
INTERAKSI ANTIBIOTIK DENGAN OBAT LAINNYA PADA PASIEN PEDIATRI: SEBUAH KAJIAN NARATIF

Sarah Puspita Atmaja^{1*}, Aloysia Yossy Kurniawaty², Yosua Adi Kristariyanto³
^{1,2,3}Fakultas Farmasi Universitas Kristen Immanuel

*sarah@ukrimuniversity.ac.id, aloysia@ukrimuniversity.ac.id, yosua_ak@ukrimuniversity.ac.id

Submitted: 28-09-22

Revised: 30-09-22

Accepted: 30-09-22

ABSTRAK

Peresepan obat antibiotik pada pasien pediatri umumnya disertai dengan obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi gejala penyakit. Oleh karenanya tidak jarang didapati adanya interaksi antibiotik dengan obat lainnya yang bersifat minor, moderate maupun mayor. Kajian naratif ini merangkum kejadian interaksi antibiotik dengan obat lainnya dari beberapa penelitian yang bersumber dari *Google scholar* dengan kata kunci: interaksi AND antibiotik AND anak, *antibiotic AND interaction AND pediatric AND Indonesia*. Dari hasil penelusuran didapati interaksi antibiotik dengan obat lainnya pada berbagai tingkat interaksi, namun acuan yang seringkali digunakan untuk mengevaluasi potensi interaksi obat tersebut menggunakan acuan interaksi obat pada pasien dewasa. Hal tersebut menyebabkan prediksi interaksi yang berlebihan atau kurang dari yang seharusnya. Oleh karena itu masih ada kesempatan atau pandangan penelitian interaksi obat khususnya antibiotik pada golongan pasien pediatri.

Kata kunci : antibiotik, interaksi, pediatri

ABSTRACT

Prescribing antibiotics in pediatric patients is generally accompanied by drugs used to treat symptoms of the disease. Therefore, it is not uncommon to find interactions of antibiotics with other drugs that are minor, moderate or major. This narrative study summarizes the incidence of antibiotic interactions with other drugs from several studies sourced from Google scholar with key word antibiotic AND interaction AND pediatric AND Indonesia. We found that the interaction of antibiotics with other drugs at various levels of interaction. However, the reference that is often used to evaluate the potential for drug interactions is the reference for adult. It leads to over or under predicted interactions. Therefore, there still an opportunity to conduct research on drug interactions, especially antibiotics in pediatric patients

Key words : antibiotic, interaction, pediatric

PENDAHULUAN

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat infeksi merupakan masalah kesehatan yang masuk ke dalam sepuluh penyakit terbanyak di Indonesia pada tahun 2011 [1]. Infeksi merupakan serangkaian kejadian masuknya organisme asing penyebab penyakit sehingga menimbulkan reaksi pada jaringan inangnya dan sering disebabkan oleh mikroorganisme seperti virus dan bakteri [2]. Infeksi merupakan salah satu penyebab terbesar kematian anak-anak. Berdasarkan laporan dari *United Nations Children's Fund* (UNICEF) tahun 2015 terdapat 3 juta kematian balita di dunia yang disebabkan infeksi saluran pernafasn akut, diare, malaria, meningitis , tetanus, HIV dan campak [3].

Penatalaksanaan infeksi yang disebabkan bakteri pada umumnya menggunakan antibiotik. Penelitian mengenai penggunaan antibiotik di beberapa daerah di Banten yang dilakukan oleh Alkaff, dkk (2019) didapatkan 66 % persepsian antibiotik untuk pasien anak-anak.[4], sedangkan evaluasi penggunaan antibiotik di salah satu rumah sakit Jakarta didapatkan 41,7% dari 619 pasien anak mendapatkan antibiotik [5]. Pasien anak yang terdiagnosis infeksi sedikitnya mendapatkan obat lebih dari dua dikarenakan selain untuk mengatasi infeksi dengan antibiotik, pasien juga mendapatkan terapi simptomatis [6]. Penggunaan antibiotik bersamaan dengan obat lain dapat berpotensi interaksi obat. Interaksi obat merupakan kejadian yang menyebabkan modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan bersamaan sehingga menyebabkan perubahan efektifitas atau toksisitas satu obat atau lebih [7].

Interaksi obat dapat berupa interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetika merupakan interaksi yang terjadi pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi yang dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat, sedangkan interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada reseptor atau tempat kerjanya [8]. Tingkat keparahan dari interaksi dibagi menjadi interaksi mayor, moderate dan minor. Interaksi mayor memiliki dampak dapat menimbulkan mortalitas. Interaksi moderate dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien, sedangkan interkasi minor memiliki dampak yang tidak signifikan secara klinis [9].

Pasien anak memiliki keadaan fisiologis dan anatomis yang berbeda dengan orang dewasa dikarenakan organ tubuh anak masih berkembang. Hal ini menyebabkan perbedaan dalam aspek farmakokinetika obat jika dibandingkan dengan orang dewasa. Oleh karenanya dengan adanya kejadian interaksi obat pada penggunaan berbagai macam obat untuk anak dapat menjadi potensi yang bisa menimbulkan efek yang tidak diinginkan [10]. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui kejadian interaksi obat antibiotik pada kelompok pasien anak-anak.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah kajian literatur yang bersumber dari jurnal ilmiah nasional maupun internasional. Pencarian jurnal yang digunakan sebagai sumber kajian dilakukan melalui mesin pencari *Google scholar* dengan kata kunci: interaksi AND antibiotik AND anak , *antibiotic AND interaction AND pediatric AND Indonesia*. Jurnal yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi sebagai berikut : memuat tentang interaksi antibiotik dengan obat lain pada pasien anak serta mencantumkan persentase tingkat keparahan yang dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir

HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi obat-obat

Interaksi antar obat dapat menyebabkan perubahan kadar dan efek satu atau lebih obat yang diberikan secara bersamaan. Obat yang satu dapat meningkatkan efek atau menurunkan efek dari obat yang lain, memperpanjang atau memperpendek efek obat yang lain. Interaksi obat dibedakan menjadi dua yaitu interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik. Dikatakan interaksi farmakokinetik jika terdapat interaksi dua obat atau lebih yang memberikan dampak pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi, sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi jika dua obat atau lebih bekerja pada reseptor yang sama sehingga dapat menghasilkan efek sinergis atau antagonis [11].

Interaksi antibiotik dengan obat lain pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi

Interaksi antibiotik dengan obat lainnya pada fase absorpsi dapat terjadi dikarenakan pembentukan kompleks. Sebagai contoh tetrasiklin di saluran pencernaan dapat bergabung dengan ion logam seperti kalsium, magnesium, aluminium atau besi sehingga membentuk kompleks yang dapat menurunkan absorpsi. Antasid dapat menurunkan absorpsi dari antibiotik golongan flurokuinolon (contohnya: siprofloksasin), tetrasiklin dan penisilin dikarenakan pembentukan kompleks dengan ion logam, sehingga disarankan pemberian antasid dan flurokuinolon perlu diberi jeda kurang lebih 2 jam. Metoklopramid dapat meningkatkan kecepatan pengosongan lambung sehingga mempercepat absorpsi dari terasiklin [12]. Antibiotik Trimethoprim-sulfamethoxazole berinteraksi dengan warfarin pada fase distribusi yang menghasilkan perubahan ikatan protein warfarin sehingga dapat meningkatkan konsentrasi warfarin di darah yang akhirnya dapat menghasilkan peningkatan efek dari warfarin. Pada kondisi ini disarankan untuk mengganti dengan antibiotik lainnya [13].

Interaksi antibiotik dengan obat lain pada fase metabolisme bisa terjadi dikarenakan aktivasi mekanisme transkripsi sehingga dapat meningkatkan sintesis enzim sitokrom P450. Penginduksi enzim yang sering kali berperan dalam peningkatan aktivitas dari CYP450 adalah rifampisin dan

beberapa obat tuberkulosis. Rifampisin menginduksi enzim CYP3A di liver sehingga dapat meningkatkan eliminasi sejumlah obat yang merupakan substrat dari CYP3A4 seperti midazolam, quinidin, siklosporin dan beberapa steroid [12]. Antibiotik golongan kuinolon seperti ofloksasin, siprofloksasin menghambat CYP1A2 yang juga terlibat dalam metabolisme teofilin atau klozapin. Hal tersebut menyebabkan peningkatan kadar teofilin pada pemberian siprofloksasin dan teofilin secara bersamaan sehingga dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan pada jantung dan gastrointestinal [14].

Konsentrasi antibiotik golongan beta laktam dapat meningkat dikarenakan pengaruh obat-obatan seperti probenid, metotreksat, spirin dan indometasin pada fase sekresi di tubular. Pemberian bersamaan probenid dapat menghasilkan dua kali peningkatan area under curve (AUC) amoksisilin, penisilin. Peningkatan kadar ini seringkali diinginkan untuk tatalaksana meningitis dan endokarditis [15].

Potensi interaksi obat golongan antibiotik pada pasien pediatrik

Berdasarkan hasil penelusuran jurnal penelitian didapatkan hasil potensi interaksi antibiotik pada pasien pediatrik yang dirangkum dalam tabel di bawah ini.

Tabel 1. Potensi Interaksi obat golongan antibiotik pada pasien pediatrik

Penulis	Pada terapi	Nama obat	Signifikansi interaksi	Presentasi
[16]	Bronkhitis	Amoxicillin x eritromisin	minor	57,15%
		Rifampisin x isoniazid	mayor	42,85%
[17]	Pneumonia komunitas	Isoniazid x rifampicin	mayor	1,7 %
		Rifampicin x pirazinamid	minor	1,7 %
		Isoniazid x pirazinamid	minor	1,7 %
[18]	Diare infeksi	Gentamisin x ceftriaxone	moderate	13,5 %
		Gentamicin x ampicilin	moderate	13,5 %
[19]	Infeksi lainnya	Ampicilin x gentamisin	moderate	45,5%
		Isoniazid x parasetamol	mayor	18,2%
		Rifampisin x parasetamol	moderate	18,2 %
		Isoniazid x metilprednisolone	minor	9,1 %
		Rifampisin x metilprednisolone	moderate	9,1 %

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi klinis dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori. Pertama adalah kategori minor, artinya interaksi yang terjadi tidak berbahaya. Kategori *moderate*/menengah terjadi apabila interaksi menghasilkan peningkatan efek samping obat, perubahan status/kondisi kesehatan pasien sehingga membutuhkan penanganan medis. Yang terakhir, kategori mayor yang berarti interaksi obat tersebut dapat membahayakan nyawa pasien dan menimbulkan kerusakan lain yang permanen [20].

Interaksi yang terjadi pada penggunaan eritromisin bersamaan dengan amoksisilin belum terdapat data klinis hanya data secara in vitro. Interaksi dari kedua obat tersebut tidak memerlukan penanganan klinis, malahan pemberian kombinasi eritromisin dan amoksisilin memiliki efek sinergis yang bisa melampaui efek antimikroba jika diberikan secara tersendiri [21]. Interaksi rifampisin dan isoniazid dapat menghasilkan toksisitas isoniazid. Hal ini disebabkan rifampisin dapat meningkatkan metabolisme isoniazid dan menghasilkan metabolit yang bersifat hepatotoksik. Pemberian aminoglikosida dan sefalosporin dapat menyebabkan risiko nefrotoksik, namun belum ada mekanisme interaksi sefalosporin dengan aminoglikosida yang dapat menjelaskan mengenai dampaknya pada nefrotoksitas [22] [23]

Gentamisin yang merupakan golongan antibiotik aminoglikosida sudah sering dikombinasikan penggunaannya bersama dengan ampisilin yang merupakan golongan beta laktam dikarenakan mekanisme yang sinergi dari kedua obat ini. Beta laktamase dapat meningkatkan porositas dari dinding sel bakteri sehingga dapat meningkatkan penetrasi aminoglikosida untuk mencapai ribosom bakteri. Pada penelitian retrospektif didapatkan bahwa kombinasi kedua antibiotik tersebut menghasilkan respon klinis yang lebih baik pada kelompok pasien neutropenia, bakteremia yang disebabkan *Pseudomonas aeruginosa*, namun berdasarkan penelitian meta analisis pemberian kedua antibiotik tersebut tidak sesuai jika diberikan sebagai terapi definitif infeksi bakteri gram negatif [24].

Interaksi isoniazid dan rifampisin dengan parasetamol merupakan interaksi pada fase metabolisme, dengan peningkatan metabolisme parasetamol oleh enzim CYP2E1. Isoniazid dan rifampisin menginduksi sitokrom P450 isoenzim CYP2E1 sehingga akan menghasilkan metabolit toksik dari parasetamol yang pada akhirnya dapat berdampak pada hepatotoksitas [25]. Kadar serum isoniazid dapat diturunkan dengan kortikosteroid dengan cara meningkatkan kecepatan asetilasi hepar pada kecepatan/akselerasi lambat serta meningkatkan klirens ginjal dengan kecepatan/akselerasi cepat maupun lambat [26]

Peningkatan Potensi Interaksi Obat pada Pasien Pediatri dibandingkan Pasien Dewasa

Perbedaan pengaruh interaksi obat pada profil farmakokinetika antara pasien pediatri dengan pasien dewasa bisa terjadi. Hal ini disebabkan karena proses fisiologi yang bergantung usia sehingga dapat mempengaruhi luaran farmakokinetika maupun farmakodinamika. Pada penelitian yang telah dilaporkan didapatkan bahwa dari 24 pasang obat (data interaksi obat dari 31 pasien pediatri dan 33 pasien dewasa) ada 10 pasang obat yang memiliki level paparan yang berbeda jika dibandingkan pada pasien dewasa, misalnya interaksi obat carbamazepin dengan eritromisin memiliki level paparan interaksi berlipat 2,13 kali dibanding pada pasien dewasa, interaksi rifampisin dan efaviren memiliki level paparan yang sama pada pasien pediatri dan dewasa, interaksi obat fenitoin dengan

kloramfenikol pada pasien pediatri didapatkan 0,58 kali lipat lebih rendah level paparan interaksinya dibandingkan pada pasien dewasa [27]

Penelitian mengenai interaksi isoniazid dan pirazinamid yang telah dilaporkan (tabel 1) dinyatakan merupakan interaksi minor, namun dari penelitian yang dilakukan oleh Swaminathan, dkk (2016) diidentifikasi adanya interaksi negatif antara isoniazid dengan pirazinamid maupun rifampisin. Interaksi tersebut merupakan hasil dari sifat antagonis isoniazid yang muncul bergantung pada konsentrasi isoniazid. Antagonis bergantung pada konsentrasi/ *concentration-dependent antagonism* terjadi pada rentang konsentrasi tertentu yang menyebabkan pembatasan kemampuan dosis optimal pada pediatri dalam mengatasi penyakit, dimana konsentrasi isoniazid yang dicapai pada pemberian dosis lazim terapi tuberkulosis pada anak berada tepat pada di zona antagonis. Hal ini menyebabkan tidak tercapainya kesembuhan bahkan dihubungkan dengan tingginya angka kematian tuberkulosis anak [28]. Penelitian selanjutnya menjelaskan mengenai fenomena antagonis bergantung konsentrasi pada isoniazid. Pada pasien anak yang menggunakan kombinasi pirazinamid, rifampisin dan isoniazid dengan kadar maksimum dalam darah masing-masing $\leq 38,10$ mg/L; $\leq 6,20$ mg/L; $AUC_{0-24} < 31,80$ mg/L untuk masing-masing obat menyebabkan luaran yang buruk pada pasien pediatri dibandingkan dengan kombinasi pirazinamid dan rifampisin dengan kadar puncak yang sama ditambah dengan isoniazid dengan kadar $< 31,80$ mg/dL. Pada pasien dewasa dengan kadar puncak isoniazid $< 4,6$ mg/L dan rifampisin $C_{max}/MIC < 28$ akan muncul sifat antagonis isoniazid sehingga berpengaruh pada konversi sputum, sedangkan pasien dengan kadar puncak isoniazid $> 4,6$ mg/L menghasilkan peningkatan angka konversi sputum pada pasien tuberkulosis dewasa [27] [28]

Perlunya Studi Interaksi Obat Antibiotik dengan Obat lainnya pada Populasi Pediatri

Rekomendasi yang sering digunakan sebagai acuan interaksi obat pada pediatri adalah pedoman yang digunakan pada populasi dewasa, namun ekstrapolasi data interaksi obat dari populasi dewasa ke populasi pediatri bisa menghasilkan prediksi interaksi obat yang terlalu berlebihan atau dibawah nilai yang seharusnya. Beberapa variabel dapat mempengaruhi potensi interaksi obat pada pasien pediatri dibandingkan dengan pasien dewasa. Sebagai contoh perubahan fisiologis seperti pH intragastrik, pengosongan lambung, motilitas usus, ikatan protein dan transporter pada setiap fase perkembangan anak dapat mempengaruhi enzim pemetabolisme obat. Selain itu bisa juga terjadi perbedaan hubungan paparan dan respon obat yang diakibatkan perubahan ekspresi dan fungsi protein yang memediasi efek obat [29]. Oleh karena itu perlu dipertimbangkan studi potensi interaksi obat pada pediatri dalam program pengembangan obat.

KESIMPULAN

Interaksi obat antibiotik dengan obat lainnya pada kelompok pasien pediatri didapatkan dalam berbagai tingkatan dari mulai minor, moderate dan mayor. Setiap interaksi memiliki mekanisme tersendiri yang dapat menghasilkan peningkatan atau penurunan efektivitas antibiotik. Namun acuan penilaian interaksi obat pada pasien pediatri seringkali menggunakan data interaksi dari pasien dewasa, hal ini menyebabkan prediksi interaksi obat yang terlalu berlebihan atau dibawah yang seharusnya. Oleh karena itu masih ada peluang penelitian mengenai potensi interaksi obat pada pediatri yang pada akhirnya bisa menjadi acuan keamanan pemberian obat pada pasien anak.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, "Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotika Kementerian Kesehatan Republik Indonesia," 2011.
- [2] A. Signore, "About inflammation and infection," *EJNMMI Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–2, 2013.
- [3] R. Prasetyo, dan Tiodora Hadumaon Siagian, B. Kabupaten Banggai, S. Tengah, S. Tinggi Ilmu Statistik, and J. Korespondensi penulis, "Determinan Penyakit Berbasis Lingkungan Pada...| Restu Prasetyo dan Tiodora Hadumaon Siagian Determinan Penyakit Berbasis Lingkungan Pada Anak Balita Di Indonesia (Determinants Of Environmentally Based Diseases Among Children Under Five In Indonesia)," *J. Kependud. Indones. /*, vol. 12, no. Desember, pp. 93–104, 2017.
- [4] R. N. Alkaff, T. Kamigaki, M. Saito, F. Ariyanti, D. U. Iriani, and H. Oshitani, "Use of antibiotics for common illnesses among children aged under 5 years in a rural community in indonesia: A cross-sectional study," *Trop. Med. Health*, vol. 47, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [5] S. S. Katarnida, D. Murniati, and Y. Katar, "Evaluasi Penggunaan Antibiotik Secara Kualitatif di RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, Jakarta," *Sari Pediatr.*, vol. 15, no. 6, pp. 369–376, 2014.
- [6] Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia, "Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter Edisi Revisi Tahun 2014 Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer," *Pandu. Prakt. Klin. BAGI Dr. DI Fasilitas Pelayanan Kesehat. Prim.*, pp. 346–350, 2014.
- [7] V. Utami, "Interaksi Obat dengan Obat pada Resep Dokter Umum di Apotek Kimia Farma Banteng," Universitas Padjadjaran, 2014.
- [8] R. Gitawati, "Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya," *Media Litbang Kesehatan*, vol. XVIII No 4. 2008.
- [9] Hendera and S. Rahayu, "Interaksi Antar Obat pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X dengan Menggunakan Aplikasi Medscape," *J. Curr. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 2, pp. 75–80, 2018.
- [10] Hendera and S. Rahayu, "Analisis risiko interaksi obat terhadap resep pasien klinik anak di rumah sakit di Banjarmasin," *J. Curr. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. 2, pp. 148–153, 2019.
- [11] N. Noviani and V. Nurilawati, *Bahan Ajar Keperawatan Gigi Farmakologi*. 2017.
- [12] C. Palleria *et al.*, "Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management," *J. Res. Med. Sci.*, vol. 18, no. 7, pp. 600–609, 2013.
- [13] J. Ansari, "Drug interaction and pharmacist," *J. Young Pharm.*, vol. 2, no. 3, pp. 326–331, 2010.
- [14] I. Cascorbi, "Drug Interaction- Principles, Examples and Clinical Consequences," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 109, no. 33–34, pp. 546–556, 2012.
- [15] A. Corsonello *et al.*, "The impact of drug interactions and polypharmacy on antimicrobial

- therapy in the elderly,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 21, no. 1, pp. 20–26, 2015.
- [16] A. M. Kusuma, T. A. Novica, F. Farmasi, and U. Muhammadiyah, “Tinjauan interaksi obat dalam terapi bronkhitis pada pediatri di instalasi rawat jalan rumah sakit umum daerah cilacap,” *Tinj. Interak. Obat Dalam Ter. Bronkhitis Pada Pediatr. DI Instal. Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Drh. CILACAP Anjar*, pp. 1–8, 2012.
- [17] P. M. A. Astiti, A. Mukaddas, and S. A. Illah, “Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Pediatri Pneumonia Komunitas di Instalasi Rawat Inap RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah: Identification of Drug Related Problems In Pediatric Patients With Community Acquired Pneumonia at Madani Hospi,” *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)*, vol. 3, no. 1, pp. 57–63, 2017.
- [18] E. Y. Darmayanti, R. Hasina, and C. E. Puspitasari, “Profil Drug Related Problems (DRPs) Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak dengan Diare Infeksi di RSUD Provinsi NTB Tahun 2018,” *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 3, no. 4, pp. 424–428, 2018.
- [19] M. I. N. A. Wibowo, R. A. Pratiwi, and E. Sundhani, “Studi Prospektif Potensi Interaksi Obat Golongan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Di Rumah Sakit Ananda Purwokerto,” *J. Farm. Indones.*, vol. 15, no. 2, p. 243, 2018.
- [20] R. W. F. van Leeuwen, E. L. Swart, F. A. Boom, M. S. Schuitenmaker, and J. G. Hugtenburg, “Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: A prevalence study using an advanced screening method,” *BMC Cancer*, vol. 10, no. 1, p. 679, 2010.
- [21] O. Olajuyigbe and T. Animashaun, “Synergistic Activities of Amoxicillin and Erythromycin Against Bacteria of Medical Importance,” *Pharmacologia*, vol. 3, pp. 450–455, 2012.
- [22] F. Tavousi, A. Sadeghi, A. Darakhshandeh, and A. Moghaddas, “Potential drug-drug interactions at a referral pediatric oncology ward in Iran: A cross-sectional study,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 41, no. 3, pp. E146–E151, 2019.
- [23] T. Bui and C. Preuss, “Cephalosporine,” 2021.
- [24] L. H. Danziger and K. S. Horn, “Beta-Lactam Antibiotics,” in *Drug Interactions in Infectious Diseases: Antimicrobial Drug Interactions*, 2018, pp. 1–56.
- [25] K. Baxter, *Stockley’s Drug Interaction*. London: Pharmaceutical Press, 2010.
- [26] H. Qorraaj-Bytyqi, R. Hoxha, S. Krasniqi, E. Bahtiri, and V. Kransiqi, “The incidence and clinical relevance of drug interactions in pediatrics,” *J. Pharmacol. Pharmacother.*, vol. 3, no. 4, pp. 304–307, 2012.
- [27] F. Salem, A. Rostami-Hodjegan, and T. N. Johnson, “Do children have the same vulnerability to metabolic drug-drug interactions as adults? A critical analysis of the literature,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 53, no. 5, pp. 559–566, 2013.
- [28] S. Swaminathan *et al.*, “Drug Concentration Thresholds Predictive of Therapy Failure and Death in Children with Tuberculosis: Bread Crumb Trails in Random Forests,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 63, no. Suppl 3, pp. S63–S74, 2016.
- [29] S. N. Salerno, G. J. Burckart, S.-M. Huang, and D. Gonzalez, “Pediatric Drug-Drug Interaction Studies: Barriers and Opportunities,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 105, no. 5, pp. 1067–1070, 2019.