

# FAKTOR RISIKO KEJADIAN *DRUG RELATED PROBLEMS* PADA PASIEN PENYAKIT KRONIS RAWAT JALAN DI POLIKLINIK PENYAKIT DALAM

## *THE RISK FACTORS OF DRUG RELATED PROBLEMS EVENTS IN CHRONIC DISEASE OUTPATIENTS AT INTERNAL CLINIC*

Yovita Dwi Arini, Fita Rahmawati, Tri Murti Andayani

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

### ABSTRAK

Peranan farmasi klinik antara lain mengidentifikasi, mencegah, dan mengatasi *Drug Related Problems* (DRPs). Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan faktor risiko terjadinya DRPs antara lain: usia, jenis kelamin, polifarmasi, jumlah obat yang diterima, diagnosa serta penyakit penyerta. Prevalensi penyakit dalam menurut Riskesdas pada tahun 2013 cenderung mengalami peningkatan. Oleh karena itu perlu adanya penelitian yang bertujuan untuk mengkaji hubungan faktor risiko terhadap kejadian DRPs pada pasien penyakit dalam. Penyakit kronis yang diteliti adalah diabetes melitus, hipertensi, hipertiroid, hipotiroid, sirosis hepatic dan PPOK.

Penelitian ini merupakan penelitian *case control* dengan pengambilan data menggunakan metode *purposive sampling*. Data diambil dari resep rawat jalan poliklinik penyakit dalam pada bulan Mei 2015. Analisis data dilakukan dengan statistik deskriptif untuk menunjukkan kejadian DRPs. Untuk melihat hubungan faktor risiko dengan DRPs digunakan Metode Chi-square dengan tingkat kepercayaan 95%. Untuk mengetahui hubungan antar faktor-faktor risiko dianalisis dengan metode regresi linear logistik berpasangan (multivariat).

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 185 kejadian DRPs pasien rawat jalan dengan penyakit kronis Jenis kejadian DRP berturut-turut dari yang paling banyak adalah indikasi tanpa terapi 46 kejadian (24,73%), dosis obat berlebih 41 kejadian (22,04%), ROTD 41 kejadian (22,04%), obat tidak efektif 38 kejadian (20,43%), terapi tanpa indikasi 11 kejadian (5,92%) dan dosis obat kurang sebanyak 9 kejadian (4,48%). Usia lanjut, *multiple comorbid*, dan polifarmasi, berpengaruh terhadap kejadian DRPs ( $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** faktor risiko, DRPs, peresepan rawat jalan, penyakit kronis

### ABSTRACT

The roles of pharmacy clinic are identification, preventing, and overcoming Drug Related Problems (DRPs). DRPs is events or problems in drugs therapy that can disturb the success of goal therapy. Previously researches show the risk factors of DRPs are ages, sex, polypharmacy, the amount of drugs receiving, diagnose and multiple comorbid. Internal illness prevalence according to Riskesdas in 2013 tends to increase. Based on this, there is a need of a research that has a purpose to examine the relationship of risk factors to DRPs events toward internal disease patients. Chronic disease in this researched are diabetes mellitus, hypertension, hyperthyroid, hypothyroid, cirrhosis hepatic and PPOK.

This research is a case control research by taking data using purposive sampling method. The data are taken from outpatients prescription of internal disease clinic in May 2015. Data analysis is taken with descriptive statistic in percentage form that shows DPRs events. In order to see the relationship between risk factors with DRPs, using Chi-square method with 95% confidence interval. In order to know the relationships among risk factors, it is analyzed using paired logistic linear (multivariat).

The research showed 185 DRPs events at outpatients with chronic disease. The kinds of DRPs events from the biggest are indication without therapy 46 events (24,73%), dose to high 41 events (22,04%), adverse drug reaction 41 events (22,04%), ineffective drugs 38 events (20,43%), therapy without indication 11 events (5,92%) and lack of drugs dosage 9 events (4,48%). Elderly, multiple comorbid, and polypharmacy influent toward DRPs events ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** risk factors, DRPs, outpatient prescription, chronic disease

## PENDAHULUAN

*Drug Related Problems* (DRPs) merupakan kejadian yang tidak diinginkan yang menimpa pasien berkaitan dengan pengobatan sehingga berpotensi mengganggu keberhasilan terapi (Allemann dkk., 2014). Kejadian DRPs merupakan penyebab kematian 4 dari 6 orang pasien dan biaya untuk kejadian DRPs dua kali lebih besar dibandingkan terapi yang sebenarnya. Kejadian meninggalnya pasien yang disebabkan pengobatan yang tidak sesuai, merupakan penjumlahan dari pasien yang

meninggal karena kanker payudara, kecelakaan dan AIDS (Mulder dkk., 2004; Soendergaard dkk., 2006).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan tingginya prevalensi DRPs pada pasien penyakit kronis. Prevalensi dan jenis kejadian DRPs pada pasien dengan penyakit kronis untuk terapi yang tidak diperlukan sebesar 34,7%, indikasi yang tidak diterapi sebesar 68,3%, terapi yang tidak efektif/tidak komplis sebesar 74,9%, dosis yang tidak tepat

sebesar 50,3% dan reaksi obat yang tidak sebesar diharapkan (ROTD) sebesar 10,2% (Basheti dkk., 2013). Penelitian DRPs untuk pasien rawat jalan dengan penyakit kronis pada rumah sakit-rumah sakit di Yogyakarta telah dilakukan, kejadian DRPs yang paling banyak adalah Interaksi Obat sebesar 36,98%, kepatuhan sebesar 29,69%, obat tidak tepat sebesar 8,33%, dosis terlalu rendah sebesar 7,81%, terapi obat yang tidak diperlukan sebesar 7,29%, dan membutuhkan terapi obat tambahan sebesar 3,65%. Untuk faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian DRPs adalah polifarmasi, adanya komorbid (diagnosis lebih dari 1 macam) dan diagnosis gagal jantung (Nurchahya, 2015).

Penelitian tentang permasalahan DRPs pada poliklinik tertentu dimana memiliki berbagai diagnosis penyakit, masih belum banyak dilakukan, terlebih untuk pasien rawat jalan. Penelitian ini mengidentifikasi jenis DRPs apa saja yang terjadi serta faktor risiko terjadinya DRPs pada pasien penyakit kronis rawat jalan di poliklinik penyakit dalam di RS Sardjito, Yogyakarta. Pengembangan dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai gambaran kejadian DRPs pada pasien rawat jalan poliklinik penyakit dalam dan dapat digunakan sebagai data rujukan untuk pengembangan penyusunan sistem informasi klinik. Selain itu diharapkan dengan penelitian ini dapat menjadi acuan bagi farmasis untuk identifikasi, pencegahan dan pengatasan DRPs pada pasien.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik menggunakan desain penelitian *case control* untuk mengetahui pengaruh faktor risiko terhadap kejadian DRPs pada pasien penyakit kronis di rawat jalan poliklinik penyakit dalam di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Mei 2015 dengan jaminan BPJS. Subjek penelitian adalah pasien penyakit kronis rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang digunakan bersumber dari rekam medis dan resep pasien, pengambilan data dilakukan di bagian rekam medis dan instalasi farmasi. Perhitungan sampel menggunakan rumus:

$$n1 = n2 = \left( \frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2}}{P1 - P2} \right)$$

$n1 = n2$  = jumlah sampel penelitian

$Z\alpha$  = derivat baku alfa sebesar 1,96 dengan nilai  $\alpha = 0,05$

$Z\beta$  = derivat baku beta sebesar 0,842 dengan kesalahan tipe II = 20% atau  $\beta = 0,2$

$P2$  = proporsi munculnya DRP, kejadian DRPs yang paling banyak adalah adanya Interaksi Obat (*Adverse Drug Reaction*) sebesar 36,98%. (Nurchahya, 2015)

Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah 60 lembar resep yang mengalami DRPs sebagai kelompok *case* (perlakuan). Angka 60 merupakan jumlah dari 20% sampel yang diambil, sehingga diperlukan sejumlah 300 lembar resep. Setelah didapatkan 60 lembar resep dari 300 resep sebagai kelompok *case* (mengalami DRPs) maka dari 240 lembar resep yang tidak mengalami DRPs diambil sejumlah 60 lembar resep sebagai kelompok *control* (kontrol). Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*, dimana resep pasien yang masuk dalam kriteria inklusi digunakan sebagai bahan penelitian. Metode penelitian dengan *case control* merupakan studi analitik yang menganalisis hubungan kausal dengan menggunakan logika terbalik, yaitu menentukan *outcome* terlebih dahulu kemudian mengidentifikasi penyebabnya. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan identifikasi DRPs (*outcome*) pada peresepan pasien penyakit kronis rawat jalan, selanjutnya menentukan faktor risiko (penyebab) terjadinya DRPs pada pasien.

Adapun kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian ini adalah Kelompok *control* dengan kriteria inklusi adalah resep pasien kronis penyakit dalam pada bulan Mei 2015 di poliklinik interna RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta dan kriteria eksklusi adalah resep pasien penyakit kronis bulan Mei 2015 tetapi tidak dapat dibaca dan tidak memiliki kelengkapan data di catatan medik pasien. Kelompok *case* dengan kriteria inklusi adalah resep pasien kronis penyakit dalam pada bulan Mei 2015 di poliklinik interna RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta berdasarkan kategori DRPs oleh Cipolle dkk.

(2004) dan kriteria eksklusi adalah resep pasien kronis penyakit dalam pada bulan Mei 2015 di poliklinik interna RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta yang tidak dapat dibaca, resep yang tidak memiliki kelengkapan data dicatat medik pasien

Variabel-variabel dalam penelitian yaitu variabel bebas yang terdiri dari faktor risiko usia, jenis kelamin, jenis obat, jumlah obat, penyakit penyerta. Variabel tergantung, yang terdiri dari Kejadian *Drug Related Problems* (DRPs). Variabel perancu (tidak diteliti), antara lain psikososial pasien, kepatuhan pasien, tingkat pendidikan pasien, ketidakjelasan terapi (*confused patient*), riwayat ROTD, terapi pengobatan sendiri, dokter penulis resep dan *guideline therapy*.

Menggunakan analisa statistik *Chi-square (bivariat)* dengan tingkat kepercayaan uji yang digunakan sebesar 95%, untuk membandingkan apakah faktor risiko usia, jenis kelamin, jenis obat, jumlah obat, penyakit penyerta, polifarmasi mempengaruhi terjadinya DRPs. Hubungan tersebut dikatakan bermakna jika signifikansi kurang dari 0,05. Menggunakan uji statistik Regresi Linear Logistik Berpasangan (*multivariat*) untuk mengetahui hubungan antar faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian DRPs. Menggunakan perhitungan *Drug Risk Ratio* (DRR) untuk menganalisis jenis obat yang memiliki risiko dalam menyebabkan DRPs, dengan diketahui nilai DRR dapat diketahui obat apa saja yang memiliki rasio tinggi kejadian DRPs.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek uji yang pertama adalah usia, usia minimum dan maksimum pasien adalah 18 dan 83 tahun. Pada kelompok DRPs dan non DRPs memiliki karakteristik yang mirip, yaitu mayoritas pasien masuk dalam kategori usia pertengahan dan lansia. Pasien dengan usia > 60 tahun pada kelompok DRPs sebanyak 56 pasien, dan kelompok non DRPs sebanyak 31 pasien, dengan total jumlah pasien pada kelompok *elderly* adalah 87 pasien, sedangkan pada usia ≤ 60 tahun pada kelompok DRPs sebanyak 44 pasien, dan kelompok non DRPs sebanyak 69 pasien, dengan total jumlah pasien pada kelompok *non elderly* adalah 113

pasien. Penelitian pada pasien rawat jalan dengan penyakit kronis yang melakukan kunjungan ke poliklinik interna menunjukkan bahwa pasien dengan usia ≤ 60 tahun menunjukkan jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan jumlah pasien usia > 60 tahun (Camargo dkk., 2006; Huri dan Wee, 2013; Limpawattana, 2013). Hal ini sesuai dengan hasil dari penelitian, kunjungan ke poliklinik penyakit dalam menunjukkan bahwa usia ≤ 60 tahun menunjukkan jumlah yang paling tinggi, yaitu sejumlah 113 pasien.

Jenis kelamin merupakan karakteristik pasien yang kedua dalam penelitian ini. Pasien penyakit kronis pada penelitian ini mayoritas berjenis kelamin perempuan dengan total pasien 121 pasien (60,5%), sedangkan pasien berjenis kelamin laki – laki sebesar 79 (39,5%) (tabel I). Perbandingan jumlah pasien perempuan dan pasien laki – laki pada penelitian ini sebesar 1,5:1. Sesuai dengan penelitian tentang DRPs pada pasien rawat jalan (*outpatient*) dengan penyakit kronis (Gandhi dkk., 2003; Huri dan Wee, 2013; Nicolas dkk., 2013), jumlah pasien perempuan memiliki ratio lebih besar dibandingkan dengan pasien laki-laki.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 100 total diagnosis yang telah dikelompokkan berdasarkan *International Classification of Disease 10* (ICD-10) tahun 2015 (WHO, 2015). Dari 100 total diagnosis, terdapat 10 diagnosis terbesar yang ditunjukkan pada tabel II. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 200 pasien, jumlah pasien dengan diagnosis hipertensi menempati urutan teratas, yaitu sebesar 132 (31,43%) pasien. Hipertensi merupakan faktor risiko independen untuk CAD pada semua kelompok usia/ras/jenis kelamin (Rosendorff dkk., 2015). Jumlah pasien yang terdiagnosa DM tipe 2 menempati urutan kedua dari hasil penelitian, yaitu sebesar 114 pasien (27,14%). DM tipe 2 merupakan salah satu *non communicable disease* yang mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, biasanya ditandai dengan resistensi terhadap insulin dan defisiensi insulin (DiPiro dkk., 2014). Dislipidemia merupakan diagnosis terbesar ketiga. Dislipidemia merupakan abnormalitas kadar lipoprotein plasma (LDL, HDL, VLDL, kilomikron) yang berdampak pada predisposisi penyakit koroner, serebrovaskuler,

dan arteri vaskuler perifer, serta merupakan salah satu faktor risiko terbesar pada CAD. Pada pasien dislipidemia terjadi peningkatan kadar fraksi kolesterol yang bertanggungjawab pada

pembentukan plak di dinding endotel pembuluh darah sehingga menyebabkan penyumbatan (DiPiro dkk., 2014).

**Tabel I. Gambaran Karakteristik Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta**

Karakteristik	Jumlah Pasien		Total Jumlah Pasien n (%)
	DRPs n = 100	Non DRPs n = 100	
<b>Usia</b>			
12 – 25 tahun	1	3	4 (2)
26 – 44 tahun	2	19	21 (10,5)
45 – 59 tahun	41	47	88 (44)
60 – 74 tahun	49	26	75 (37,5)
75 – 90 tahun	7	5	12 (6)
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki Laki	43	36	79 (39,5)
Perempuan	57	64	121 (60,5)
<b>Penyakit Penyerta</b>			
Multipatologi	97	73	170 (85)
Monopatologi	3	27	30 (15)
<b>Jumlah Jenis Diagnosis</b>			
1	2	27	29 (14,5)
2	12	34	46 (23)
3	25	23	48 (24)
4	32	10	42 (21)
5	11	4	15 (7,5)
> 5	18	2	20 (10)
<b>Polifarmasi</b>			
Polifarmasi	70	21	91 (45,5)
Non polifarmasi	30	79	109 (52,5)
<b>Jumlah Jenis Obat</b>			
1	12	6	18 (9)
2	14	9	23 (11,5)
3	8	9	17 (8,5)
4	11	14	25 (12,5)
5	13	13	26 (13)
6-9	36	42	78 (39)
10-14	5	8	13 (6,5)

**Tabel II. Karakteristik Diagnosa Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta**

Kelompok Diagnosis	Jumlah Total N (%)
Hipertensi	132 (31,43)
Diabetes Mellitus tipe 2	114 (27,14)
Dislipidemia	46 (10,95)
<i>Chronic Arterial Disease</i>	20 (4,76)
Hipertiroid	20 (4,76)
<i>Graves Disease</i> (Hipotiroid)	19 (4,5)
Obesitas	19 (4,76)
<i>Cirrhosis Hepatic</i>	17 (4,05)
<i>Peripheral Arterial Disease</i>	17 (4,05)
Neuropati DM	16 (3,81)

Pada penelitian ini juga dianalisis mengenai jumlah jenis diagnosis yang dituliskan pada setiap pasien (tabel I). Sebanyak 30 pasien (15%) mempunyai diagnosis tunggal atau tanpa penyakit penyerta sedangkan 170 pasien (85%) mempunyai lebih dari 1 macam diagnosis. Diagnosis yang diterima oleh pasien merupakan diagnosis yang ditulis oleh dokter selama pasien tersebut melakukan pengobatan dalam kurun waktu penelitian dilakukan. Banyaknya pasien dengan diagnosa lebih dari satu terkait dengan komplikasi yang dialami akibat penyakit kronis yang diderita pasien. DM dapat menimbulkan komplikasi baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler, diantaranya adalah retinopati, nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular (DiPiro dkk., 2014). Hipertensi juga menimbulkan berbagai komplikasi seperti penyakit jantung iskemi, gagal jantung, penyakit serebrovaskular, *peripheral vaskular disease* dan kerusakan ginjal (Huri dan Wee, 2013).

Jenis obat yang diresepkan pada pasien penyakit kronis rawat jalan poliklinik penyakit dalam sebanyak 130 jenis. Dari 130 jenis obat yang diterima pasien, suplemen asam folat dan vitamin B menempati urutan 1 dan 2 dalam persepkan (tabel III). Untuk obat yang diterima pasien, amlodipin, simvastatin dan telmisartan merupakan 3 obat yang sering diresepkan kepada pasien. Suplemen asam folat diresepkan pada 64 pasien dan vitamin B diresepkan pada 63 pasien. Suplemen asam folat dan vitamin B diresepkan baik kepada pasien DM tipe 2, hipertensi, *Grave disease* dengan atau tanpa komorbid (penyakit kardiovaskular, dislipidemia, obesitas/*overweight*). Dosis yang dapat diberikan untuk suplemen folat adalah sampai dengan 5mg/hari. Suplemen asam folat dan vitamin B pada pasien DM dapat menurunkan kadar homosistein dan dapat meningkatkan fungsi endotel pada pasien dengan *coronary artery disease*, selain itu berperan juga dalam kontrol gula darah yang lebih baik. Kadar homosistein yang lebih tinggi ditemukan pada pasien DM tipe 2, hal tersebut berhubungan terhadap kejadian mikroalbuminuria, neuropati, luka DM (*ulcer foot*), resistensi insulin, kejadian nefropati. Suplemen asam folat dan vitamin B dapat berperan dalam *primary prevention* penyakit

kardiovaskular pada pasien DM tipe 2. (Huang dkk., 2013; Martí-Carvajal dkk., 2015; Sudchada dkk., 2012).

Pereseapan 3 obat untuk pasien penyakit kronis di poliklinik interna terbesar, adalah amlodipin, simvastatin dan telmisartan (micardis) (tabel III). Amlodipin merupakan golongan antagonis kalsium dihidropiridin yang dapat digunakan dan direkomendasikan untuk terapi permulaan/ inisiasi dan pemeliharaan dari pengobatan antihipertensi sebagai terapi tunggal/ monoterapi maupun terapi kombinasi (InaSH, 2014). Pada pasien dengan usia  $\geq 60$  tahun, penggunaan obat antihipertensi golongan diuretik dan antagonis kalsium lebih dipilih terlebih pada pasien dengan *isolated systolic hypertension* (InaSH, 2014). Jumlah penggunaan obat sesuai dengan diagnosa terbesar yaitu hipertensi. Obat kedua yang sering diresepkan dalam penelitian adalah simvastatin, yang diresepkan untuk 50 pasien (tabel III). Simvastatin merupakan inhibitor enzim HMG CoA reduktase yang berfungsi dalam biosintesis kolesterol. Kolesterol merupakan materi darah yang dapat membentuk plak pada dinding pembuluh darah. Peningkatan kadar kolesterol yang kronik akan berdampak pada peningkatan plak di pembuluh darah, yang semakin lama akan menjadi thrombus sehingga dapat mempengaruhi permeabilitas endotel (DiPiro dkk., 2014). Pemberian statin pada penyakit kardiovaskuler digunakan dalam pencegahan primer *cardiovascular events* pada pasien dengan kondisi risiko tinggi dan diberikan sebagai terapi awal pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler (Reiner dkk., 2011). Telmisartan dengan nama dagang micardis menempati urutan ketiga obat, diresepkan untuk 48 pasien di poliklinik penyakit dalam (tabel III). Telmisartan merupakan golongan *angiotensin II receptor blocker* (ARB), angiotensin II bertindak sebagai vasokonstriksi secara langsung, juga merangsang pelepasan aldosteron, setelah aldosteron dilepaskan, natrium serta air diserap (Lexicom, 2015). Sama halnya dengan amlodipin, telmisartan juga dapat digunakan sebagai antihipertensi monoterapi maupun kombinasi. Pasien dengan diabetes dapat menggunakan semua obat antihipertensi, terapi yang sangat dianjurkan adalah golongan

penghambat renin angiotensin sistem (ARB atau ACEi), terutama bila ada proteinuria/albuminuria. Sedangkan pada penyakit ginjal kronik, antihipertensi golongan ARB atau ACEi dianjurkan sebagai lini pertama atau tambahan pada pengobatan, untuk mencegah dan menghambat penurunan fungsi ginjal atau penyakit ginjal tahap akhir, tetapi tetap diperlukan pemantauan kreatinin dan kalium serum pasien dalam pemberiannya (PERKENI, 2012).

Terdapat 7 kategori DRPs (Cipolle dkk., 2004) yang dapat dikaji dalam terapi

farmakologi suatu penyakit, yaitu indikasi tanpa terapi, terapi tanpa indikasi, obat tidak efektif, dosis obat kurang, dosis obat berlebih, ROTD dan kepatuhan. Kepatuhan pasien merupakan salah satu kategori DRPs yang meliputi kepatuhan pasien mengkonsumsi obat secara tepat dan teratur serta ketepatan pasien dalam melakukan kontrol pengobatan ke dokter secara rutin. Penelitian bersifat retrospektif sehingga tidak dilakukan pengamatan pada kategori DRPs kepatuhan pasien.

**Tabel III. Karakteristik Jenis Obat yang Diterima Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta**

Nama Obat	Jumlah Pasien		Total Jumlah Pasien
	DRPs	Non DRPs	
Suplemen/Vitamin			
Asam Folat tablet	49	15	64
Sohobion tablet (Vitamin B)	39	24	63
Obat			
Amlodipin tablet	35	21	56
Simvastatin tablet	40	10	50
Telmisartan/Micardis tablet	37	11	48
Metformin tablet	36	9	45
Acarbose tablet	36	6	42
Valsartan/Diovan tablet	18	19	37
Clopidogrel tablet	26	10	36
Novomix flexpen injeksi	32	3	35
Propranolol tablet	10	25	35
Aspilet tablet	22	12	34

**Tabel IV. Kategori DRPs Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta**

Kategori DRPs	Jumlah Kejadian		Jumlah Pasien
	DRPs	Persentase Kejadian	
	n = 185	DRPs (%)	
Indikasi tanpa terapi	46	24,73	40
Terapi tanpa indikasi	10	5,92	8
Obat tidak efektif	38	20,43	31
Dosis obat kurang	9	4,48	9
Dosis obat berlebih	41	22,04	41
ROTD (interaksi obat)	41	22,04	36

Tabel V. Faktor Risiko Kejadian DRPs pada Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam

Faktor Risiko	Pasien DRPs	Pasien Non DRPs	P value	Or : odds ratio
<b>Usia</b>				
<i>Elderly</i>	56	31	0,000	2,833
<i>Non elderly</i>	44	69		
<b>Jenis kelamin</b>				
Laki-Laki	43	36	0,246	0,714
Perempuan	57	64		
<b>Kondisi Patologi</b>				
Multipatologi	97	73	0,000	11,959
Monopatologi	3	27		
<b>Jumlah jenis obat</b>				
Polifarmasi	70	21	0,000	8,778
Non polifarmasi	30	79		

P < 0,05, menggunakan Pearson Chi-Square Tests

Dari kategori DRPs pada tabel IV, dapat dijabarkan sebagai berikut:

#### Indikasi Tanpa Terapi

Dari sub kategori indikasi tanpa terapi, terdapat 3 sub kategori DRPs. Dari ketiga sub kategori tersebut, sebanyak 36 (78,26%) pasien penderita penyakit kronis membutuhkan terapi lanjutan, 9 (19,56%) pasien membutuhkan terapi obat baru dan 1 (2,17%) pasien dalam kondisi medis yang membutuhkan kombinasi obat untuk mendapatkan efek sinergis. Obat-obatan yang perlu ditambahkan adalah statin (terapi dislipidemia), allopurinol (terapi hiperuricemia), transulosisin (terapi BPH), ARB/ ACEi (terapi hipertensi), antiplatelet (terapi tambahan untuk pasien DM dengan risiko CVD), antidiabetes (terapi pasien DM), NSAID/ paracetamol-tramadol (terapi nyeri).

Sebanyak 34 pasien membutuhkan tambahan terapi antiplatelet yaitu asam asetilsalisilat (aspirin/ aspilet/ asetosal). Penggunaan terapi antiplatelet dengan dosis 75 – 160 mg/hari pada pasien DM dengan faktor risiko CVD (obesitas, hipertensi dan dislipidemia) sebagai pencegahan utama, dengan rekomendasi kelas 1 level A (ASH, 2015; Redmon dkk., 2014). Mekanisme aksi aspirin adalah dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara ireversibel, melalui jalur asetilasi, yang menyebabkan penurunan formasi dari prekursor prostaglandin; secara ireversibel

menghambat formasi derivat prostaglandin, tromboksan A<sub>2</sub>, melalui asetilasi dari platelet siklooksigenase, selanjutnya menghambat agregasi platelet (Lexicom, 2015).

Obat kedua yang perlu ditambahkan adalah statin direkomendasikan untuk 4 pasien, pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2 yang memiliki risiko terjadinya CVD (riwayat CVD, CKD *severe*, satu atau lebih faktor risiko CVD/ atau *target organ damage*) dengan target LDL-C < 70 mg/dl atau pasien DM tipe 2 yang memiliki risiko tinggi (tanpa adanya risiko CV dan tanpa *target organ damage*) dengan LDL target < 100 mg/dl, keduanya termasuk dalam rekomendasi kelas I level A (Redmon dkk., 2014). Pasien dengan risiko CV ≥ 1 - > 5 dengan LDL-C > 190 mg/dl atau pasien dengan risiko tinggi CV (memiliki CVD, DM tipe 2, DM tipe 1 dengan *targed organ damage*, CKD moderat sampai *severe*) direkomendasikan untuk menggunakan statin, *evidence* kelas I level A. Dosis statin yang digunakan sampai dengan dosis maksimum yang direkomendasikan atau dosis yang ditoleransi untuk mencapai target level LDL-C < 70 mg/dl (Reiner dkk., 2011).

Pada penelitian pasien dengan hiperuricemia ada 2 orang dan direkomendasikan penambahan allopurinol. Hiperuricemia mempunyai peranan dalam komorbid penyakit ginjal, kardiovaskular dan metabolik, juga berhubungan dengan *gout*. Xantin oksidase inhibitor (allopurinol atau

febuxostat) merupakan rekomendasi terapi pilihan pertama dalam menurunkan kadar asam urat. Kadar asam urat sebaiknya diturunkan saat tanda dan gejala dari *gout* meningkat, target < 5 – 6 mg/dl. Dosis awal dari allopurinol tidak lebih dari 100 mg/hari, penyesuaian dosis dilakukan untuk pasien dengan CKD. Titrasi dosis dilakukan sampai dosis pemeliharaan, dimana tidak boleh > 300 mg/hari (Khanna dkk., 2012).

Pasien dengan diagnosis hipertensi tetapi belum mendapat terapi, sebanyak 3 pasien. Terapi rekomendasi tanpa penyakit penyerta untuk hipertensi stage I (SBP 149-150 atau DBP 90-99 mmHg) adalah penggunaan monoterapi ACE inhibitor atau ARB/ BB/ CCB/ tiazid diuretik. Hipertensi stage II (SBP  $\geq$ 160 atau DBP  $\geq$  100 mmHg) menggunakan dua kombinasi obat, yaitu tiazid diuretik dan ACE inhibitor/ ARB / BB/ CCB (Chobanian, 2004).

### Terapi Tanpa Indikasi

Pada kategori ini, subkategori terbesar adalah pasien menerima obat tanpa indikasi medis yang jelas (90,90%), yaitu pemberian spironolakton, ranitidin, lansoprasol, allopurinol dan candesartan (tabel I2). Dari 10 DRPs, spironolakton merupakan jumlah paling besar yaitu 4 kejadian. Spironolakton diberikan pada pasien penyakit kronis dengan diagnosa CH tanpa indikasi medis yang jelas. Dalam AASLD, pasien yang tidak menunjukkan kondisi ascites, tidak memerlukan terapi dengan spironolakton, dimana kombinasi spironolakton dengan *beta blocker* pada pasien non ascites tidak menunjukkan perubahan yang bermakna dalam terapinya (Bruix dan Sherman, 2005). Pada penelitian ada 4 pasien yang mendapat terapi ranitidin dan atau lansoprasol. Pasien tidak mengeluh adanya kelainan gastrointestinal dan tidak ada diagnosa yang menunjang terapi. Tidak ada diagnosa tambahan *stress ulcer*, *GI disturbance*, gastritis. Ranitidin dan Lansoprasole yang diterima pasien tidak ada indikasi yang memerlukan penggunaan obat tersebut dan pasien tidak mengeluhkan kondisi yang memerlukan obat tersebut (Lexicom, 2015). Subkategori kedua ditemukan 1 pasien yang mengalami kondisi medis dimana lebih baik diterapi dengan non

obat, yaitu pemberian lactulosa sirup (lactulax). Pasien tidak menunjukkan kondisi HE, riwayat pasien adalah post Ligasi. Lactulax sirup digunakan pada kondisi *hepatic encephalopathy*, tidak ada *guideline* yang menyarankan penggunaan lactulose pada kondisi CH non HE (Bruix dan Sherman, 2005).

### Obat Tidak Efektif

Subkategori terbesar adalah pasien menerima obat yang efektif tetapi bukan yang paling aman (52,63%). Bisoprolol merupakan golongan beta bloker non selektif, yang digunakan sebagai profilaksis utama dalam pencegahan kematian dan hospitalisasi pasien CVD, terutama pada pasien miokard infark. Beta bloker berperan sebagai antiaritmia, antiiskemik dan agen antihipertensi. Pada pasien DM, non selektif beta bloker dapat *masking* efek hipoglikemia (tremor, takikardi, berkeringat), sehingga lebih disarankan untuk menggunakan beta bloker yang selektif, terutama pada pasien dengan terapi insulin. Carvedilol lebih disarankan, dalam salah satu studi disebutkan carvedilol menurunkan onset DM pada pasien gagal jantung (Lexicom, 2015; Lopez-Sendon dkk., 2004). Pada penelitian subkategori obat yang diterima pasien tidak efektif untuk kondisi medisnya, sebanyak 13,16%, yaitu penggunaan bisoprolol, penggunaan beta blocker tidak direkomendasikan pada pasien dengan nadi pasien  $\leq$  55x/menit karena kerja dari beta bloker adalah memperlambat denyut jantung dan dapat menyebabkan depresi miokard.

Furosemid, meloxicam, nifedipin oros, natrium diklofenak, asam mefenamat dan pioglitazon merupakan obat – obatan yang menyebabkan subkategori DRPs pasien mempunyai faktor risiko kontraindikasi terhadap obat yang diterima. Penggunaan Furosemide pada proteinuria dikontraindikasikan, 1 pasien memiliki hasil laboratorium untuk proteinuria +3 (Lexicom, 2015; PERKENI, 2012). Furosemide pada pasien GOUT dikontraindikasikan, 4 pasien memiliki diagnosa *gout*. Menurut kriteria Beers, Meloxicam (NSAIDs), untuk usia pasien >80 th (1 pasien), dikontraindikasikan (hindari untuk penggunaan jangka lama dan dapat

meningkatkan risiko pendarahan GI). Menurut kriteria *Beer's*: Meloxicam (NSAIDs) dikontraindikasikan pada pasien Jantung, 2 pasien memiliki diagnosis PAD dan atau IHD. Nifedipin *immediate release* (Adalat Oros) secara potensial menyebabkan hipotensi dan risiko *precipitating myocardial ischemia* pada pasien *elderly* (> 60 tahun), tetapi 1 pasien usia 82 tahun diresepkan adalat oros. Menurut kriteria *Beer's*: Na Diclofenak (NSAIDs) dikontraindikasikan pada pasien Jantung, 1 pasien didiagnosis APS ccs II. Asam Mefenamat (NSAIDs), menurut kriteria Beers dengan usia pasien *elderly*, dikontraindikasikan (hindari untuk penggunaan jangka lama dan dapat meningkatkan risiko pendarahan GI), usia pasien 69 tahun (1 pasien). Menurut kriteria *Beer's*: Pioglitazone dikontraindikasikan pada pasien Jantung, 1 pasien didiagnosis CAD 3 VD post PCI.

#### Dosis Terlalu Rendah

Dalam kategori dosis terlalu rendah ditemukan satu subkategori, yaitu dosis yang digunakan terlalu rendah dibandingkan dengan *guideline* terapi yang digunakan, sebanyak 9 pasien. Jenis obat yang masuk dalam dalam subkategori ini adalah propranolol, glukosamin dan bisoprolol.

Propranolol pada keadaan CH yang direkomendasikan AASLD adalah 20 mg, 2x sehari (DiPiro dkk., 2014; Lexicom, 2015), sedangkan 1 pasien menerima dosis pada resep 2x5 mg. Dosis Propranolol untuk terapi hipertiroid yang direkomendasikan adalah 20-40 mg, 4x sehari (Lexicom, 2015), sedangkan 1 pasien diresepkan propranolol dengan dosis 1x10 mg. Glukosamin dosis pada resep 2x500 mg dan 1x500 mg (6 pasien), pada terapi arthritis dosis glukosamin yang direkomendasikan adalah 1500 mg/hari dalam dosis terbagi (Towheed dkk., 2005). Dosis Bisoprolol pada resep 1 x 1,25 mg, jika menggunakan terapi bisoprolol (beta blocker) untuk hipertensinya, dosis kurang, dosis lazim untuk hipertensi adalah 2,5-10 mg, 1xsehari (Lexicom, 2015).

#### Dosis Terlalu Tinggi

Pada penelitian sebanyak 41 pasien mengalami ketidaktepatan interval dosis. Obat

yang tidak tepat dalam frekuensi pemberiannya adalah ciprofloxacin, premixed insulin (novomix, humalog mix) dan levemir. Ciprofloxacin merupakan antibakteri yang digunakan tiap 12 jam dengan dosis 500-750 mg/hari (Lexicom, 2015). Pasien 197 mendapatkan terapi ciprofloxacin dengan frekuensi 3x sehari 500 mg, kurang tepat dan tidak ada *guideline* yang menyebutkan bahwa ciprofloxacin dapat diberikan 3x sehari, tetapi dosis yang diberikan masih masuk range dosis yaitu 1500mg/ hari.

Pasien DM dengan terapi premixed insulin yang memiliki tipe *intermediate acting* (Novomix, Humalog Mix), dengan profil farmakokinetika sebagai berikut onset: 2-4 jam; waktu puncak: 4-12 jam; durasi 12-18 jam memiliki aturan pakai disuntikan 2 kali sebelum makan (DiPiro dkk., 2014). Frekuensi pemberian premixed insulin untuk pasien adalah 3x sehari, dimana tidak ada *guideline* terapi yang menyebutkan bahwa premixed insulin dapat digunakan dengan frekuensi sampai 3x sehari. Tetapi dalam perhitungan dosisnya, obat masih masuk dalam range dosis terapi premixed insulin. Analisis dosis menggunakan DIH (Lexicom, 2015).

Levemir (insulin detemir) merupakan insulin dengan tipe *long acting* yang memiliki onset 3 -8 jam dan durasi 14 – 24 jam, memiliki aturan pakai disuntikkan tiap 24 jam. (DiPiro dkk., 2014). Pasien dalam penelitian yang mendapat levemir dengan frekuensi pemberian 2x sehari, dimana tidak ada *guideline* terapi yang menyebutkan bahwa premixed insulin dapat digunakan dengan frekuensi sampai 3x sehari. Tetapi dalam perhitungan dosisnya, obat masih masuk dalam range dosis terapi premixed insulin. Analisis dosis menggunakan DIH (Lexicom, 2015).

#### Reaksi Obat yang Tidak Dinginkan (ROTD)

Pada penelitian ini, subkategori yang termasuk dalam ROTD adalah interaksi obat. Sebanyak 41 pasien mengalami DRPs potensial yang terdiri dari kategori D (97,56%) dan kategori X (2,44%). Interaksi obat yang termasuk dalam kategori D adalah interaksi obat yang signifikan secara klinis akan tetapi memiliki keuntungan yang lebih besar daripada risiko jika diberikan bersamaan melalui intervensi spesifik

(monitoring secara agresif, penggunaan obat secara berselang/jeda waktu, memilih agen alternatif lain) (Lexicom, 2015). Interaksi kategori D terbanyak adalah akibat kombinasi penggunaan amlodipin dengan simvastatin (24,39%). Amlodipin akan menghambat proses metabolisme simvastatin sehingga meningkatkan konsentrasi serum simvastatin di dalam tubuh. Pemberian antihipertensi pada pasien dengan komplikasi dislipidemia lebih direkomendasikan dengan menggunakan ACEi atau ARB dibandingkan amlodipin (Reiner dkk., 2011; Rosendorff dkk., 2015). Tingginya kadar statin dikaitkan dengan peningkatan risiko toksisitas muskuloskeletal. Miopati dinyatakan sebagai nyeri otot atau kelemahan yang terkait dengan tingginya kreatinin kinase yang melebihi sepuluh kali batas normal. Manajemen yang dapat dilakukan apabila tetap digunakan bersama, simvastatin tidak boleh melebihi dosis 20 mg sehari. Fluvastatin, pravastatin dan rosuvastatin merupakan alternatif yang mungkin lebih aman pada pasien yang menerima amlodipin, karena tidak dimetabolisme oleh CYP450 3A4 dengan mempertimbangkan *risk and benefit* (DiPiro dkk., 2014; Lexicom, 2015). Pada terapi yang diterima pasien, kisaran dosis simvastatin yang diterima sebesar 10 – 20 mg perhari.

Interaksi obat kategori X merupakan interaksi obat yang signifikan secara klinik dan dikaitkan dengan penggunaan kombinasi kedua obat memiliki risiko lebih besar dibandingkan keuntungannya sehingga penggunaan kombinasi kedua obat secara umum dikontraindikasikan (Lexicom, 2015). Terdapat 1 pasien yang mengalami interaksi obat kategori X. Penggunaan kombinasi cavit D3 (calcium hydrogen phosphate, cholecalciferol) dan kolkatriol (Calcitriol) yang keduanya merupakan vitamin D analog, dimana penggunaan vitamin D analog dapat meningkatkan efek toksik dari vitamin D analog yang lainnya. Manajemen yang harus dilakukan adalah menghindari penggunaan bersama vitamin D analog (dalam dosis terapi) (Lexicom, 2015).

Uji statistik untuk mengetahui faktor risiko kejadian DRPs pada pasien penyakit kronis di poliklinik penyakit (tabel V) dalam

dianalisa menggunakan uji Pearson *Chi-square* dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95% ( $\alpha=5$ ), hasil analisa bivariat dari beberapa variabel yang dapat mempengaruhi kejadian DRPs. Hasil analisis menggunakan *chi square* antara usia dengan kejadian DRPs, didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,000 ( $< 0,05$ ), hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia terhadap kejadian DRPs pada pasien penyakit kronis poliklinik rawat jalan. Variabel selanjutnya yakni jenis kelamin dianalisis dengan uji Pearson *Chi Square* menghasilkan nilai  $p$  sebesar 0,246 ( $< 0,05$ ), menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian DRPs. *Multiple comorbid conditions* dan polifarmasi dianalisis menggunakan uji Pearson *Chi Square* menghasilkan nilai  $p$  sebesar 0,000 ( $< 0,05$ ), yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara *multiple comorbid conditions* dan polifarmasi terhadap kejadian DRPs pada pasien penyakit kronis poliklinik rawat jalan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Perhitungan nilai DRR setiap obat yang diresepkan dilakukan untuk mengetahui ratio risiko suatu obat dalam menyebabkan DRPs. Semakin tinggi nilai DRR maka semakin besar pula risiko obat tersebut menyebabkan DRPs (Blix dkk., 2004). Ada 4 obat dalam penelitian yang memiliki DRR sebesar 100%, yaitu humalog mix, asam mefenamat, amitriptilin dan calcitriol. Sebanyak 10 pasien yang mendapat humalog mix injeksi, semua pasien mengalami DRPs. Asam mefenamat, amitriptilin dan calcitriol juga memiliki DRR sebesar 100%, masing-masing diresepkan kepada 1 pasien dan pasien tersebut mengalami DRPs.

DRPs merupakan kesempatan apoteker untuk menggunakan kemampuan dan pengetahuannya dalam menjamin keamanan, keefektifan dan *cost-effectiveness* dalam hal farmakoterapi (Nicolas dkk., 2013).

## KESIMPULAN

Terdapat 185 kejadian DRPs dari 100 pasien rawat jalan dalam kelompok *case* dengan penyakit kronis di poliklinik penyakit dalam. Jenis kejadian DRP berturut-turut dari yang paling banyak adalah indikasi tanpa terapi 46

kejadian (24,86%), dosis obat berlebih 41 kejadian (22,16%), ROTD 41 kejadian (22,16%), obat tidak efektif 38 kejadian (20,54%), terapi tanpa indikasi 10 kejadian (5,41%) dan dosis obat kurang sebanyak 9 kejadian (4,86%).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Allemann, S.S., van Mil, J.W.F., Botermann, L., Berger, K., Griese, N., dan Hersberger, K.E., 2014. Pharmaceutical Care: the PCNE definition 2013. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **36**: 544–555.
- ASH, A.H.C., 2015. 'American Diabetes Association 2015 Summary PDF.pdf', <http://www.ndei.org>. URL: [http://www.ndei.org/uploadedFiles/Common/NDEI/Treatment\\_Guidelines/ADA%202015%20Summary%20PDF.pdf](http://www.ndei.org/uploadedFiles/Common/NDEI/Treatment_Guidelines/ADA%202015%20Summary%20PDF.pdf) (diakses tanggal 17/3/2016).
- Basheti, I.A., Qunaibi, E.A., Bulatova, N.R., Samara, S., dan AbuRuz, S., 2013. Treatment related problems for outpatients with chronic diseases in Jordan: the value of home medication reviews. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **35**: 92–100.
- Blix, H.S., Viktil, K.K., Reikvam, S., Moger, T.A., Hjemaas, B.J., Pretsch, P., dkk., 2004. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **60**: 651–658.
- Bruix, J. dan Sherman, M., 2005. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) PRACTICE GUIDELINE-Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, .
- Camargo, A.L., Cardoso Ferreira, M.B., dan Heineck, I., 2006. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **62**: 143–149.
- Chobanian, A.V., 2004. JNC-7-Full Text.pdf.
- Cipolle, R.J., Strand, L.M., dan Morley, P.C., 2004. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill Companies.
- Usia lanjut, multipatologi, dan polifarmasi, berpengaruh terhadap kejadian DRPs ( $p < 0,05$ ) dengan nilai *odds ratio* (OR) berturut-turut adalah 2,833; 11,959; dan 8,778.
- DiPiro, J.T., Talbert, R., Yee, G., Wells, B., dan Posey, L. (Editor), 2014. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9th ed. ed. McGraw-Hill Medical, New York.
- Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J., Seger, A.C., Peterson, J., Burdick, E., dkk., 2003. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *New England Journal of Medicine*, **348**: 1556–1564.
- Huang, T., Ren, J., Huang, J., dan Li, D., 2013. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach. *BMC genomics*, **14**: 1.
- Huri, H.Z. dan Wee, H.F., 2013. Drug Related Problems in type 2 diabetes patient with hypertension: a cross-sectional study. *OPlosOne*, , BMC Endocrine Disorder **13**: 1–12.
- InaSH, P.D.H.I., 2014. *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2014*. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia, Jakarta.
- Khanna, D., Fitzgerald, J.D., Khanna, P.P., Bae, S., Singh, M.K., Neogi, T., dkk., 2012. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*, **64**: 1431–1446.
- Kemenkes RI, 2013. 'Riset Kesehatan Dasar', , RISKESDAS 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Lexicom, 2015. *Drug Information Handbook - A Clinically Relevant Resource Fo All Healthcare Professionals*, 24th ed. Wolters Kluwer, USA.
- Lopez-Sendon, J., McMurray, J., Dargie, H., Lechat, P., Swedberg, K., Tamargo, J., dkk., 2004. ECS guide - Beta Blocker in Cardiovascular Diabetes.pdf. *Elsevier*, , *European Heart Journal* **25**: 1341–1362.

- Limpawattana, P., 2013. Potentially inappropriate prescribing of Thai older adults in an internal medicine outpatient clinic of a tertiary care hospital. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **7**: 2417–2422.
- Martí-Carvajal, A.J., Solà, I., dan Lathyris, D., 2015. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events, dalam: The Cochrane Collaboration (Editor), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Mulder, W.M.C., Meinardi, M., dan Boxtel, C. van, 2004. Outpatient clinic for drug related problems. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, **16**: 171–176.
- Nicolas, A., Eickhoff, C., Griese, N., dan Schulz, M., 2013. Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **35**: 476–482.
- Nurchaya, B.M., 2015. 'Identifikasi dan Analisis Faktor Risiko Kejadian DRPs pada Pasien Rawat Jalan dengan Penyakit Kronis di RS Yogyakarta', , *Thesis* . Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- PERKENI, P.E.I., 2012. *Konsensus Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2012*. PERKENI, Jakarta.
- Rosendorff, C., Lackland, D.T., Aronow, W.S., Black, H.R., Blumenthal, R.S., Lemos, J.A. de, dkk., 2015. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *American Heart Association, Inc., the American College of Cardiology Foundation, and American Society of Hypertension, Inc*, 1–37.
- Redmon, B., Caccamo, D., Flavin, P., Michels, R., O'Connor, P., Roberts, J., dkk., 2014. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. *Institute for Clinical Systems Improvement. Updated July, .*
- Reiner, Z., Catapano, A.L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M.-R., Wiklund, O., dkk., 2011. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, **32**: 1769–1818.
- Sudchada, P., Saokaew, S., Sridetch, S., Incampa, S., Jaiyen, S., dan Khaithong, W., 2012. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **98**: 151–158.
- Soendergaard, B., Kirkeby, B., Dinsen, C., Herborg, H., Kjellberg, J., dan Staehr, P., 2006. Drug-related problems in general practice: results from a development project in Denmark. *Pharmacy World & Science*, **28**: 61–64.
- Towheed, T., Maxwell, L., Anastassiades, T.P., Shea, B., Houpt, J., Welch, V., dkk., 2005. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis, dalam: The Cochrane Collaboration (Editor), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- WHO, 2016. 'WHO | Women's health', WHO. URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/> (diakses tanggal 22/3/2016).