

Potensi Interaksi Obat Pada Pasien COVID-19 Terkonfirmasi Dengan Komorbid Di Bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode April-Juni 2021

Potential Drug Interactions in Confirmed COVID-19 Patients with Comorbidities in Ward Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Period April-June 2021

Yuniar, AnindithaRachmah Ramadhiani*, Dini Asyifa, WindaKirana Ade Putri, Winta Sari Apriliana

Instalasi Farmasi. RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

Corresponding author: AnindithaRachmah Ramadhiani; Email: aninditha.rachmah.ar@gmail.com

Submitted: 29-11-2021

Revised: 31-12-2021

Accepted: 05-01-2022

ABSTRAK

LatarBelakang: Corona virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut coronavirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* atau SARS-CoV-2). Tantangan pengobatan pasien Covid -19 salah satunya adalah pada pasien dengan komorbid. Pemilihan terapi Covid-19 perlu mempertimbangkan interaksi obat Covid-19 dengan pengobatan penyakit komorbid. Mayoritas penderita penyakit penyerta mengalami polifarmasi, sehingga akan meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat. Tujuan: tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui interaksi obat dan mencegah terjadinya interaksi obat yang potensial pada pasien Covid-19 dengan komorbid di bangsal Ogan RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang. Metode: penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif pada pasien Covid-19 terkonfirmasi dengan Komorbid yang dirawat di bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode April-Juni 2021. Analisis interaksi obat menggunakan aplikasi Lexicomp. Tingkat keparahan interaksi ditentukan berdasarkan tingkat resiko, tingka tkeparahan, dan tingkat reliabilitas. Hasil: sampel dari penelitian ini berjumlah 23 pasien dengan jumlah potensi interaksi obat 94 interaksi. Persentase penyakit penyerta tertinggi ialah Hipertensi sebesar 48%. Serta persentase penggunaan obat>5 obat sebanyak 100%. Berdasarkan mekanisme, interaksi farmakodinamika 69% kejadian dan interaksi farmakokinetika 31% kejadian interaksi. Berdasarkan tingkat resiko interaksi persentase tertinggi pada kategori C sebesar 77% sehingga diperlukan pemantauan terapi. Berdasarkan tingkat keparahan, interaksi obat *moderate* tertinggi dengan persentase 74% kejadian, interaksi minor 21% kejadian, dan interaksi mayor 5% kejadian. Berdasarkan tingkat reliabilitas, persentase tertinggi pada kategori *fair* dengan 72 interaksi, *good* 18 interaksi, dan *Excellent* 5 interaksi.

Kata kunci: Covid-19; Potensi interaksi obat; Komorbid; Evaluasi penggunaan obat Covid-19

ABSTRACT

Background: Corona virus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by acute respiratory syndrome corona virus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* or SARS-CoV-2). One of the challenges in treating Covid-19 patients is in patients with comorbidities. The selection of Covid-19 therapy needs to consider the interaction of Covid-19 drugs with the treatment of comorbid diseases. The majority of patients with comorbidities have polypharmacy, which will increase the potential for drug interactions. Objective: The purpose of this study was to determine drug interactions and prevent potential drug interactions in Covid-19 patients with comorbidities in Ogan room of Dr.Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Methods: This study is an observational study which was conducted prospectively on confirmed Covid-19 patients with comorbidities who treated in the Ogan room of RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang period April-June 2021. Drug interaction analysis using the Lexicomp application. The severity of the interaction is determined based on the level of risk, severity, and level of reliability. Results: The highest percentage of comorbidities was hypertension at 48%. And the percentage of drug use > 5 drugs as much as 100%. Based on the mechanism, pharmacodynamic interactions were 69% and pharmacokinetic interactions were 31%. Based on the level of interaction risk, the highest percentage is in category C of 77%, so therapy monitoring is needed. Based on the severity, the highest moderate drug interaction with a percentage of 74% of events, 21% of minor interactions, and 5% of major interactions. Based on the level of reliability, the highest percentage is in the fair category with 72 interactions, 18 good interactions, and excellent 5 interactions.

Keywords: Covid-19; Potential drug interactions; Comorbid; Evaluation of Covid-19 drug use

PENDAHULUAN

Corona virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut *coronavirus-2* (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* atau SARS-CoV-2). Proses transmisi antar manusia yang cukup tinggi menyebabkan virus ini dengan cepat menyebar ke berbagai negara, termasuk Indonesia. Covid-19 ini sejak ditemukan menyebar secara luas hingga mengakibatkan pandemi global yang berlangsung sampai saat ini¹. Pada Maret 2021, jumlah pasien Covid-19 terkonfirmasi mencapai 117 juta di seluruh dunia, di Indonesia dilaporkan terdapat 1,38 juta kasus Covid-19 terkonfirmasi. Sedangkan untuk data pasien dengan komorbid terbanyak diantaranya penyakit hipertensi sebesar 50,5%, kemudian diikuti Diabetes Melitus 34,5%, dan penyakit jantung 19,6%².

Pengobatan pasien Covid-19 menggunakan antivirus seperti favipiravir, oseltamivir, atau remdesivir; antibiotika seperti azitromisin; multivitamin seperti vitamin D, vitamin C, dan Vitamin A³. Tantangan pengobatan pasien Covid -19 salah satunya adalah pada pasien dengan komorbid. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa hipertensi, diabetes, dan kardiovaskular merupakan penyakit komorbid terbanyak yang menyertai pada pasien Covid-19 di Indonesia⁴. Pemilihan terapi Covid-19 perlu mempertimbangkan interaksi obat Covid-19 dengan pengobatan penyakit komorbid. Mayoritas penderita penyakit penyerta mengalami polifarmasi, sehingga akan meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat⁵.

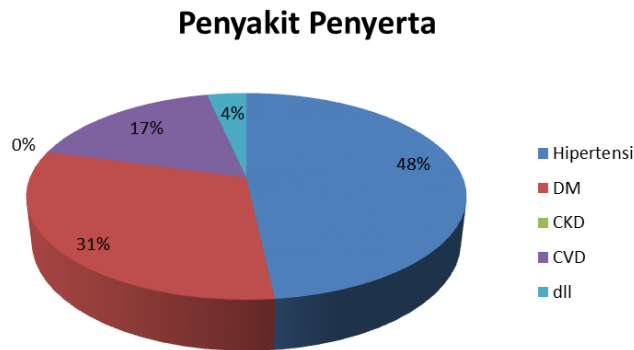
Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah yang terkait obat (*Drug-Related Problem*), kemudian diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi luaran klinis pasien⁶. Interaksi obat yaitu interaksi yang terjadi ketika efek suatu obat dipengaruhi oleh kehadiran obat lain. Interaksi obat dapat dipengaruhi oleh berbagai proses yaitu perubahan dalam farmakokinetika obat seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi⁷. Menurut Awortwe Charles (2020)⁸, interaksi obat yang digunakan selama infeksi Covid-19 dan obat-obatan yang diresepkan untuk pengelolaan komorbiditas dapat menyebabkan reaksi obat yang merugikan yang berkontribusi

pada memburuknya kondisi klinis pada pasien yang terkena, meningkatkan risiko rawat inap, memperlama pemulihan bahkan kematian. Menurut Koh Y. dkk (2005)¹¹ di antara faktor potensi DRPs, hubungan antara polifarmasi dan kejadian ADR (*adverse drug reaction*) telah paling banyak dipelajari dan didokumentasikan. Insiden ADR secara konsisten terbukti meningkatkan dalam eksponensial daripada secara linear dengan jumlah obat yang dikonsumsi. Berdasarkan *systematic review* Iloanusi et al (2021)¹² menunjukkan bahwa polifarmasi dikaitkan dengan hasil klinis yang merugikan diantara pasien dengan Covid-19. Hasil klinis yang dilaporkan termasuk *Adverse Drug Reactions* (ADRs), *Acute Kidney Injury* (AKI), peningkatan risiko infeksi Covid-19, memperparah COVID-19, dan kematian. Untuk pasien geriatri dengan Covid-19 perlu dilakukan penyesuaian dosis

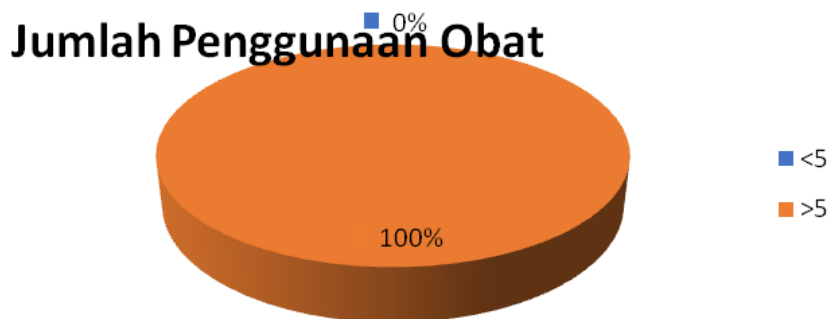
Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian potensi interaksi obat pada pasien Covid-19 terkonfirmasi dengan komorbid di bangsal Ogan RSUP Dr. Moh. Hosein Palembang. Penelitian ini diharapkan akan meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah terjadinya kejadian yang tidak diinginkan berkaitan dengan pengobatan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif pada pasien Covid-19 terkonfirmasi dengan Komorbid yang dirawat di bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode April-Juni 2021. Sampel penelitian ini adalah data rekam medik dan instruksi medis farmakologis, pasien dengan diagnosa Covid-19 terkonfirmasi dengan Komorbid yang memenuhi kriteria inklusi yaitu: Pasien dengan diagnose penyakit Covid-19 terkonfirmasi; Pasien dengan penyakit penyerta (komorbid); Pasien yang menjalani rawat inap di bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pengumpulan data dilakukan dengan mengumpulkan catatan pengobatan yang diberikan oleh dokter kepada pasien yang diperoleh dari catatan rekam medik pasien dan instruksi medis farmakologis. Obat yang digunakan pasien selama perawatan dikumpulkan dan dilakukan analisis interaksi obat menggunakan aplikasi Lexicomp. Apabila tingkat keparahan interaksi obat berada pada



Gambar 1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta



Gambar 2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jumlah Penggunaan Obat

poin D dan X, maka apoteker akan melakukan konfirmasi pada DPJP mengenai interaksi pada pemilihan terapi tersebut. Penelitian ini sudah mendapatkan ethical kliren dari Komite Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan dinyatakan layak etik sesuai standar WHO 2011.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil: Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Karakteristik pasien berdasarkan penyakit penyerta (Gambar 1), dapat dilihat bahwa pasien dengan penyakit penyerta hipertensi sebanyak 14 pasien, Diabetes Melitus 9 pasien, CKD 0 pasien, CVD 5 pasien, dan lain-lain 1 Pasien.

Berdasarkan Jumlah Penggunaan Obat

Karakteristik pasien berdasarkan jumlah penggunaan obat dapat dilihat (Gambar 2) bahwa persentase pasien yang mendapatkan obat <5 sebanyak 0% dan yang mendapatkan obat >5 sebanyak 100% pasien.

Gambaran Potensi Interaksi Obat yang Terjadi

Berdasarkan gambaran mekanisme interaksi obat (Gambar 3), dapat dilihat bahwa persentase farmakodinamika 69% yaitu 66 interaksi dan farmakokinetika 31% yaitu 29 interaksi.

Gambaran Potensi Interaksi Obat

Gambaran interaksi potensi obat dapat dilihat pada Tabel I.

Pembahasan: Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Dari hasil penelitian yang dilakukan pada pasien Covid-19 terkonfirmasi dengan komorbid di bangsal Ogan, faktor komorbid yang paling banyak dijumpai hipertensi sebanyak 14 pasien, Diabetes Melitus 9 pasien, CKD 0 pasien, CVD 5 pasien, dan lain-lain 1 Pasien. Hal ini sejalan dengan data terbaru nasional tanggal 22 November 2020 yang menunjukkan persentase komorbid pada pasien COVID-19 didominasi oleh hipertensi sebesar 50,4% yang kemudian

Tabel I. Gambaran Interaksi Obat

Tingkat Resiko	Keparahan	Tingkat Reliabilitas			
		Poor	Fair	Good	Excellent
B	Minor: 13		5	7	1
	Moderate: 1			1	
	Major: 2		2		
C	Minor: 1		1		
	Moderate: 69		57	8	4
	Major: 1		1		
D	Moderate: 6		5	1	
	Major: 1		1		
X	Major: 1		1		

Tabel II. Gambaran Potensi Interaksi Obat Berdasarkan parameter

Parameter	Frekuensi	Persentase (%)
Tingkat resiko		
A	0	0
B	14	15
C	73	77
D	7	7
X	1	1
Keparahan		
Minor	15	16
Moderate	54	57
Mayor	4	4
Tingkat Reliabilitas		
Poor	0	0
Fair	72	76
Good	18	19
Excelent	5	5

diikuti oleh DM sebesar 35,5%, dari 1.819 data yang tersedia². Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh *Fried et al.* (2020) yang juga menunjukkan persentase komorbid hipertensi (46,7%) lebih besar daripada DM (27,8%). Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh *Huang et al.* (2020) justru menunjukkan bahwa komorbid pada pasien COVID-19 didominasi oleh DM (20%), diikuti oleh hipertensi dan penyakit jantung lainnya dengan persentase sebesar 15%.

Jumlah Penggunaan Obat

Polifarmasi adalah penggunaan lebih atau sama 5 macam obat secara bersamaan setiap hari. Polifarmasi berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya *drug related problems* (DRPs), dan *outcomes* klinik yang merugikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, persentase pasien yang mendapatkan obat <5 sebanyak 0% dan yang mendapatkan obat >5

sebanyak 100% pasien. Menurut *Koh Y. dkk* (2005) di antara faktor potensi DRPs, hubungan antara polifarmasi dan kejadian ADR (*adverse drug reaction*) telah paling banyak dipelajari dan didokumentasikan. Insiden ADR secara konsisten terbukti meningkatkan dalam eksponensial dari pada secara linear dengan jumlah obat yang dikonsumsi. Berdasarkan *systematic review* *Iloanusi et al* (2021) menunjukkan bahwa poli farmasi dikaitkan dengan hasil klinis yang merugikan diantara pasien dengan Covid-19. Hasil klinis yang dilaporkan termasuk *Adverse Drug Reactions* (ADRs), *Acute Kidney Injury* (AKI), peningkatan risiko infeksi Covid-19, memperparah COVID-19, dan kematian. Untuk pasien geriatri dengan Covid-19 perlu dilakukan penyesuaian dosis.

Gambaran Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi obat berdasarkan mekanisme ada 2 yaitu interaksi farmakokinetika dan

Tabel III. Gambaran Interaksi Obat tingkat resiko D dan X

Interaksi Obat	Mekanisme	Tingkat Resiko	Tingkat keparahan	Tingkat Reliabilitas	Manajemen	Tindak Lanjut
Azitromisin dan Domperidon	Farmakodina mika	D	Moderate	Fair	Monitoring perpanjangan interval QTc dan tanda-tanda aritmia jantung	Monitoring EKG pasien, didapatkan kadar EKG pasien normal
Heparin dan Ketorolac	Farmakodina mika	D	Moderate	Good	Monitoring tanda-tanda perdarahan, jika diperlukan turunkan dosis heparin	Monitoring nilai D-dimer pasien, didapatkan nilai D-dimer pasien tinggi, interaksi kedua obat merupakan interaksi sinergis untuk menurunkan kadar D-dimer pada pasien
Verapamil dan farmakokineti Atorvastatin	ka	D	Moderate	Fair	Pertimbangkan untuk menggunakan atorvastatin dosis rendah bila digunakan bersama dengan verapamil, dan pantau tanda-tanda toksisitas atorvastatin (misalnya, miosis, rhabdomyolisis, hepatotoksitas)	Melakukan pemantauan kadar ureum, kreatinin, dan fungsi ginjal pada pasien sebagai penanda rhabdomyolisis, didapatkan fungsi ginjal pasien baik
Enoxaparin dan Heparin	Farmakodina mika	D	Mayor	Fair	Monitoring tanda-tanda perdarahan, jika diperlukan turunkan dosis heparin	Monitoring nilai D-dimer pasien, didapatkan nilai D-dimer pasien tinggi, interaksi kedua obat merupakan interaksi sinergis untuk menurunkan kadar D-dimer pada pasien
Azitromisin dan Enoxaparin	Farmakokineti ka	D	Moderate	Fair	Monitoring tanda-tanda perdarahan	Monitoring nilai D-dimer pasien, didapatkan kadar D-dimer pasien tinggi, interaksi kedua obat merupakan interaksi sinergis untuk menurunkan kadar D-dimer pada pasien
Sukralfat dan Vitamin D	Farmakokineti ka	X	Mayor	Fair	Beri jarak waktu minum obat pasien minimal 2 jam	Memberikan etiket penggunaan obat dan mengedukasi pasien dan perawat untuk memberikan jarak waktu minum obat antara sukralfat dan vitamin D minimal 2 jam

interaksi farmakodinamika⁵. Pada penelitian ini dari 95 potensi interaksi yang terjadi dapat dilihat bahwa persentase farmakodinamika 69% dan farmakokinetika 31%. Mekanisme yang paling banyak terjadi yaitu farmakokinetika, Mekanisme farmakokinetika dapat terjadi pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Mekanisme farmakodinamika ini menunjukkan bahwa obat-obatan yang dikonsumsi dapat saling berinteraksi pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga dapat terjadi efek aditif, sinergis (saling memperkuat) dan antagonis (saling meniadakan)⁵. Mekanisme yang dapat memberikan efek yang fatal yaitu mekanisme farmakodinamika, karena jika interaksi terjadi pada suatu obat maka akan terjadi juga dengan obat sejenisnya, sedangkan mekanisme farmakokinetika interaksi yang terjadi pada satu obat belum tentu terjadi pada obat lainnya, kecuali jika memiliki sifat-sifat farmakokinetika yang sama¹³.

Gambaran Potensi Interaksi Obat

Tabel III menunjukkan gambaran interaksi obat tingkat resiko D dan X. Interaksi antara domperidon dan azitromisin berpotensi menyebabkan perpanjangan interval QTc. Berdasarkan FDA *Drug Safety Communication* (2013), azitromisin dapat menyebabkan irama jantung tidak teratur yang berpotensi fatal. Selain itu azitromisin dapat menyebabkan perpanjangan interval QTc, menurunkan kadar kalium atau magnesium dalam darah, serta aritmia. Perpanjangan interval QTc akan meningkatkan resiko terjadinya *torsade de pointes*. Sehingga perlu dilakukan monitoring perpanjangan interval QTc dan tanda-tanda aritmia.

Pasien Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit menunjukkan kejadian koagulopati, sehingga disarankan pemberian anti-koagulan profilaksis. Antikoagulan profilaksis yang disarankan adalah *low molecular weight heparin* (LMWH) (lebih direkomendasikan) atau *unfractionated heparin* (UFH)¹⁴. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) merekomendasikan pemeriksaan D-dimer, masa prothrombin (prothrombin time/PT) dan hitung trombosit pada semua pasien dengan infeksi Covid-19. Pemberian anti-koagulan heparin yang dikombinasikan dengan ketorolac sebagai analgesic memiliki resiko perdarahan¹⁵. Sehingga diperlukan pemeriksaan nilai D-

Dimer, INR, PT dan APTT dari pasien. Apabila diperlukan dapat dilakukan penyesuaian dosis heparin.

Penggunaan secara bersama antara verapamil dan atorvastatin dapat menimbulkan interaksi, dimana kedua obat sama-sama dimetabolisme di CYP450 3A4. Verapamil akan menyebabkan peningkatan konsentrasi atorvastatin bebas di darah, sehingga dapat menyebabkan peningkatan resiko efek samping atorvastatin salah satunya adalah rhabdomyolisis¹⁶. Sehingga perlu dilakukan pemantauan kadar ureum, kreatinin, dan fungsi ginjal pada pasien sebagai penanda rhabdomyolisis.

Penggunaan secara bersama antara azitromisin dan antikoagulan enoxaparin berpotensi berinteraksi menyebabkan perdarahan. Azitromisin merupakan *inhibitor* enzim CYP3A4 sehingga apabila dikombinasikan dengan dengan anti-koagulan akan menyebabkan peningkatan konsentrasi enoxaparin bebas di darah, sehingga dapat menyebabkan peningkatan resiko efek samping diantaranya perdarahan¹⁷. Sehingga perlu dilakukan monitoring tanda-tanda perdarahan diantaranya nilai D-dimer. Penggunaan Sukralfat dan vitamin D secara bersamaan dapat menimbulkan interaksi pada fase absorpsi. Sukralfat dapat terikat dan mengganggu absorpsi vitamin larut lemak seperti vitamin A, D, E, dan K. Sehingga pemberian antara vitamin D dan sukralfat harus diberikan jeda minimal 2 jam.

Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan ada 3 kelompok yaitu interaksi minor, moderat dan mayor. Interaksi minor merupakan interaksi yang terjadi tidak menimbulkan perubahan status klinis pada pasien, namun untuk mengantisipasi hal yang tidak diinginkan maka dapat di monitoring gejala dan nilai laboratorium yang terkait dengan penggunaan obat¹⁸. Interaksi moderat merupakan interaksi yang mungkin terjadi dalam pengobatan dan diperlukan perhatian medis, interaksi ini dapat dicegah dengan cara memberikan jeda waktu pada saat mengkonsumsi obat terutama untuk obat yang berinteraksi secara farmakokinetika, sehingga kedua obat tersebut tidak dikonsumsi secara bersamaan atau hanya menggunakan salah satu obat dalam keadaan khusus. Potensi interaksi moderat dapat terjadi di semua usia, tetapi lebih banyak terjadi pada usia lanjut karena adanya

perubahan usia, fisiologis, peningkatan risiko terkenanya penyakit kronis yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan konsumsi obat lebih dari satu¹⁹. Interaksi mayor merupakan interaksi yang memiliki signifikansi klinik yang sangat tinggi, sehingga kombinasi obat perlu dihindari. Jika kombinasi obatnya harus tetap dikonsumsi, maka perlu dilakukan monitoring ketat dan jika terjadi reaksi obat yang sangat merugikan, pengobatan harus dihentikan²⁰.

Berdasarkan hasil penelitian, data tingkat reliabilitas interaksi obat yang paling banyak terjadi *Fair* 76%, *Good* 19%, *Excellent* 5%, dan *Poor* 0%. *Fair* adalah dokumentasi tersedia tetapi belum cukup data, dicurigai kemungkinan adanya interaksi. *Good* adalah terdapat dokumentasi yang menyatakan interaksi. Sedangkan *Excellent* adalah adanya bukti klinis yang menyatakan adanya interaksi obat. Penelitian ini belum menunjukkan gambaran berapa jumlah konfirmasi obat yang dilakukan ke DPJP, berapa konfirmasi yang diterima dan berapa konfirmasi yang belum diterima.

KESIMPULAN

Terdapat Interaksi Obat pada pengobatan pasien Covid 19 dengan komorbid di Bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Persentase komorbid pada pasien COVID-19 didominasi oleh hipertensi sebesar 14 (48%) pasien dan DM sebesar 9 (31%) pasien, kejadian ADE (*adverse drug event*) ditemukan pada pasien yang mendapatkan lebih dari 5 terapi obat, Mekanisme interaksi obat yang terjadi adalah farmakodinamik sebesar 69% dan farmakokinetik 31%, Tingkat Resiko Interaksi Obat didominasi oleh level C (butuh monitoring) sebesar 77% diikuti oleh level B (tidak memerlukan tindakan apapun sebesar 15%, Gambaran Tingkat Keparahan Interaksi Obat didominasi oleh tingkat *moderate* sebesar 74% dan *minor* sebesar 21%, Gambaran Tingkat Reliabilitas Interaksi Obat adalah tingkat *fair* sebesar 76% dan tingkat *good* sebesar 19%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Direktur Utama RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah membuka kesempatan untuk melakukan penelitian dan semua pihak yang terlibat dalam penelitian

DAFTAR PUSTAKA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak J Autoimmun.
2. COVID-19, G. (2020). Peta Sebaran Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Retrieved 12 Maret (2021), from <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Kementerian Kesehatan. (2020). Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3. Retrieved 12 Maret (2021). Diambil kembali dari covid19.kemkes.go.id
4. Karyono, D. R., & Wicaksana, A. L. (2020). Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), 77.
5. Faizah, A.K. 2018. Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Pneumonia Di RS Pendidikan Surabaya. *Scientia Jurnal Farmasi dan Kesehatan*. 8: 1: 86-91.
6. Hartiwan, M. dkk. 2018. Kajian Interaksi Obat Potensial Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di RSUD Dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya Periode April-Mei 2017. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 4: 2.
7. Fitrianto, H., Azmi S, dan Kadri, H., 2014. Artikel Penelitian Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Esensial di Poliklinik Ginjal Hipertensi RSUP DR. M. Djamil. *Jurnal. Fk. Unand.ac.id* 3 (1), pp. 45-48
8. Awortwe, C., Cascorbi, I. 2020. Meta-analisis tentang komorbiditas COVID-19 yang memperburuk hasil dan potensi interaksi obat-obat terkait. *Penelitian Farmakologis*.
9. Fried, M.W., Crawford, J.M., Mospan, A.R., Watkins, S.E., Hernandez, B.M., Zink, R.C., Elliott, S., Burleson, K., Landis, C., Reddy, K.R. and Brown Jr, R.S., 2020. Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499515>
10. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X. and Cheng, Z., 2020. Clinical features of

- patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), pp.497- 506.
11. Koh Y, Kutty FBM, Li SC. 2005. Drugrelated problems in hospitalized patients on polypharmacy: the influence of age and gender. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 1(1): 39-48.
 12. Iloanusi, Sorchi., Osaro, Mgbere., and Ekere J. Esseini. 2021. Polypharmacy among COVID-19 patients : A systematic review. *J Am Pharm Assoc.* doi: 10.1016/j.japh.2021.05.00613. BPOM RI, 2017. *Siaran Pers Badan POM RI Dukung Daya Saing Produk Kosmetik Indonesia.*
 13. BPOM RI, 2017. *Siaran Pers Badan POM RI Dukung Daya Saing Produk Kosmetik Indonesia.*
 14. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Indonesia.2020. *Rekomendasi IDI Pemberian Antikoagulan Profilaksis pada Pasien COVID-19 yang Dirawat di Rumah Sakit.* PDS PATKLIN, Jakarta.
 15. Green, David, et al. 1996, Interaction of Low Molecular Weight Heparin with Ketorolac, *J Lab Clin Med*, Vol 127.
 16. Wang, Yi Chun. et al. 2016, Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers, *Medicine* Vol. 2 No. 2,
 17. 18. Ansari, J., 2010. Drug Interaction and Pharmacist. *Journal of Young Pharmacists.* 2: 326-331
 18. Rattanawong, Pattara et al. 2020. Guidance on Short-Term Management of Atrial Fibrillation in Coronavirus Disease 2019. *Journal of the American Heart Association.*
 19. Annisa, N dan Rizky, A. 2012. Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Geriatri: Studi Retrospektif Pada Apotek di Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia.* 1: 3: 96-101.
 20. Anggraini, A. dkk. 2018. Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Di Ruang Intensive Care Unit (ICU) Di Salah Satu Rumah Sakit Swasta Di Bandung. *Jurnal Farmasi Indonesia.* 15: 02.