions, major, minor, moderate, odds ratio

### ABSTRAK

Pneumonia merupakan infeksi yang disebabkan mikroorganisme yang ditandai dengan adanya inflamasi pada parenkim paru. Mayoritas pasien pneumonia yang di rawat di rumah sakit mendapatkan obat dalam jumlah lebih dari lima. Hal tersebut dapat meningkatkan risiko potensi interaksi obat. Interaksi obat merupakan salah satu penyebab adanya reaksi obat yang tidak dikehendaki. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat dengan obat serta mengetahui jumlah pasien yang mengalami potensi interaksi obat dengan obat dan risiko potensi interaksi obat dengan obat. Desain studi pada penelitian ini yaitu potong lintang dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengambilan data diambil dari rekam medik pasien pneumonia di salah satu rumah sakit di Kota Bandung pada periode Januari-Desember 2018. Hasil didapatkan bahwa potensi interaksi obat yang dapat diidentifikasi sebesar 480 interaksi. Interaksi meliputi 261 interaksi mayor (54,38%), 214 interaksi moderat (44,58%), dan 5 interaksi minor (1,04%). Dari total 402 pasien, 48,51% pasien mengalami potensi interaksi obat dengan obat. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat dengan obat (nilai- $p$  < 0,05). Pasien yang mendapatkan > 6 obat memiliki risiko 10,1 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dengan obat dibandingkan dengan yang mendapatkan < 6 obat (IK 95% 6,0-16,9).

**Kata kunci:** Interaksi obat, mayor, minor, moderat, odds ratio

## PENDAHULUAN

Pneumonia adalah penyakit infeksi yang ditandai dengan adanya inflamasi pada parenkim paru. Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme (Mackenzie, 2016). Terapi pada pasien pneumonia adalah terapi antibiotik. Pemilihan antibiotik harus sesuai dan berdasarkan hasil kultur, tetapi digunakan terapi antibiotik empiris terlebih dahulu sebelum hasil kultur keluar (Eccles *et al.*, 2014; Wiersinga *et al.*, 2018).

Kebanyakan pasien pneumonia mendapatkan obat  $\geq 5$  obat pada saat dirawat di rumah sakit. Pasien diresepkan beberapa obat seperti antihistamin, antibiotik, antipiretik, maupun antitusif. (Gamble *et al.*, 2014) Polifarmasi adalah penggunaan 5 obat atau lebih (Mizokami *et al.*, 2012). Pasien dengan polifarmasi memiliki risiko yang tinggi terhadap adanya interaksi obat dengan obat (Mousavi and Ghanbari, 2017).

Interaksi obat dapat menyebabkan peningkatan kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD), peningkatan lama rawat pasien, peningkatan toksisitas, dan peningkatan kunjungan rumah sakit (Dechanont *et al.*, 2014). Suatu penelitian mengatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ROTD dengan interaksi obat dengan obat (Bucşa *et al.*, 2013).

Informasi terkait potensi interaksi obat dapat menurunkan kejadian interaksi obat maupun ROTD yang disebabkan oleh interaksi obat (Dechanont *et al.*, 2014; Jara, Zamora and Skarmeta, 2014; Riaz, 2019; Şimşek *et al.*, 2019). Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi potensi interaksi obat dengan obat yang diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan, mengetahui jumlah pasien yang mengalami potensi interaksi obat dengan obat, dan mengetahui risiko potensi interaksi obat dengan obat berdasarkan nilai *odds ratio*.

## METODE PENELITIAN

Desain studi pada penelitian ini adalah potong lintang (Montastruc *et al.*, 2019). Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Pelaksanaan penelitian bertempat di salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan usia  $\geq 18$  tahun dan diagnosis utama pneumonia di salah satu rumah sakit di Kota Bandung. Populasi target pada penelitian ini pasien rawat inap berusia  $\geq 18$  tahun dengan diagnosis utama pneumonia di salah satu rumah sakit di Kota Bandung pada tahun 2018.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu data rekam medik pasien rawat inap dengan usia  $\geq 18$  tahun dan diagnosis utama pneumonia pada periode Januari-Desember 2018. Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi pasien dengan lama rawat  $\leq 24$  jam dan data pasien yang tidak lengkap. Interaksi obat ditelusuri menggunakan Micromedex Drug-Reax<sup>®</sup>. Uji *Chi-Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat dengan obat dan *Odds Ratio* untuk menilai risiko potensi interaksi obat dengan obat. Uji statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 26 (Santoso, 2020).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah subjek pada penelitian ini adalah 402 pasien pneumonia yang sudah memenuhi kriteria inklusi. Jumlah subjek awal adalah 435 pasien tetapi eksklusi 3 pasien karena data tidak lengkap dan 30 pasien karena lama rawat  $\leq 24$  jam. Subjek yang berjenis kelamin perempuan pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu sebesar 50,54%. Subjek penelitian didominasi oleh pasien berusia 45-68 tahun. Penilaian interaksi obat pada penelitian ini dilakukan pada obat-obat yang didapatkan oleh subjek penelitian selama satu hari. Rata-rata obat yang didapatkan oleh subjek penelitian adalah 6,65 (Tabel 1).

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian (n=402)

| Karakteristik        | Jumlah (n) | %     |
|----------------------|------------|-------|
| <b>Jenis Kelamin</b> |            |       |
| Laki-laki            | 198        | 49,25 |
| Perempuan            | 204        | 50,75 |
| <b>Usia</b>          |            |       |
| < 43                 | 96         | 23,88 |

| Karakteristik                 | Jumlah (n)  | %     |
|-------------------------------|-------------|-------|
| 45-68                         | 206         | 51,24 |
| > 68                          | 100         | 24,88 |
| Rata-rata+SD                  | 55,76+17,80 |       |
| <b>Jumlah Obat per Pasien</b> |             |       |
| < 5                           | 69          | 17,16 |
| 5-8                           | 250         | 62,19 |
| > 8                           | 83          | 20,65 |
| Rata-rata+SD                  | 6,65+2,38   |       |

Interaksi obat ditelusuri menggunakan Micromedex Drug-Reax® agar dapat dinilai dan diklasifikasikan berdasarkan onset, tingkat keparahan, dan dokumentasi. Total pasien yang mengalami potensi interaksi obat dengan obat adalah 195 pasien (48,51%) dari total pasien yang dianalisis sebesar 402 pasien (Tabel 2). Penelitian lain menyebutkan prevalensi potensi interaksi obat dengan obat sebesar 73.1% pada pasien dengan pneumonia (Noor, Ismail and Ali, 2019).

Total potensi interaksi obat dengan obat yang teridentifikasi sebesar 480 interaksi. Interaksi tersebut terdiri dari 261 interaksi mayor, 214 interaksi moderate, dan 5 interaksi minor. Rata-rata jumlah potensi kejadian interaksi obat per pasien adalah 1,19 interaksi (Tabel 2).

**Tabel 2.** Gambaran Potensi Interaksi Obat dengan Obat

| Gambaran Interaksi Obat                   | Jumlah Pasien (n) | %     |
|---|-------------------|-------|
| <b>Potensi Interaksi Obat*</b>            |                   |       |
| Angka Kejadian Interaksi Obat             | 195               | 48,51 |
| <b>Jumlah Interaksi Obat per Pasien*</b>  |                   |       |
| 1-2                                       | 122               | 62,56 |
| 3-4                                       | 51                | 26,15 |
| >4  | 22                | 11,28 |
| Rata-rata+SD                              | 1,19+1,78         |       |
| <b>Tingkat Keparahan Interaksi Obat**</b> |                   |       |
| Mayor                                     | 261               | 54,38 |
| Moderat                                   | 214               | 44,58 |
| Minor                                     | 5                 | 1,04  |

\*persentase dihitung per total pasien yaitu 402

\*\*persentase dihitung per jumlah kejadian interaksi obat yaitu 480

Obat yang didapatkan oleh pasien dengan frekuensi tertinggi adalah asetilsistein sebesar 260 (9,73%) dari total semua obat sebesar 2.762 obat (Tabel 3). Asetilsistein dapat menurunkan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan *malondialdehyde* (MDA). Selain itu, asetilsistein dapat meningkatkan *total antioxidant capacity* (TAOC). Oleh karena itu, asetilsistein dapat digunakan sebagai tambahan terapi pada pasien pneumonia (Zhang *et al.*, 2018).

Antibiotik yang paling banyak didapatkan oleh pasien adalah azitromisin (golongan makrolida), levofloksasin (golongan florokuinolon), seftazidim (golongan betalaktam), seftriakson (golongan betalaktam), dan sefotaksim (golongan betalaktam). Hal tersebut disebabkan karena kelima antibiotik tersebut termasuk pilihan antibiotik untuk terapi pneumonia. Terapi antibiotik pada pneumonia seharusnya diberikan sesuai hasil kultur. Namun karena hasil kultur membutuhkan waktu, maka terapi antibiotik dapat diberikan secara empiris terlebih dahulu (PDPI, 2014). Beberapa pilihan antibiotik empiris pada pasien rawat inap dengan *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) adalah betalaktam, betalaktam + makrolida, monoterapi florokuinolon, sefalosporin generasi tiga + makrolida, maupun florokuinolon dengan atau tanpa sefalosporin generasi tiga. Pada pasien *Hospital-Acquired Pneumonia*, antibiotik harus segera diberikan setelah diagnosis ditegakan dan pilihan antibiotik disesuaikan dengan kebijakan rumah sakit (Woodhead *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2012; Eccles *et al.*,

2014). Penggunaan azitromisin (golongan makrolida) lebih banyak dibandingkan antibiotik yang lain. Penggunaan makrolida pada pasien CAP dapat menurunkan 22% mortalitas dibandingkan non makrolida (Asadi *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan karena makrolida memiliki efek antiinflamasi dan imunomodulator sehingga dapat menurunkan respon inflamasi yang disebabkan CAP (Zarogoulidis *et al.*, 2012). Makrolida diketahui dapat menurunkan interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), dan TNF- $\alpha$  (Cai *et al.*, 2013; Radzikowska *et al.*, 2016).

**Tabel 3.** Gambaran 9 Obat dengan Frekuensi Tertinggi

| No | Daftar Obat   | Jumlah (n) | %    |
|----|---------------|------------|------|
| 1  | Asetilsistein | 260        | 9,73 |
| 2  | Azitromisin   | 201        | 7,52 |
| 3  | Parasetamol   | 157        | 5,88 |
| 4  | Omeprazol     | 133        | 4,98 |
| 5  | Levofloksasin | 129        | 4,83 |
| 6  | Seftazidim    | 129        | 4,83 |
| 7  | Seftiakson    | 121        | 4,53 |
| 8  | Furosemid     | 100        | 3,74 |
| 9  | Sefotaksim    | 100        | 3,74 |

Persentase dihitung per jumlah obat yaitu 2.762

Identifikasi potensi interaksi obat dilihat juga dari onset, tingkat keparahan, dan dokumentasi interaksi obat yang diklasifikasikan berdasarkan Micromedex Drug-Reax<sup>®</sup>. Tingkat keparahan mayor artinya interaksi tersebut memiliki potensi mengancam nyawa ataupun menimbulkan adanya gangguan permanen, moderat artinya interaksi dapat memperburuk kondisi pasien, dan minor artinya interaksi memberikan sedikit pengaruh (dampak klinis kurang bermakna). Dokumentasi *excellent* (sangat baik) artinya data potensi interaksi obat dengan obat berdasarkan penelitian eksperimental, *good* (baik) berdasarkan bukti dokumentasi khusus tanpa bukti studi eksperimental yang kuat, dan *fair* (kurang baik) berdasarkan interaksi obat lain dengan mekanisme farmakologi yang sama dan bukti studi yang kuat. Onset *rapid* (cepat) artinya dampak klinis terlihat dalam < 24 jam setelah pemberian, *delayed* (tertunda) artinya terlihat dalam > 24 jam, dan *not specified* (tidak diketahui) artinya tidak dapat diprediksi (Feinstein *et al.*, 2015).

Interaksi antara salbutamol-furosemid, insoniazid-rifampisin, pirazinamid-rifampisin, aspirin-furosemid, aspirin-bisoprolol, dan aspirin-klopidogrel berada di 15 besar potensi interaksi obat dengan obat pada penelitian ini (Tabel 4). Hal ini sejalan dengan penelitian lain di mana interaksi-interaksi tersebut masuk ke 20 besar potensi interaksi obat dengan obat pada pasien rawat inap pneumonia (Noor, Ismail and Ali, 2019). Interaksi obat dengan frekuensi tertinggi adalah salbutamol dengan furosemid. Interaksi ini merupakan interaksi secara farmakodinamik di mana efek yang berpotensi terjadi adalah perubahan EKG dan hipokalemia. Diuretik dapat menyebabkan hipokalemia (Viera and Wouk, 2015).

Interaksi antara levofloksasin dengan metilprednisolon merupakan interaksi farmakodinamik di mana efek yang akan terjadi adalah peningkatan risiko ruptur tendon dan tendinitis. Hentikan penggunaan florokuinolon jika pasien mengalami sakit, ruptur tendon, maupun inflamasi (Arabyat *et al.*, 2015; Alves, Mendes and Marques, 2019). Obat untuk tuberkulosis seperti rifampisin, isoniazid, dan pirazinamid termasuk ke dalam obat-obatan yang berpotensi mengalami interaksi. Hal ini senada dengan penelitian lain yang mendapatkan hasil bahwa komorbid tuberkulosis pada pasien pneumonia meningkatkan risiko potensi interaksi obat-obat (Noor, Ismail and Ali, 2019).

**Tabel 4.** Gambaran 15 Potensi Interaksi Obat dengan Jumlah Kejadian Tertinggi

| No | Interaksi Obat - Obat               | Keparahan | Onset              | Dokumentasi | Jumlah | %    |
|----|-------------------------------------|-----------|--------------------|-------------|--------|------|
| 1  | Salbutamol - Furosemid              | Moderat   | Tidak<br>Diketahui | Kurang Baik | 30     | 6,25 |
| 2  | Levofloksasin - Metilprednisolon    | Mayor     | Tertunda           | Sangat Baik | 29     | 6,04 |
| 3  | Isoniazid - Rifampisin              | Mayor     | Tertunda           | Baik        | 19     | 3,96 |
| 4  | Pirazinamid - Rifampisin            | Mayor     | Tertunda           | Baik        | 19     | 3,96 |
| 5  | Parasetamol - Isoniazid             | Mayor     | Tertunda           | Sangat Baik | 13     | 2,71 |
| 6  | Kalsium Glukonat -<br>Levofloksasin | Moderat   | Cepat              | Baik        | 12     | 2,50 |
| 7  | Kalsium Karbonat -<br>Levofloksasin | Moderat   | Cepat              | Baik        | 12     | 2,50 |
| 8  | Kaptopril - Furosemid               | Moderat   | Cepat              | Baik        | 12     | 2,50 |
| 9  | Aspirin - Furosemid                 | Mayor     | Tidak<br>Diketahui | Baik        | 10     | 2,08 |
| 10 | Aspirin - Bisoprolol                | Moderat   | Tertunda           | Baik        | 9      | 1,88 |
| 11 | Insulin - Levofloksasin             | Mayor     | Tidak<br>Diketahui | Baik        | 9      | 1,88 |
| 12 | Aspirin - Levofloksasin             | Moderat   | Tertunda           | Baik        | 8      | 1,67 |
| 13 | Midazolam - Omeprazol               | Moderat   | Tertunda           | Baik        | 7      | 1,46 |
| 14 | Aspirin - Klopidothrel              | Mayor     | Tidak<br>Diketahui | Baik        | 7      | 1,46 |
| 15 | Azitromisin Metronidazol            | Mayor     | Tidak<br>Diketahui | Baik        | 7      | 1,46 |

Persentase dihitung per jumlah kejadian interaksi obat yaitu 480

Jumlah obat dikategorikan berdasarkan nilai median pada jumlah obat per pasien karena data tidak terdistribusi normal. Median pada jumlah obat adalah 6. Potensi interaksi obat dikategorikan menjadi ada dan tidak. Hasil Uji *Chi Square* didapatkan nilai p sebesar 0,000, artinya terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang didapatkan pasien dengan potensi interaksi obat dengan obat (nilai  $p < 0,05$ ). Penilaian risiko berdasarkan nilai *Odds Ratio* (OR) menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan obat  $\geq 6$  berisiko 10,1 mengalami potensi interaksi obat dengan obat dibanding dengan pasien yang mendapatkan obat  $< 6$  (IK 95% 6,0-16,9). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa polifarmasi dapat meningkatkan risiko potensi interaksi obat dengan obat pada pasien pneumonia (Noor, Ismail and Ali, 2019). Selain pada pasien pneumonia, polifarmasi diketahui juga dapat meningkatkan risiko potensi interaksi obat dengan obat (Fitriani *et al.*, 2016; Raslan *et al.*, 2018; Cahyaningsih and Wicaksono, 2020).

**Tabel 5.** Hubungan Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi Obat

| Karakteristik<br>Jumlah Obat | Potensi Interaksi Obat |       | Total | OR (IK 95%)     | Nilai-p |
|------------------------------|------------------------|-------|-------|-----------------|---------|
|                              | Ada                    | Tidak |       |                 |         |
| $\geq 6$                     | 172                    | 88    | 260   | 10,1 (6,0-16,9) | 0,000   |
| $< 6$                        | 23                     | 119   | 142   |                 |         |
| <b>Total</b>                 | 195                    | 207   | 402   |                 |         |

## KESIMPULAN

Kejadian interaksi obat yang teridentifikasi adalah sebesar 480 interaksi meliputi 261 interaksi mayor (54,38%), 214 interaksi moderat (44,58%), dan 5 interaksi minor (1,04%). Dari total 402 pasien, 195 pasien mengalami potensi interaksi obat dengan obat (48,51%). Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat dengan obat. Pasien yang mendapatkan  $\geq 6$  obat memiliki risiko 10,1 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dengan obat dibandingkan dengan yang mendapatkan  $< 6$  obat.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Alves, C., Mendes, D. and Marques, F. B. (2019) 'Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis', *European journal of clinical pharmacology*, 75(10), pp. 1431–1443.
2. Arabyat, R. M. *et al.* (2015) 'Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system', *Expert opinion on drug safety*, 14(11), pp. 1653–1660.
3. Asadi, L. *et al.* (2012) 'Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis.', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(3), pp. 371–380. doi: 10.1093/cid/cis414.
4. Bucşa, C. *et al.* (2013) 'How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?', *European journal of internal medicine*, 24(1), pp. 27–33.
5. Cahyaningsih, I. and Wicaksono, W. A. (2020) 'Penilaian Risiko Interaksi Obat pada Pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), pp. 9–17.
6. Cai, M. *et al.* (2013) 'Macrolides inhibit cytokine production by alveolar macrophages in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia', *Immunobiology*, 218(6), pp. 930–937.
7. Dechanont, S. *et al.* (2014) 'Hospital admissions/visits associated with drug–drug interactions: a systematic review and meta-analysis.', *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 23(5), pp. 489–497. doi: 10.1002/pds.3592.
8. Eccles, S. *et al.* (2014) 'Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance', *Bmj*, 349.
9. Feinstein, J. *et al.* (2015) 'Potential Drug–Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals', *Pediatrics*, 135(1), p. e99 LP-e108. doi: 10.1542/peds.2014-2015.
10. Fitriani, S. W. *et al.* (2016) 'Angka kejadian dan faktor yang memengaruhi potensi interaksi obat dengan obat pada pasien leukemia akut anak yang menjalani rawat inap', *Sari Pediatri*, 18(2), pp. 129–136.
11. Gamble, J.-M. *et al.* (2014) 'Medication transitions and polypharmacy in older adults following acute care.', *Therapeutics and clinical risk management*, 10, pp. 189–196. doi: 10.2147/TCRM.S58707.
12. Gupta, D. *et al.* (2012) 'Guidelines for diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: Joint ICS/NCCP(I) recommendations', *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 29(Suppl 2), pp. S27–S62. doi: 10.4103/0970-2113.99248.
13. Jara, A. J., Zamora, M. A. and Skarmeta, A. F. (2014) 'Drug identification and interaction checker based on IoT to minimize adverse drug reactions and improve drug compliance', *Personal and ubiquitous computing*, 18(1), pp. 5–17.
14. Mackenzie, G. (2016) 'The definition and classification of pneumonia.', *Pneumonia (Nathan Qld.)*, p. 14. doi: 10.1186/s41479-016-0012-z.
15. Mizokami, F. *et al.* (2012) 'Polypharmacy With Common Diseases in Hospitalized Elderly Patients', *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 10(2), pp. 123–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.02.003>.
16. Montastruc, J.-L. *et al.* (2019) 'What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications', *Therapies*, 74(2), pp. 169–174.
17. Mousavi, S. and Ghanbari, G. (2017) 'Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country.', *Caspian journal of internal medicine*, 8(4), pp. 282–288. doi: 10.22088/cjim.8.4.282.
18. Noor, S., Ismail, M. and Ali, Z. (2019) 'Potential drug-drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives?', *BMC Pharmacology and Toxicology*, 20(1), pp. 1–16.
19. PDPI (2014) 'Pneumonia komunitas: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan', *Edisi II. Jakarta: Badan Penerbit FKUI*.
20. Radzikowska, E. *et al.* (2016) 'Clarithromycin decreases IL-6 concentration in serum and BAL fluid in patients with cryptogenic organizing pneumonia', *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(5), pp. 871–878.

21. Raslan, H. Y. *et al.* (2018) 'Prevalence and Risk Factors of Potential Drug Interactions in Hospitalized Cardiovascular Patients Using Three Knowledge Bases', *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, pp. 1–18.
22. Riaz, M. K. (2019) 'Potential drug-drug interactions and strategies for their detection and prevention', *FARMACIA*, 67(4), pp. 572–579.
23. Santoso, S. (2020) *Panduan Lengkap SPSS 26*. Elex Media Komputindo.
24. Şimşek, A. *et al.* (2019) 'The importance of computerized drug interaction checker programs used in community pharmacies to avoid potential drug interactions: a preliminary study with clarithromycin'.
25. Viera, A. J. and Wouk, N. (2015) 'Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia', *American family physician*, 92(6), pp. 487–495.
26. Wiersinga, W. J. *et al.* (2018) 'Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT)', *Netherlands Journal of Medicine*, 76(1), pp. 4–13.
27. Woodhead, M. *et al.* (2011) 'Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version.', *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17 Suppl 6, pp. E1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
28. Zarogoulidis, P. *et al.* (2012) 'Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases', *European journal of clinical pharmacology*, 68(5), pp. 479–503.
29. Zhang, Q. *et al.* (2018) 'N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial', *Medicine*, 97(45), pp. e13087–e13087. doi: 10.1097/MD.00000000000013087.