

FAKTOR RISIKO KEJADIAN *DRUG RELATED PROBLEMS* PADA PASIEN GERIATRIK

RISK FACTORS OF DRUG RELATED PROBLEMS IN GERIATRIC PATIENT

Gita Mayasari ¹⁾, Tri Murti Andayani ²⁾ dan Fita Rahmawati ²⁾

1) RSUD Kota Yogyakarta, Yogyakarta

2) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Drug Related Problems (DRPs) pada pasien geriatrik dipicu oleh semakin meningkatnya jumlah diagnosis dan jumlah obat yang dikonsumsi. Meskipun sebagian besar resep yang ada di rumah sakit berasal dari rawat jalan namun hanya sedikit diketahui mengenai kejadian DRPs dibandingkan dengan rawat inap. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui jumlah dan jenis DRPs yang terjadi pada pasien geriatrik rawat jalan serta untuk mengetahui faktor risiko terjadinya DRPs pada pasien geriatrik rawat jalan. Penelitian ini bersifat kuantitatif observasional dengan desain analitik *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara prospektif pada Bulan Oktober sampai Desember 2014 di unit rawat jalan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan RSUD Kabupaten Sleman dengan jumlah sampel 200 pasien. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien geriatrik unit rawat jalan, pasien yang saat dilakukan penelitian berusia lebih dari atau sama dengan 60 tahun dan pasien yang berasal dari poli penyakit dalam dan syaraf. Untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko DRPs seperti usia pasien, jenis kelamin, faktor penyakit, dokter yang meresepkan, dan jumlah obat yang diperoleh dengan angka kejadian DRPs dianalisis dengan *Chi-square*. Jumlah total diagnosis adalah 383 dan total jumlah obat 898 dengan 257 kejadian DRPs yang terjadi pada 140 pasien (70%). Frekuensi DRPs tertinggi berupa interaksi obat yaitu 65 kejadian (25,29%) dengan digoksin dan furosemid sebagai penyumbang terbanyak yaitu 11 kejadian. Di antara kelima faktor risiko yang diamati, jumlah obat menjadi satu-satunya faktor risiko yang memiliki hubungan dengan kejadian DRPs ($p < 0,05$).

Kata kunci: DRPs, geriatrik, rawat jalan, faktor risiko

ABSTRACT

Drug Related Problems (DRPs) in geriatric patients triggered by the increasing number of diagnoses and the number of drugs consumed. Although most of the recipes in the hospital came from ambulatory care units but little is known about the incidence of DRPs compared with hospitalization. The study aimed to determine the number and types of DRPs that occur in geriatric patients and to determine the risk factors of DRPs in geriatric patients from ambulatory care units. This study was a quantitative analytical observational cross-sectional design. Data were collected prospectively (October-December 2014) in RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta and RSUD Kabupaten Sleman. The inclusion criteria of were geriatric patients from ambulatory care units, patients who conducted the research while at the age of 60 years and derived from internal and neurological diseases care unit. In order to determine the relation between risk factors of DRPs, such as age, gender, disease factors, doctors who prescribe the drug and the number of drug received by patient with the incidence and types of DRPs were analyzed using chi-square. There were 383 diagnoses and 898 number of drugs. The number of DRPs that found are 257 events. The highest frequency of DRPs were drug interactions at 65 events (25,3%) with digoksin and furosemid as the largest contributor with 11 events. Among the five risk factors, the number of drug was the only risk factor that had a relation with the presence of DRPs ($p < 0.05$).

Keywords: DRPs, geriatric patients, ambulatory , risk factor care unit

PENDAHULUAN

Terapi dengan menggunakan obat terutama ditujukan untuk meningkatkan kualitas atau mempertahankan hidup pasien, namun dalam pemberian obat ada kemungkinan terjadinya hasil pengobatan tidak seperti yang diharapkan (DRPs) (Aslam *et al.*, 2000). DRPs menyebabkan biaya medis meningkat dari rata-rata \$91 per pasien menjadi \$1.081.

Korespondensi

Gita Mayasari, S.Farm., Apt

RSUD Kota Yogyakarta

Jl. Wirosaban No. 1, Yogyakarta, 55162

Email : gitamay_85@yahoo.com

HP : 081 328 797 746

DRPs yang tidak diketahui dan tidak tertangani juga dapat berakibat pada morbiditas yang kemudian bisa berkembang menuju mortalitas (LaFleur *et al.*, 2006).

Pada geriatrik, DRPs merupakan penyebab utama ketiga atau keempat dari kematian dan juga dapat menyebabkan kecacatan, depresi, *hip fractures*, jatuh dan urtikaria (Liz, 2006). Selain usia, jenis kelamin, asal poli/ klinik, jumlah obat yang diperoleh dan jenis kondisi farmakologi juga menjadi penentu terjadinya DRPs (Blix *et al.*, 2004; Drenth-van Maanen *et al.*, 2009; Ahmad *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Chan et al (2012) pada pasien geriatrik di Taiwan menyebutkan persentase kejadian DRPs sekitar 87%, kemudian di Amsterdam oleh Ahmad et al (2014) sebesar 95,9%. Beberapa contoh DRPs pada geriatrik antara lain resep *suboptimal* (misalnya penggunaan obat berlebih dan penggunaan obat yang tidak tepat), kesalahan pengobatan (baik pada tahap *dispensing* dan masalah administrasi), ketidakpatuhan pasien (baik sengaja maupun tidak sengaja) dan *multiple medications*.

Pasien geriatrik sangat rentan terhadap DRPs untuk dua alasan utama yaitu: perubahan fisiologis yang berkaitan dengan usia yang dapat mengubah sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Semla *et al.*, 2005) dan adanya *co-morbiditas* sehingga diresepkan dengan beberapa obat yang berujung pada polifarmasi (Hanlon *et al.*, 2001). Selain dua hal tersebut diatas, DRPs pada geriatrik juga dapat disebabkan oleh kesalahan persepsan (*prescription errors*) atau *inappropriate prescription*. Kesalahan persepsan terjadi karena kurangnya pengetahuan atau *inadequate training* yang biasa dialami oleh dokter junior dibandingkan dokter yang berpengalaman (Celebi *et al.*, 2009; Velo and Minuz, 2009).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Gandhi et al (2003) disebutkan bahwa 6,5% pasien rawat inap mengalami efek samping obat, bagian dari DRPs, dimana 28% diantaranya bersifat *preventable*. Meskipun sebagian besar resep yang ada di rumah sakit berasal dari rawat jalan namun hanya sedikit diketahui mengenai kejadian efek samping obat dibandingkan dengan di rawat inap. Diperkirakan, proporsi tahunan kejadian efek samping obat pada pasien rawat jalan berkisar antara 5-35%. Pada penelitian retrospektif baru-baru ini disebutkan 17% pasien rawat jalan mengalami masalah terkait persepsan. Namun, penelitian lain mengenai kejadian merugikan karena obat yang diterima melalui pelayanan rawat jalan masih sangat terbatas (Gandhi *et al.*, 2003). Penelitian mengenai evaluasi pola dan kualitas persepsan pada pasien geriatrik telah banyak dilakukan namun informasi mengenai

kejadian merugikan karena obat dari pelayanan rawat jalan masih terbatas.

Oleh karena alasan tersebut diatas maka dilakukan penelitian untuk dapat mendeteksi faktor risiko yang menyebabkan kejadian DRPs pada pasien geriatrik di rawat jalan. Penelitian ini dilakukan di 2 rumah sakit di wilayah kota Yogyakarta yaitu RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan RSUD Kabupaten Sleman. Adapun alasan pemilihan kedua rumah sakit ini adalah karena mewakili baik rumah sakit pemerintah maupun rumah sakit swasta. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah dan jenis DRPs yang terjadi pada pasien geriatrik rawat jalan serta untuk mendeteksi dan mengetahui hubungan antara faktor risiko terjadinya DRPs pada pasien geriatrik rawat jalan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat kuantitatif observasional dengan desain analitik *cross sectional* di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan RSUD Kabupaten Sleman. Penelitian ini diawali dengan mengidentifikasi faktor risiko yang diduga memicu DRPs, kemudian dilakukan pendataan mengenai jumlah dan jenis kejadian DRPs yang terjadi seperti terapi tanpa indikasi, indikasi tidak diterapi, penggunaan obat tidak tepat, dosis tidak sesuai, interaksi obat, efek samping obat dan gagal menerima obat. Untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko DRPs seperti usia pasien, jenis kelamin, faktor penyakit, dokter yang meresepkan dan jumlah obat yang diperoleh dengan angka kejadian DRPs dianalisis dengan Chi *square* dan untuk melihat rasio obat yang berpotensi menimbulkan DRPs dianalisis menggunakan DRR.

Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah lembar pengumpulan data, kuesioner MMAS-8, skala Naranjo, kriteria Beers, *Drug Interaction Facts 2009*, *Drug Information Handbook 22nd 2013*. Bahan yang digunakan meliputi resep rawat jalan serta rekam medis pasien.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Penelitian ini dilakukan pada 200 pasien geriatrik dari instalasi rawat jalan Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan RSUD Kabupaten Sleman. Jumlah pasien perempuan pada penelitian ini lebih banyak dari pasien laki-laki yaitu 104 (52%). Kategori usia subjek penelitian dibagi menjadi 3 yaitu 60-75 tahun (80,5%), >75-85 tahun (17,5%) dan >85 tahun (2%). Jumlah total diagnosis pada 200 pasien geriatrik di 2 rumah sakit tersebut adalah 383 diagnosis. Diagnosis pada pasien ini terdiri dari 66 jenis kondisi medis dengan hipertensi sebagai diagnosis terbanyak (54,5%). Jumlah diagnosis pada tiap pasien bervariasi antara 1 sampai dengan 5 diagnosis dengan rata-rata diagnosis tiap pasien adalah $1,92 \pm 0,849$.

Jumlah total R/ pada 200 pasien sebanyak 837 yang terdiri dari 898 obat dan meliputi 133 jenis obat. Obat yang paling sering diresepkan adalah amlodipin. Jumlah obat yang diterima tiap pasien pada penelitian ini bervariasi dengan jumlah minimal 1 obat dan maksimal 10 obat. Rata-rata jumlah obat yang diterima tiap pasien adalah $4,49 \pm 1,67$. Pada penelitian ini pasien dikatakan mengalami polifarmasi jika menerima obat dengan jumlah ≥ 5 (Medeiros-Souza *et al.*, 2007; Abduraheem, 2013; Ahmad *et al.*, 2014). Hampir setengah dari total pasien geriatrik yang dilibatkan pada penelitian ini menerima obat dengan jumlah kurang dari 5 (1-4).

Analisis DRPs

Pada penelitian ini dari 200 pasien, 140 (70%) diantaranya terdeteksi mengalami satu atau lebih kejadian DRPs.

Besarnya persentase kejadian DRPs pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mulyaningsih (2010) dengan persentase kejadian DRPs sebesar 73% dan pada penelitian Chan *et al* (2012) sebesar 87%. Total kejadian DRPs dari 140 pasien tersebut adalah 257 kejadian dimana 47 (18,3%) diantaranya merupakan kejadian DRP aktual berupa efek samping obat sedangkan sisanya yaitu 210 kejadian (81,7%) merupakan DRPs potensial. Distribusi kejadian DRPs pada pasien geriatrik dapat dilihat pada tabel I.

Obat yang paling sering diresepkan tanpa diketahui indikasinya adalah obat untuk saluran pencernaan seperti lansoprazol, omeprazol, ranitidin dan domperidon. Pada dasarnya pasien geriatrik memiliki risiko tinggi mengalami gangguan gastrointestinal yang disebabkan oleh neurodegenerasi selektif pada sistem saraf enterik sehingga mengakibatkan disfagia, refluks gastrointestinal dan sembelit (Ahmed dan Haboubi, 2010). Namun, pemakaian obat untuk saluran pencernaan, terutama golongan *proton pump inhibitor*, yang tidak tepat dan dalam jangka waktu lama pada pasien geriatrik berisiko meningkatkan kejadian *community acquired pneumonia*, diare, infeksi *Clostridium difficile* dan *hip fractures* (Teramura-Grönblad *et al.*, 2010).

Kejadian DRPs kedua adalah kondisi pasien yang perlu mendapatkan terapi tetapi tidak diterapi dimana pada penelitian ini berjumlah 10 kejadian (3,9%). Dua diantara kondisi yang perlu diterapi yaitu jari tangan kaku dan kaki kesemutan bukan merupakan diagnosis dari dokter tetapi keluhan yang dirasakan cukup mengganggu oleh pasien.

Tabel I. Tipe Kejadian DRPs pada Pasien Geriatrik

No.	Tipe DRPs	Jumlah kejadian	%
1.	Terapi tanpa indikasi	32	12,4
2.	Kondisi yang perlu diterapi	10	3,9
3.	Obat tidak tepat	40	15,6
4.	Dosis tidak tepat	7	2,7
5.	Efek samping obat	47	18,3
6.	Interaksi obat	65	25,3
7.	Gagal menerima obat	56	21,8
Total		257	100

Pada penelitian ini kejadian penggunaan obat yang tidak tepat banyak terkait dengan kriteria Beers.

Beberapa pasien geriatrik memperoleh obat yang termasuk kedalam kriteria Beers seperti diazepam, THP dan amitriptilin, sedangkan obat seperti meloksikam meningkatkan keluhan mual pasien karena seperti diketahui efek samping utama meloksikam adalah gangguan saluran cerna. Diazepam pada pasien geriatrik meningkatkan risiko gangguan kognitif, delirium, dan jatuh karena pasien geriatrik mengalami peningkatan kepekaan terhadap diazepam dan penurunan metabolisme diazepam (Madhusoodanan and Bogunovic, 2004). Amitriptilin pada penelitian ini banyak digunakan untuk mnegatasi neuropatic pain. Namun amitriptilin memiliki risiko sedatif dan menyebabkan hipotensi ortostatik pada geriatrik, sebagai alternatifnya dapat dipilih gabapentin (Haslam and Nurmikko, 2008).

Ketidaktepatan dosis yang dialami pasien dalam penelitian ini terkait dengan dosis digoksin pada pasien CHF. Pada pasien geriatrik penggunaan digoksin > 0,125 mg per hari termasuk dalam *Beers criteria*. Sebuah studi menyebutkan bahwa peningkatan dosis digoksin 0,2 mg menjadi 0,39 mg tidak secara signifikan memperbaiki gejala CHF (Haji dan Movahed, 2000). Semakin besar dosis digoksin tidak menambah keuntungan terapi tetapi justru meningkatkan risiko toksisitas (American Geriatrics Society, 2012).

Kejadian efek samping obat yang paling banyak dialami oleh pasien adalah gangguan saluran pencernaan seperti mual, abdominal pain, dispepsia dan diare. Skor naranjo tertinggi dari hasil wawancara pasien, yaitu 9 (sangat mungkin/*highly probable*), dimiliki oleh efek samping akibat pemakaian asetosal pada pasien nomor 29, sedangkan skor naranjo terendah, yaitu 1 (cukup mungkin/*possible*), dimiliki oleh pasien nomor 194 yang mengalami efek samping diare karena pemakaian lansoprazol.

Pada penelitian ini interaksi obat dengan signifikansi 2 paling banyak terjadi. Interaksi obat dengan signifikansi 2 memiliki tingkat keparahan (*severity*) sedang (*moderate*).

Interaksi obat dengan signifikansi 1 atau tingkat *severity major* sebanyak 15 kejadian, 11 diantaranya merupakan kriteria interaksi obat untuk digoksin-furosemid. Mekanisme interaksi yang terjadi pada digoksin-furosemid adalah melalui peningkatan ekskresi urinari dari potassium dan magnesium yang kemudian mempengaruhi aksi otot jantung, akibatnya memicu terjadinya aritmia (Gheorghide *et al.*, 2004; Tatro, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al* (2010) disebutkan bahwa kombinasi digoksin-furosemid meningkatkan risiko intoksikasi digoksin hingga 2,97 kali. Selain digoksin-furosemid, interaksi obat dengan signifikansi 1 lainnya adalah meloksikam-asetosal dosis rendah. Efek kardioprotektif dari asetosal dosis rendah akan diturunkan oleh meloksikam melalui penghambatan kompetitif pada sisi asetilasi dari COX-1 (Tatro, 2009).

Gagal menerima obat dalam penelitian ini terjadi karena pasien tidak memperoleh akses terhadap obat dan karena ketidakpatuhan. Terdapat 3 pasien yang mengalami kendala terhadap akses obat disebabkan harga yang mahal (atorvastatin) dan kekosongan stok di instalasi farmasi (mecobalamin dan HCT). Ketidakpatuhan sebagai bagian dari DRPs pada penelitian ini adalah pasien yang memiliki skor MMAS-8 kurang dari 6. Secara keseluruhan nilai rata-rata skor MMAS-8 adalah $6,58 \pm 1,67$.

Analisis Faktor Risiko

Pada penelitian ini lebih banyak pasien perempuan yang mengalami kejadian DRPs yaitu 37% sedangkan laki-laki 33%. Hasil analisis menggunakan Chi *square* menunjukkan tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan kejadian DRPs ($p > 0,05$). Pada beberapa studi disebutkan bahwa perempuan terbukti lebih rentan mengalami *adverse drug reactions*, bagian dari DRPs, karena dosis yang diterima sama dengan pasien berjenis kelamin laki-laki meskipun perempuan umumnya memiliki ukuran tubuh yang lebih kecil dan ringan dari laki-laki (Veehof *et al.*, 1999; Fattinger *et al.*, 2000).

Kelompok usia 60-75 tahun yang mengalami kejadian DRPs sebanyak 116 pasien (58%), sedangkan kelompok usia >75-85 tahun

yang mengalami kejadian DRPs sebanyak 22 pasien (11%) dan kelompok usia >85 tahun sebanyak 2 pasien (1%). Uji statistik menggunakan analisis Chi square menunjukkan tidak ada hubungan antara kejadian DRPs dengan kelompok usia geriatrik ($p > 0,05$). Pada beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya pasien usia geriatrik memiliki risiko lebih besar dirawat di rumah sakit karena *adverse drug reactions*, bagian dari DRPs, hingga 4x lebih tinggi dibandingkan pasien dengan usia lebih muda (Beijer dan de Blaey, 2002; Kongkaew *et al.*, 2008). Jumlah diagnosis pasien pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu pasien dengan 1 diagnosis dan >1 diagnosis. Sebanyak 95 pasien (47,5%) dengan diagnosis >1 mengalami kejadian DRPs, sedangkan pasien dengan 1 diagnosis yang mengalami kejadian DRPs sebanyak 45 pasien (22,5%). Hasil analisis statistik menggunakan Chi square menunjukkan tidak ada hubungan antara jumlah pasien yang mengalami DRPs dengan jumlah diagnosis yang ($p > 0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh Blix *et al* (2004) menyebutkan jumlah diagnosis menjadi penentu

munculnya DRPs melalui peningkatan terjadinya interaksi obat, permasalahan dosis, kebutuhan akan pemeriksaan laboratorium dan perlunya obat tambahan.

Jumlah total pasien dengan polifarmasi yang mengalami DRPs sebanyak 76 pasien (38%), sedangkan pada kelompok yang memperoleh obat <5 (1-4) sebanyak 64 pasien (32%) mengalami kejadian DRPs. Hasil analisis statistik menggunakan Chi square menunjukkan adanya hubungan antara jumlah pasien yang mengalami DRPs dengan jumlah obat yang diperolehnya ($p < 0,05$). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan oleh Varallo *et al* (2014) yang menyebutkan bahwa polifarmasi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *Adverse Drug Events* dengan meningkatkan kemungkinan terjadinya sebesar 14%.

Pada penelitian ini hanya terdapat 1 pasien yang ditangani oleh dokter umum sedangkan 199 pasien ditangani oleh dokter spesialis. Total 257 kejadian DRPs pada penelitian ini terjadi pada pasien yang ditangani

Tabel II. Persentase Jumlah Pasien Geriatrik yang Mengalami Drug Related Problems

Faktor Risiko	Pasien mengalami DRPs	Pasien tidak mengalami DRPs	<i>p value</i>
Jenis Kelamin			
Laki-laki	66 (33%)	30 (15%)	0,711
Perempuan	74 (37%)	30 (15%)	
Usia			
60-75 th	116 (58%)	45 (22,5%)	0,282*
>75-85 th	22 (11%)	13 (6,5%)	
>85 th	2 (1%)	2 (2%)	
Jumlah Diagnosis			
>1	95 (47,5%)	35 (17,5%)	0,196
1	45 (22,5%)	25 (12,5%)	
Jumlah Obat			
≥ 5	76 (38%)	18 (9%)	0,002
< 5	64 (32%)	42 (21%)	
Dokter Penulis Resep			
Spesialis	140 (70%)	59 (29,5%)	-
non-Spesialis	0	1 (0,5%)	

Dianalisis menggunakan uji Chi square signifikansi 95%

*Dianalisis menggunakan uji Fisher test signifikansi 95

Tabel III. Daftar 5 Obat dengan Nilai DRR Tertinggi

No.	Obat	DRPs	Frekuensi	DRR
1.	Digoksin	28	13	2,2
2.	Asetosal	28	36	0,8
3.	Furosemid	21	35	0,6
4.	Bisoprolol	11	28	0,4
5.	Lansoprazol	8	23	0,3

Oleh dokter spesialis. Hasil ini menyebabkan hubungan antara dokter penulis resep dengan kejadian DRPs tidak dapat dianalisis dengan menggunakan uji statistik.

Untuk mengidentifikasi obat yang termasuk kedalam golongan obat berisiko menimbulkan DRPs, dalam penelitian ini juga dilakukan penghitungan *Drug Risk Ratio* (DRR). DRR merupakan angka yang menunjukkan hubungan antara kejadian DRPs, terutama *adverse drug reaction*, dengan seberapa sering (frekuensi) obat tersebut diresepkan (Abraham, 2013; Blix *et al.*, 2004). Semakin besar nilai DRR suatu obat menunjukkan bahwa obat tersebut memiliki risiko mengalami DRPs berupa *adverse drug reaction* semakin tinggi pula.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian prospektif terhadap 200 pasien geriatrik rawat jalan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan RSUD Kabupaten Sleman selama bulan Oktober – Desember 2014 ditemukan 140 pasien (70%) yang mengalami kejadian *Drug Related Problems* (DRPs). Terdapat 257 kejadian DRPs dengan rincian sebagai berikut: terapi tanpa indikasi 12,4%, kondisi yang perlu diterapi 3,9%, obat tidak tepat 15,6%, dosis tidak tepat 2,7%, efek samping obat 18,3%, interaksi obat 25,3% dan gagal menerima obat 21,8%. Dari 5 faktor risiko yang dianalisis hanya jumlah obat yang memiliki hubungan dengan munculnya kejadian DRPs pada pasien geriatrik dengan nilai *p* sebesar 0,002 ($p < 0,005$).

DAFTAR PUSTAKA

- Abduraheem, 2013, Polypharmacy: A Risk Factor for Geriatric Syndrome, Morbidity and Mortality, *Journal of Aging Science*, 1.
- Abraham, R.R., 2013, Drug Related Problems and Reactive Pharmacist Interventions for Inpatients Receiving Cardiovascular Drugs, *International Journal Basic Medical Science and Pharmacy*, **3(2)**: 42–48.
- Ahmad, A., Mast, M.R., Nijpels, G., Elders, P.J., Dekker, J.M., Hugtenburg, J.G., 2014, Identification of Drug-Related Problems of Elderly Patients Discharged from Hospital. *Patient Prefer Adherence*, 8, 155–165.
- American Geriatrics Society, 2012, *AGS Beers Criteria For Potentially Inappropriate Medication Use In Older Adults*, American Geriatrics Society, USA.
- Ahmed, T., dan Haboubi, N., 2010, Assessment and Management of Nutrition in Older People and Its Importance to Health, *Journal of Clinical Interventions in Aging*, **9(5)**: 207–216.
- Aslam, M., Tan, C.K., Prayitno, A., 2000, *Farmasi Klinik: Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Blix, H.S., Viktil, K.K., Reikvam, A., Moger, T.A., Hjemaas, B.J., Pretsch, P., *et al.*, 2004, The Majority of Hospitalised Patients Have Drug-Related Problems: Results from a Prospective Study in General Hospitals, *European Journal of Clinical Pharmacology*, **60(9)**: 651–658.
- Celebi, N., Weyrich, P., Riessen, R., Kirchhoff, K., Lammerding-Köppel, M., 2009, Problem-Based Training for Medical Students Reduces Common Prescription Errors: A Randomised Controlled Trial, *Medical Education*, **43(10)**: 1010–1018.

- Chan, D.C., Chen, J.H., Kuo, H.K., We, C.J., Lu, I.S., Chiu, L.S., Wu, S.C., 2012, Drug-Related Problems (DRPs) Identified from Geriatric Medication Safety Review Clinics, *Archives of Gerontology Geriatrics*, **54(1)**: 168–174.
- Drenth-van Maanen, A.C., van Marum, R.J., Knol, W., van der Linden, C.M.J., Jansen, P.A.F., 2009, Prescribing Optimization Method for Improving Prescribing in Elderly Patients Receiving Polypharmacy: Results of Application to Case Histories by General Practitioners, *Drugs Aging*, **26(6)**: 687–701.
- Fattinger, K., Roos, M., Vergères, P., Holenstein, C., Kind, B., Masche, U., *et al.*, 2000, Epidemiology of Drug Exposure and Adverse Drug Reactions in Two Swiss Departments of Internal Medicine, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **49(2)**: 158–167
- Gandhi, T.K., Weingart, S.N., Borus, J., Seger, A.C., Peterson, J., Burdick, E., *et al.*, 2003, Adverse Drug Events in Ambulatory Care, *The New England Journal of Medicine*, **348(16)**: 1556–1564.
- Gheorghide, M., Adams, K.F., Colucci, W.S., 2004, Digoksin in the Management of Cardiovascular Disorders, *Circulation*, **109(24)**: 2959–2964.
- Haji, S.A., dan Movahed, A., 2000, Update on Digoksin Therapy in Congestive Heart Failure, *American Family Physician*, **62(2)**: 409–416.
- Hanlon, J.T., Schmader, K.E., Ruby, C.M., Weinberger, M., 2001, Suboptimal Prescribing in Older Inpatients and Outpatients, *Journal of American Geriatrics Society*, **49(2)**: 200–209
- Haslam, C., Nurmikko, T., 2008, Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain in Older Persons, *Journal of Clinical Interventions in Aging*, **3(1)**: 111–120.
- LaFleur, J., McBeth, C., Gunning, K., Oderda, L., Steinvooort, C., Oderda, G.M., 2006, Prevalence of Drug-Related Problems and Cost-Savings Opportunities in Medicaid High Utilizers Identified by a Pharmacist-Run Drug Regimen Review Center, *Journal of Managed Care Pharmacy*, **12(8)**: 677–685.
- Liz, E., 2006, Inappropriate Multiple Medication and Prescribing of Drugs in Elderly Patients: Do We Do What We Can?, *Aten Primaria*, **38(9)**: 476–482.
- Madhusoodanan, S., Bogunovic, O.J., 2004, Safety of Benzodiazepines in The Geriatric Population, *Expert Opinion on Drug Safety*, **3(5)**: 485–493.
- Medeiros-Souza, P., Santos-Neto, L.L., Kusano, L.T., Pereira, M.G., 2007, Diagnosis and Control of Polypharmacy in The Elderly, *Revista de Saúde Pública*, **41(6)**: 1049–1053.
- Mulyaningsih, K., 2010, Profil *Drug Related Problems* pada Pasien Geriatri Rawat Inap di Bangsal Bugenvil Unit Penyakit Dalam RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta Periode September 2009-Januari 2010, *Tesis*, Pasca Sarjana Program Studi Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Semla, T., Rochon, P., Cobbs, E., Duthie, E., Murphy, J., *et al.*, 2005, Pharmacotherapy, in *Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum in Geriatric Medicine*, Blackwell, Boston.
- Velo, G.P., dan Minuz, P., 2009, Medication Errors: Prescribing Faults and Prescription Errors, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **67(4)**: 624–628.
- Tatro, D.S., 2009, Drug Interaction Facts, *The Authority on Drug Interactions*, Facts and Comparisons Publishing Group, California.
- Teramura-Grönblad, M., Hosia-Randell, H., Muurinen, S., Pitkala, K., 2010, Use of Proton-Pump Inhibitors and Their Associated Risks among Frail Elderly Nursing Home Residents, *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, **28(3)**: 154–159.
- Varallo, F.R., Capucho, H.C., da Silva Planeta, C., de Carvalho Mastroianni, P., 2014, Possible Adverse Drug Events Leading to Hospital Admission in a Brazilian Teaching Hospital, *Clinics*, **69(3)**: 163–167.
- Veehof, L.J., Stewart, R.E., Meyboom-de Jong, B., Haaijer-Ruskamp, F.M., 1999, Adverse Drug Reactions and Polypharmacy in the

Elderly in General Practice, *European Journal of Clinical Pharmacology*, **55(7)**: 533–536.

Wang, M.T., Su, C.Y., Chan, A., Lian, P.W., Leu, H.B., Hsu, Y.J., 2010, Risk of Digoxin Intoxication in Heart Failure Patients

Exposed to Digoxin–Diuretic Interactions: A Population-Based Study, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70(2)**: 258–267.