

ANALYSIS OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN THE USE OF FLUOROQUINOLONES ANTIBIOTICS AT PRIMARY HEALTH CARES IN GARUT DISTRICT

Sitti Fatimah Putri Hasyul¹, Doni Anshar Nuari¹, Silvia Anggraini¹, Aditya¹, Ida Lisni²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Garut, Jl. Jati No. 42B, Kec. Tarogong Kaler, Garut, Jawa Barat, Indonesia

²Instalasi Farmasi Rumah Sakit Muhammadiyah, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Corresponding Author: Doni Anshar Nuari (doni@uniga.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 1 June 2020

| Revised: 21 July 2020

| Accepted: 27 July 2020

Abstract

Identification of drug-related problems (DRPs) is one of the pharmaceutical care activities in the Primary Health Care based on Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 74/2016 carried out when assessing prescription orders to increase the effectiveness of therapy and minimize the side effects of drug use. Fluoroquinolone is one of the antibiotics that is often used in health services, which was found various adverse effect reports related to the use of it recently. This study aims to identify drug-related problems of fluoroquinolone at Primary Health Care in Garut District on October 2017-March 2018, including the appropriateness of indications, doses, and potential drug interactions. This study is a nonexperimental study with retrospective data collection and descriptive analysis. The results showed that percentage of inappropriate indications were 30.38%, inappropriate doses were 1.11%, and 37.44% of potential major drug interactions and also 59.36% of moderate interactions of 181 cases in total.

Key words: drug-related problems, fluoroquinolones, primary health care

ANALISIS DRUG-RELATED PROBLEMS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK FLUOROKUINOLON DI SALAH SATU PUSKESMAS KABUPATEN GARUT

Abstrak

Identifikasi masalah terkait obat atau *drug-related problems* (DRPs) adalah salah satu kegiatan pelayanan kefarmasian di puskesmas berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan No. 74/2016 yang dilakukan saat melakukan pengkajian resep untuk meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalkan efek samping penggunaan obat. Fluorokuinolon adalah salah satu antibiotik yang sering digunakan dalam pelayanan kesehatan yang belakangan ini ditemukan berbagai laporan reaksi obat merugikan terkait penggunaan fluorokuinolon. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi masalah terkait obat dari fluorokuinolon di salah satu Puskesmas Kabupaten Garut

pada bulan Oktober 2017-Maret 2018, meliputi kesesuaian indikasi, dosis, dan potensi interaksi obat. Penelitian ini merupakan jenis penelitian non-eksperimental dengan pengumpulan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Dari 181 kasus, hasil penelitian menunjukkan 30,38% tidak sesuai indikasi, 1,11% dosis tidak sesuai, dan 37,44% potensi interaksi obat mayor dan 59,36% interaksi obat moderat.

Kata kunci: *drug-related problems*, fluorokuinolon, puskesmas, siprofloksasin

Pendahuluan

Antibiotik merupakan golongan obat yang digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa terdapat 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat, seperti untuk menangani kasus yang tidak memerlukan antibiotik, sehingga dapat menimbulkan resistensi antibiotik.^{1,2} Resistensi antibiotik merupakan masalah kesehatan global yang sering diakibatkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat, sehingga dibutuhkan evaluasi penggunaan antibiotik.^{3,15} Penggunaan antibiotik di pelayanan kesehatan dapat dievaluasi melalui kegiatan analisis *Drug-Related Problems* (DRPs).

Kegiatan analisis DRPs merupakan bagian dari asuhan kefarmasian yang diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas.⁴ Menurut Hepler dan Strand, asuhan kefarmasian merupakan bentuk tanggung jawab secara langsung seorang apoteker terhadap pelayanan yang terkait pasien dengan tujuan peningkatan kualitas hidup pasien.⁵

Upaya peningkatan kualitas hidup pasien melibatkan tiga fungsi utama (1) mengidentifikasi DRPs potensial dan aktual, (2) menyelesaikan DRPs aktual (3) mencegah DRPs aktual. DRPs merupakan suatu kejadian atau kondisi terkait obat yang berpotensi mengganggu hasil terapi. DRPs meliputi indikasi tanpa pengobatan, pemilihan obat yang tidak tepat, dosis subterapi, kegagalan menerima pengobatan, overdosis, reaksi obat merugikan, interaksi obat, pengobatan tanpa indikasi.⁶

Salah satu antibiotik yang sering digunakan dalam pelayanan kesehatan adalah golongan fluorokuinolon. Dari tahun 2012 hingga 2014, siprofloksasin yang merupakan salah satu antibiotik golongan fluorokuinolon termasuk antibiotik ketiga yang paling banyak diresepkan di fasilitas pelayanan kesehatan di Indonesia. Siprofloksasin merupakan salah satu antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk berbagai penyakit infeksi, salah satunya adalah infeksi saluran kemih (ISK).⁷

Siprofloksasin merupakan salah satu contoh antibiotik *concentration-dependent*.³ Antibiotik *concentration-dependent* merupakan antibiotik yang kinerjanya bergantung pada konsentrasi, dan tipe antibiotik ini cenderung berpotensi mengalami resistensi apabila tidak digunakan dengan tepat.¹ Selain itu, siprofloksasin memiliki efek samping yang cukup serius, dan apabila tidak digunakan dengan tepat dapat memunculkan risiko efek samping yang lebih besar dibandingkan manfaatnya.

Pada tahun 2016, FDA mengeluarkan perbaruan peringatan terkait penggunaan fluorokuinolon yang diakibatkan munculnya reaksi efek samping berupa gangguan pada tendon, otot, sendi, saraf, dan sistem saraf pusat.⁸ Efek samping ini sudah terjadi di beberapa kasus penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon, khususnya siprofloksasin. Oleh karena itu, penggunaan fluorokuinolon perlu dievaluasi dan diperhatikan perbandingan resiko dan manfaatnya.

Metode

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Dinas Kesehatan Kabupaten Garut (No. 800/0563/Dinkes/2018). Penelitian ini bersifat deskriptif noneksperimental, yaitu penelitian berdasarkan data-data yang sudah ada tanpa adanya intervensi terhadap subyek uji, dengan pengambilan data secara retrospektif. Penelitian ini meliputi penetapan kriteria populasi, kriteria obat yang dianalisis, standar analisis penggunaan obat antibiotik golongan fluorokuinolon, pengambilan dan pengumpulan data, analisis data dan pengambilan kesimpulan.

Pengambilan data dilakukan menggunakan metode *purposive sampling* di mana sampel dalam penelitian ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang ditunjang dengan data rekam medis yang lengkap di salah satu Puskesmas Kabupaten Garut pada Oktober 2017 - Maret 2018. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien yang tidak menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon dan pasien dibawah 16 tahun. Total sampel yang didapatkan pada penelitian ini sebanyak 181 pasien. Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien yang menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon.

Data penggunaan antibiotik yang didapatkan kemudian dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan kasus DRPs pada penggunaan antibiotik golongan fluorokuinolon. Parameter analisis DRPs yang digunakan meliputi kesesuaian indikasi, dosis, dan potensi interaksi obat. Standar pengobatan yang digunakan dalam penelitian ini disesuaikan dengan diagnosa pasien, yaitu Pedoman Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria, Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (*Benign Prostatic Hyperplasia/BPH*) yang dikeluarkan oleh Ikatan Ahli Urologi Indonesia tahun 2015 dan Pedoman Penatalaksanaan Infeksi Gigi dan Mulut oleh *Australian Family Physician (AFP)* 2014. Selain itu, literatur yang digunakan untuk menilai kesesuaian dosis adalah *Drug Information Handbook (DIH)* 2013. Literatur untuk menilai potensi interaksi obat digunakan *Stockley* 2010.

Hasil

Tabel 1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)
17-25	17	9,40
26-35	17	9,40
36-45	35	19,34
46-55	30	16,57
56-65	23	12,70
>65	59	32,59

Tabel 2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosa

Diagnosa	Oktober 2017 – Maret 2018	
	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)
Infeksi Saluran Kemih (ISK)	79	43,65
BPH (<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)	9	4,97
BPH + ISK	39	21,55
Infeksi Gigi dan Mulut	46	25,41
Ginjal dan Saluran Kemih	3	1,66
Infeksi Perut/Saluran Cerna (<i>post appendectomy</i>)	1	0,55
Infeksi Lainnya	4	2,21

Tabel 3. Kesesuaian Indikasi

Kriteria	Jumlah	Persentase (%)	Keterangan
Sesuai indikasi	126	69,62	-
Tidak sesuai indikasi	55	30,38	Kategori DRPs obat tanpa indikasi (diagnosa BPH dan Infeksi Gigi & Mulut)

Tabel 4. Kesesuaian Dosis

Kriteria	Jumlah	Persentase (%)	Keterangan
Sesuai dosis	179	98,89	-
Tidak sesuai dosis	2	1,11	Potensi DRPs kategori Dosis Lebih

Tabel 5. Potensi Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Mekanisme Interaksi	Nama Obat	Frekuensi	Persentase (%)
Farmakodinamik	Deksamethason	9	4,1
	Metilprednisolon	31	14,16
	Asam Mefenammat	59	26,94
	Natrium Diklofenak	3	1,37
	Ibuprofen	12	5,48
	Amlodipin	3	1,37
	Amitriptilin	2	0,91
	Simvastatin	1	0,46
Total		120	54,79
Farmakokinetik	Natrium Bikarbonat	50	22,83
	Antasida	40	18,26
	Fe	2	0,91
Total		92	42,01
Tidak diketahui	Metronidazol	7	3,19
Total		7	3,19
Jumlah		219	100

Tabel 6. Potensi Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Kategori	Nama Obat	Frekuensi	Persentase (%)
Mayor	Deksamethason	9	4,1
	Metilprednisolon	31	14,15
	Antasida	40	18,26
	Fe	2	0,91
Total		82	37,44
Moderat	Asam Mefenamat	59	26,94
	Natrium Diklofenak	3	1,37
	Natrium Bikarbonat	50	22,83
	Ibuprofen	12	5,47
	Amlodipin	3	1,36
	Amitriptilin	2	0,91
	Simvastatin	1	0,45
Total		130	59,36
Minor	Metronidazol	7	3,19
Total		7	3,19
Jumlah		219	100

Pembahasan

Karakteristik Pasien

Pasien yang menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon di salah satu Puskesmas di Garut pada Oktober 2017 - Maret 2018 adalah 181 pasien. Berdasarkan data jenis kelamin, terdapat 98 pasien laki-laki (54,14%) dan 83 pasien perempuan (45,86%). Pada tabel 1 terlihat bahwa mayoritas sampel berusia di atas 65 tahun, yaitu sebanyak 59 pasien (32,59%). Sedangkan pada tabel 2 terlihat bahwa mayoritas diagnosa pasien adalah penyakit saluran kemih (43,65%).

Pasien yang menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon di salah satu Puskesmas di Kabupaten Garut paling banyak merupakan laki-laki. Hal ini dipengaruhi oleh karakteristik usia dan diagnosa sampel. Berdasarkan Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) dan Roveny 2016, kejadian BPH atau *Benign Prostatic Hyperplasia* banyak terjadi pada pasien di atas 60 tahun dan pasien yang didiagnosis BPH cenderung mengalami komplikasi ISK.^{9,10} Oleh karena itu, mayoritas pasien pada penelitian ini merupakan laki-laki. Namun, jumlah pasien laki-laki dan perempuan tidak berbeda jauh. Hal ini disebabkan karena ISK juga merupakan penyakit yang banyak terjadi pada perempuan. ISK merupakan infeksi yang biasanya disebabkan oleh bakteri dan paling banyak menyerang perempuan. Gejala pasien ISK bervariasi, dari tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) hingga menunjukkan gejala seperti gangguan saat urinasi, nyeri saat urinasi, bahkan keluar darah pada urinya.¹¹

Analisis Masalah Terkait Pengobatan (DRPs) – Kesesuaian Indikasi

Pada Tabel 3 dapat dilihat DRPs dengan kategori kesesuaian indikasi. Hasil menunjukkan bahwa terdapat 126 pasien (69,92%) yang diberikan obat sesuai dengan indikasinya dan 55 pasien (30,38%) tidak sesuai indikasi.

Berdasarkan Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria yang dikeluarkan oleh Ikatan Ahli Urologi Indonesia tahun 2015 dan Dipiro 2017, terapi yang direkomendasikan untuk pasien ISK adalah antibiotik golongan beta laktam dan fluorokuinolon^{12,11}. Oleh karena itu, pasien dengan diagnosa ISK yang

menerima antibiotik fluorokuinolon telah sesuai dengan penatalaksanaan terapi yang dikeluarkan oleh Ikatan Ahli Urologi Indonesia.

Infeksi Gigi dan Mulut merupakan diagnosa kedua terbanyak pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik golongan fluorokuinolon. Infeksi Gigi dan Mulut banyak disebabkan oleh bakteri gram positif maupun negatif. Berdasarkan pedoman terapi yang dikeluarkan oleh *Australian Family Physician* (AFP) 2014, terapi yang digunakan yaitu antibiotik spektrum luas, seperti kombinasi penisilin dan beta laktamase (asam klavulanat) atau metronidazole.^{13,14} Oleh karena itu, sebanyak 46 pasien (25,41%) dengan diagnosa Infeksi Gigi dan Mulut yang menerima antibiotik golongan fluorokuinolon dapat dikatakan tidak sesuai indikasi.

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) merupakan kondisi pembesaran kelenjar prostat yang akan memblok leher kandung kemih sehingga menghalangi aliran urin. Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (BPH) yang dikeluarkan oleh Ikatan Ahli Urologi Indonesia tahun 2015, terapi yang direkomendasikan untuk pasien BPH antara lain antagonis α 1-adrenergik, 5 α -reduktase inhibitor, fosfodiesterase inhibitor, atau pembedahan.⁹ BPH tidak menggunakan antibiotik dalam pedoman terapinya, sehingga sebanyak 9 pasien (4,97%) dengan diagnosa BPH yang menerima fluorokuinolon sebagai salah satu terapinya dapat dikatakan tidak sesuai indikasi.^{9,11}

Pada kasus BPH, pasien cenderung mengalami komplikasi ISK, sehingga penggunaan fluorokuinolon ditujukan untuk menangani ISK pasien. Oleh karena itu, dapat dikatakan penggunaan antibiotik fluorokuinolon pada 126 pasien dengan diagnosa BPH komplikasi ISK (69,62%) sudah sesuai indikasi.

Analisis Masalah Terkait Pengobatan (DRPs) – Kesesuaian Dosis

Pada Tabel 4 dapat dilihat DRPs dengan kategori kesesuaian dosis. Hasil menunjukkan bahwa terdapat 179 pasien (98,89%) yang diberikan obat dengan dosis yang sesuai literatur *Drug Information Handbook* dan 2 pasien (1,11%) yang tidak sesuai dosisnya.

Salah satu golongan fluorokuinolon yang sering digunakan di puskesmas ini adalah siprofloksasin. Berdasarkan *Drug Information Handbook* (DIH) 2013, siprofloksasin biasanya digunakan pada ISK, infeksi saluran pernafasan bawah, sinusitis, infeksi kulit, infeksi tulang dan sendi, infeksi abdomen, daire, demam tifoid, dan gonore. Selain itu, siprofloksasin juga dapat digunakan secara off-label untuk eksaserbasi pulmonari akut anak, *cutaneous/gastrointestinal/oropharyngeal antrax*, *disseminated gonococcal infection*, dan epididimitis. Dosis siprofloksasin yang biasanya digunakan adalah 2x500 mg.^{13,14}

Analisis Masalah Terkait Pengobatan (DRPs) – Interaksi Obat

Pada tabel 5, hasil yang didapatkan terdapat interaksi obat yang terjadi secara farmakodinamik maupun farmakokinetik. Terdapat 120 kasus (54,79%) interaksi obat secara farmakodinamik, yaitu interaksi siprofloksasin-asam mefenamat sebanyak 59 kasus (26,94%), siprofloksasin-metilprednisolon sebanyak 31 kasus (14,16%), dan siprofloksasin-ibuprofen sebanyak 12 kasus (5,47%). Terdapat 92 kasus (42,01%) interaksi obat secara farmakokinetik, yaitu siprofloksasin-natrium bikarbonat sebanyak 50 kasus (22,83%), siprofloksasin-antasida sebanyak 40 kasus (18,26%), dan siprofloksasin-suplemen Fe sebanyak 2 kasus (0,91%).

Bila dilihat dari tingkat keparahannya pada tabel 6, terjadi interaksi obat secara major sebanyak 82 kasus (37,44%), moderat sebanyak 130 kasus (59,36%), dan minor sebanyak 7 kasus (3,19%). Interaksi obat major paling banyak terjadi pada siprofloksasin-antasida sebanyak 40 kasus (18,26%), siprofloksasin-metilprednisolon

sebanyak 31 kasus (14.15%), siprofloksasin-deksametason sebanyak 9 kasus (4.1%). Interaksi obat moderat paling banyak terjadi pada siprofloksasin-asam mefenamat sebanyak 59 kasus (26.94%), siprofloksasin-natrium bikarbonat sebanyak 50 kasus (22.83%), dan siprofloksasin-ibuprofen sebanyak 12 kasus (5.47%). Interaksi obat minor terjadi pada siprofloksasin-metronidazol sebanyak 7 kasus (3.19%).

Interaksi obat dapat menghasilkan perubahan pada efikasi atau toksisitas dari satu obat atau kedua obat yang saling berinteraksi. Interaksi obat dapat terjadi secara farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi obat secara farmakokinetik dapat mengganggu proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Interaksi obat yang terjadi secara farmakodinamik terjadi ketika satu obat mengubah efek farmakologi obat lain secara aditif, sinergis atau antagonis. Selain itu, interaksi obat dapat dilihat dari tingkat keparahannya, yaitu mayor, moderat, dan minor.

Interaksi farmakodinamik yang terjadi pada siprofloksasin-asam mefenamat dan siprofloksasin-ibuprofen menghasilkan peningkatan efek samping stimulasi sistem saraf pusat dan kejadian kejang¹⁶. Interaksi pada siprofloksasin-metilprednisolon dapat meningkatkan risiko ruptur pada tendon¹⁷. Interaksi yang terjadi secara farmakodinamik tidak dapat dilakukan penjadwalan, melainkan hanya dapat dipantau atau dilakukan penggantian salah satu obat.

Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada siprofloksasin-natrium bikarbonat, siprofloksasin-antasida, dan siprofloksasin-suplemen Fe menghasilkan penurunan bioavailabilitas siprofloksasin melalui penghambatan absorpsi di saluran cerna. Interaksi yang terjadi secara farmakokinetik dapat dilakukan penjadwalan antara kedua obat, contohnya konsumsi siprofloksasin minimal 2 jam sebelum mengkonsumsi antasida, natrium bikarbonat dan suplemen Fe.

Interaksi yang terjadi secara mayor perlu dipertimbangkan untuk dipantau atau bila tidak dapat diintervensi maka disarankan untuk melakukan penggantian obat. Interaksi yang terjadi secara moderat juga perlu dipertimbangkan. Lain halnya dengan interaksi yang terjadi secara minor masih dapat diabaikan.

Penelitian ini terbatas hanya pada 1 puskesmas, sebaiknya dilakukan pada beberapa puskesmas dan mengkaji aspek *drug-related problems* yang lebih luas, selain hanya mengkaji kesesuaian indikasi, dosis, dan potensi interaksi obat. Selain itu, diharapkan penelitian dapat dilakukan pada jenis antibiotik fluorkinolon lainnya agar dapat mengevaluasi penggunaan antibiotik fluorkinolon lebih luas.

Kesimpulan

Analisis DRPs yang dilakukan meliputi ketidaksesuaian indikasi, dosis, dan potensi interaksi obat. Hasil menunjukkan terdapat 30,38% tidak sesuai indikasi, 1,11% dosis tidak sesuai, dan terdapat 37,44% potensi interaksi obat secara mayor dan 59,36% interaksi secara moderat.

Daftar Pustaka

1. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 2406 tahun 2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011 [cited 2019 September 27]. Available from: <http://www.jdih.pom.go.id/showpdf.php>.
2. Biru T, Defersha A, Gelaw B, & Tegegne G. Drug utilization review of ciprofloxacin in the outpatient department of Boru Meda Hospital, South Wollo

- Zone, Amhara Region, Ethiopia. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2014;3(1):171-178.
3. Kuti, J. L. Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: A Guide For Your Stewardship Program, Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, CT USA. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2016;27(5):615-624.
 4. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 74 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [cited 2019 September 26]. Available from: <http://www.jdih.pom.go.id/showpdf.php>
 5. Stephens, M. Hospital Pharmacy 2nd edition. London : Pharmaceutical Press; 2011. 140p.
 6. Peterson, C., & Gustafsson, M. Characterisation of Drug-Related Problems and Associated Factors at a Clinical Pharmacist Service-Naïve Hospital in Northern Sweden. *Drugs Real World Outcomes*. 2017;4(2):97–107.
 7. Raini, M. Antibiotik Golongan Fluorokuinolon: Manfaat dan Kerugian, Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbangkes, Kemenkes. *Media Litbangkes*. 2016;26(3):163-174.
 8. Food and Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions. *FDA News Release, Food and Drug Administration (FDA)*. 2016.
 9. Mochtar C, Umbas R, Soebadi D, Rasyid N, Noegroho B, Poernomo B, Tjahjodjati, Danarto H, Wijanarko S, Warli S, Hamid A. Panduan Penatalaksanaan Klinis Pembesaran Prostat Jinak (Benign Prostatic Hyperplasia/BPH) Edisi Ke-2. Jakarta : Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAIU); 2015.
 10. Roveny. Terapi Farmakologis Hiperplasia Prostat Jinak. RSUK Kembangan Jakarta, *Kolumnis Harian Medan Bisnis*. 2016;43(4):251-256.
 11. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, & Wells B. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach Edisi ke-10. New York : McGraw-Hill Education; 2017. 5109-5148p, 3717-3759p.
 12. Seputra K, Tarmono, Noegroho B, Mochtar C, Wahyudi I, Renaldo J, Hamid A, Yudiana I, Ghinorawa T. Guideline Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria Edisi Ke-2. Jakarta : Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAIU); 2015.
 13. Australian Family Physician. Management of Dental Infections by Medical Practitioners. *The Royal Australian College of General Practitioners*. 2014;43(5):289-291.
 14. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook 22nd edition. American Pharmacists Association (APA), Lexi-Comp; 2013. 396-400p.
 15. Bollenbach, T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution. *Current Opinion in Microbiology* [Online]. 2015;27:1-9. Available from: www.sciencedirect.com. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.05.008>
 16. Stockley, I. H. Stockley's Drug Interaction 9th Edition. London : Pharmaceutical Press; 2010. 369-372p, 378-379p.
 17. Sendzik J, Shakibaei M, Schafer-Korting M, Lode H, Stahlmann R. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35(4):366-374.