

KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP DI RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU MANADO

Fangky Sandy Maindoka¹⁾, Deby Mpila¹⁾, Gayatri Citraningtyas¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

Drug interaction is one of the factors, which influence the body response to treatment, and is clinically important if it results in increased toxicity or reduces the effectiveness of the drug interacting. The mechanism of drug interaction can be divided into pharmacokinetic and pharmacodynamics mechanisms with minor, moderate and major severity. Characteristics in geriatric patients, which generally have occurred various chronic diseases and decreased function of organs, especially kidney and liver function can be a risk factor for drug interactions. This study aims to examine the drug-drug interactions in inpatient geriatric patients in RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. This research is a descriptive research with retrospective data retrieval. The study was conducted against 100 medical records data of inpatient geriatric patients that meeting the inclusion criteria. The results of the study based on the characteristics of geriatric patients showed the highest number of patients in the age group 60 - 74 years of 64 patients (64%) while the number of male patients as many as 50 patients (50%) and women as many as 50 patients (50%). Diagnosis of most diseases is found in patients with hypertensive of 58 (17,90%) from 324 case of disease and ≥ 5 types of drugs prescribed in 76 patients (76%). The prevalence of the happening of drug-drug interactions about 44% with a total of 146 interaction events.

Keywords: *inpatient geriatrics, drug interactions*

ABSTRAK

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan dan penting secara klinis jika berakibat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi. Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik dengan tingkat keparahan yang *minor*, *moderate* dan *major*. Karakteristik pada pasien geriatri, yaitu umumnya telah terjadi berbagai penyakit kronis dan penurunan fungsi organ terutama fungsi ginjal dan hati dapat menjadi faktor resiko terjadinya interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji interaksi obat-obat pada pasien geriatri rawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Penelitian dilakukan terhadap 100 data rekam medik pasien geriatri rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian berdasarkan karakteristik pasien geriatri menunjukkan jumlah pasien terbanyak pada kelompok usia 60 - 74 tahun sebesar 64 pasien (64%) sedangkan jumlah pasien laki-laki sebanyak 50 pasien (50%) dan perempuan sebanyak 50 pasien (50%). Diagnosa penyakit terbanyak yaitu hipertensi sebesar 58 (17,90%) dari total 324 kasus penyakit serta ≥ 5 jenis obat diresepkan pada 76 pasien (76%). Prevalensi kejadian interaksi obat-obat sebesar 44% dengan total 146 kejadian interaksi.

Kata kunci : geriatri rawat inap, interaksi obat

PENDAHULUAN

Pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) adalah pelayanan yang berorientasi pada pasien dimana farmasis bertanggung jawab untuk mengoptimalkan hasil terapi, salah satunya dengan cara mengidentifikasi *Drug related problems* (DRPs). Salah satu dari DRPs adalah interaksi obat yaitu interaksi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan (Cipolle dkk, 2004).

Interaksi obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan dan dianggap penting secara klinis jika berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi sehingga terjadi perubahan pada efek terapi (Setiawati, 2008). Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetik obat dan interaksi yang mempengaruhi respons farmakodinamik obat (Fradgley, 2003).

Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi diantara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik dan kondisi kesehatan pasien (Fradgley, 2003). Berdasarkan hasil penelitian dari total 12.332 resep di Rumah Sakit, 2180 resep memiliki satu atau lebih interaksi obat (Admassie dkk, 2013). Teka dkk (2016), menyatakan bahwa angka kejadian interaksi obat-obat tinggi pada pasien laki-laki (52%) dibandingkan dengan pasien perempuan (48%). Rahmawati dkk (2006), juga menyatakan bahwa jumlah kejadian interaksi obat pada pasien geriatri rawat inap cukup tinggi (125 kejadian). Tingginya angka kejadian interaksi obat ini berkaitan dengan banyaknya obat yang dikonsumsi

pasien akibat beragam penyakit yang muncul pada usia geriatri.

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 25 Tahun 2016 tentang rencana aksi nasional kesehatan lanjut usia menjelaskan, lanjut usia adalah seseorang yang mencapai usia 60 (enam puluh) tahun ke atas. Sedangkan menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2007, lanjut usia dibagi menjadi kriteria berikut : lanjut usia (*elderly*) ialah 60-74 tahun, lanjut usia tua (*old*) ialah 75-90 tahun, usia sangat tua (*very old*) ialah di atas 90 tahun.

Pasien geriatri memiliki karakteristik khusus, yaitu umumnya telah terjadi berbagai penyakit kronis, penurunan fungsi organ, terutama menurunnya fungsi ginjal dan hati. Hal ini dapat menyebabkan perubahan proses farmakodinamik dan farmakokinetik obat tersebut (Sudoyo dkk, 2009). Berbagai karakteristik dan perubahan fisiologis yang teridentifikasi pada pasien geriatri dapat menjadi faktor resiko terjadinya interaksi obat (Bjerrum dkk, 2008).

Menurut Becker dkk (2007), jumlah kejadian interaksi obat-obat setiap pasien meningkat dengan meningkatnya jumlah obat dalam resep. Hal ini didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Kulkarni dkk (2013) mengenai polifarmasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, menunjukkan bahwa pasien yang mendapat 2-5 macam obat mengalami interaksi obat 9% dan pasien yang mendapat 6-10 macam obat mengalami 85% interaksi obat. Tingginya angka kejadian interaksi obat karena polifarmasi merupakan masalah yang penting dalam pelayanan kesehatan (Setiawati, 2008).

Apabila mengacu pada tujuan utama pelayanan kefarmasian untuk meminimalkan resiko pada pasien, maka kejadian interaksi obat yang cukup tinggi diatas 50 % pada

pasien geriatri perlu mendapat perhatian farmasis (Rahmawati dkk, 2006).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan untuk mengkaji interaksi obat-obat pada pasien geriatri rawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada periode bulan Juli 2016.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu *Drug Interactions Facts* 2009 dan Lexi-Comp.

Bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu catatan rekam medik pasien rawat inap dan formulir pengumpulan data (berisi usia, jenis kelamin, diagnosa, nama obat dan jumlah obat yang diberikan).

Subjek penelitian

Subjek dalam penelitian ini ialah pasien geriatri yang dirawat inap dan memperoleh pengobatan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada bulan Juli 2016. Subjek dalam penelitian ini memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Besar sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, yaitu semua subjek dalam penelitian yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diinginkan terpenuhi (Sudigdo, 2011). Besar sampel dalam penelitian dihitung menggunakan rumus penelitian deskriptif kategorik (Dahlan, 2013). minimal sampel yang dibutuhkan adalah sebanyak 93 pasien geriatri. Jumlah sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah sebanyak 100 pasien.

Analisis Data

Analisa data dilakukan secara deskriptif dengan menggambarkan karakteristik pasien yang terdiri dari usia,

jenis kelamin, jenis penyakit, dan jumlah obat serta menggambarkan prevalensi interaksi obat dan kejadian interaksi berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme interaksi pada pasien geriatri yang dirawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado Periode Bulan Juli 2016.

Usia

Tabel 1. Jumlah Pasien geriatri berdasarkan usia

Usia (Tahun)	N	%
60 – 74	64	64
75 - 90	36	36
> 90	0	0
Total	100	100

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa dari 100 pasien geriatri rawat inap yang diteliti, jumlah pasien geriatri mayoritas pada kelompok usia 60 – 74 tahun (*elderly*) sebesar 64 pasien (64%) dan selebihnya berada pada kelompok usia \geq 75 tahun.

Jenis kelamin

Tabel 2. Jumlah pasien geriatri berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	N	%
Laki-laki	50	50
Perempuan	50	50
Total	100	100

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan jumlah pasien laki-laki sebesar 50 pasien (50%) dan perempuan sebesar 50 pasien (50%).

Jenis penyakit

Tabel 3. Jenis penyakit yang diderita oleh pasien geriatri

Jenis Penyakit	N	%
Hipertensi	58	17,90
Anemia	35	10,80
Chronic Kidney Disease	28	8,64
Pneumonia	21	6,49
Congestive Heart Failure	17	5,27
Diabetes Melitus	14	4,32
Stress Ulcer	12	3,70
Coronary Heart Disease	10	3,09
Dispepsia	114	35,20
Lain-lain	324	100
Total		

Tabel 3 menunjukkan bahwa penyakit hipertensi merupakan mayoritas penyakit yang diderita oleh pasien geriatri, yaitu hipertensi 17,90 % dari total 324 jumlah jenis penyakit. Kemudian diikuti dengan penyakit anemia (10,80%) dan penyakit gagal ginjal kronik (8,64%).

Jumlah obat

Tabel 4. Jumlah pasien geriatri berdasarkan jumlah obat yang digunakan

Jumlah Obat	N	%
2 – 4	24	24
≥ 5	76	76
Total	100	100

Tabel diatas menunjukkan dari 100 pasien geriatri yang memperoleh pengobatan di instalasi rawat inap, 76% (76 pasien) memperoleh ≥ 5 obat dan selebihnya memperoleh 2 – 4 jenis obat.

Prevalensi Interaksi Obat – Obat pada Pasien Geriatri di Instalasi Rawat Inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Bulan Juli 2016

Tabel 5. Jumlah pasien geriatri yang mengalami interaksi obat-obat

Pasien	N	%
Dengan Interaksi Obat	44	44
Tanpa Interaksi Obat	56	56
Total	100	100

Identifikasi ada-tidaknya interaksi obat pada pasien geriatri menggunakan literatur *Drug Interaction Facts* tahun 2009 dan Lexi-Comp. Hasil menunjukkan dari 100 pasien yang diteliti, ditemukan 44% (44 pasien) mengalami interaksi obat.

Tabel 6. Jumlah kejadian interaksi obat-obat berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme interaksi

No.	Interaksi Obat		Tingkat Keparahan	Mekanisme Interaksi	Nomor Pasien	Jumlah Kejadian
	obat A	obat B				
1	Furosemid	Aspirin	Minor	Efek farmakologi furosemide menurun	7, 37, 95	3
2	Paracetamol	Furosemid	Minor	Perubahan pada ekskresi furosemide	49, 52, 75	3
3	Gliseril trinitrat	Spironolakton	Minor	Efek spironolakton meningkat	8, 10, 20	3
4	Ramipril	Aspirin	Minor	Meningkatkan efek toksik	20	1

5	Propranolol	Furosemid	Minor	Perubahan pada ekskresi cairan ekstraselular	19	1
6	Furosemid	Ciprofloksasin	Minor	Klirens ginjal ciprofloksasin menurun	44	1
7	Gliseril trinitrat	Ramipril	Moderate	Efek obat meningkat	78, 20	2
8	Simvastatin	Lansoprazole	Moderate	Efek simvastatin meningkat	28, 37	2
9	Simvastatin	Omeprazole	Moderate	Efek simvastatin meingkat	85	1
10	Insulin	Aspirin	Moderate	Efek farmakologi insulin meningkat	15	1
11	Propranolol	Nifedipin	Moderate	peningkatan efek anti-hipertensi	19	1
12	Propranolol	Ciprofloksasin	Moderate	Kadar serum propranolol meningkat	19	1
13	Digoksin	Spironolakton	Moderate	Efek farmakologi digoksin menurun	55	1
14	Ramipril	Furosemide	Major	Efek kedua obat meningkat	20, 76	2
15	Ramipril	Spironolakton	Major	Peningkatan konsentrasi serum kalium	20	1
16	Kaptopril	Furosemide	Major	Efek kedua obat meningkat	37	1
17	Bisoprolol	Digoksin	Major	Efek kedua obat meningkat	93	1
18	Gliseril trinitat	Valsartan	Major	Efek valsartan meningkat	83	1
19	Kaptopril	Spironolakton	Major	Peningkatan konsentrasi serum kalium)	37	1
20	Aspirin	Ibuprofen	Major	Efek farmakologi aspirin menurun	85	1
21	Digoksin	Furosemid	Major	Toksisitas digoksin meningkat	93	1
Total					30 (100%)	

Berdasarkan tabel 6, diketahui bahwa total kejadian interaksi obat-obat

sebesar 30 kejadian interaksi yang terdiri dari: 12 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *minor* (40%), 9 kejadian

interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* (30%) dan 9 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *major* (30%).

PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Geriatri

Karakteristik usia pasien geriatri yang dikelompokkan berdasarkan WHO (2007) menunjukkan bahwa yang paling banyak dirawat adalah pada kelompok usia 60 - 74 tahun (*elderly*) sebesar 64 pasien (64%) (Tabel 1). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kasyap dkk (2013), menunjukkan pasien geriatri yang paling banyak dirawat pada kelompok usia 60 – 69 tahun. Sedangkan pada penelitian lain menunjukkan, pasien geriatri yang paling banyak dirawat pada kelompok usia 75 – 74 tahun (Salwe dkk, 2016). Menurut Kasyap dkk (2013), pasien geriatri pada kelompok usia yang berbeda tidak menunjukkan perbedaan prevalensi interaksi obat yang signifikan.

Karakteristik pasien geriatri berdasarkan jenis kelamin menunjukkan, jumlah pasien laki-laki sebanyak 50 pasien (50%) dan perempuan sebanyak 50 pasien (50%) (Tabel 2). Namun, hasil yang ditemukan pada penelitian sebelumnya terkait interaksi obat-obat pada pasien geriatri rawat inap menunjukkan pasien laki-laki lebih banyak sebesar 62 pasien (62%) jika dibandingkan dengan pasien perempuan sebesar 38 pasien (38%) dari total 100 pasien geriatri rawat inap (Salwe dkk, 2016).

Pasien geriatri rawat inap dikelompokkan menurut jenis penyakit yang ditemukan pada rekam medik pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa yang paling banyak adalah penyakit hipertensi sebesar 58 (17,90%) diikuti dengan anemia sebesar 35 (10,80%) dan penyakit gagal ginjal kronik sebesar 28 (8,64%) dari total 324 kasus

penyakit (Tabel 3). Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahmawati dkk (2010) menunjukkan bahwa penyakit jantung dan pembuluh darah merupakan diagnosa penyakit terbanyak sebesar 30 pasien (30%) diikuti infeksi sebesar 22 pasien (22%) dan penyakit pernafasan sebesar 20 pasien (20%).

Menurut Salwe dkk (2016), geriatri merupakan kelompok yang paling umum ditemukan di Rumah Sakit disebabkan telah terjadi berbagai penyakit kronis. Oleh karena itu, frekuensi terapi obat dan rata-rata jumlah obat yang diminum meningkat pada pasien geriatri yang menyebabkan polifarmasi tidak dapat dihindari. Polifarmasi merupakan suatu kondisi yang menyebabkan penggunaan lebih dari 4 jenis obat (Pettersson dkk, 2012). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, sebesar 76 pasien (76%) menerima ≥ 5 jenis obat saat mulai dirawat inap (Tabel 4). Hasil yang serupa juga ditunjukkan oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Salwe dkk (2016), yaitu sebesar 80% pasien geriatri menerima resep lebih dari 5 jenis obat selama dirawat inap. Menurut Becker dkk (2007), meningkatnya jumlah obat dalam resep dapat meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat.

Prevalensi Interaksi Obat-Obat

Berdasarkan hasil penelitian pada tabel 5 menunjukkan bahwa dari total 100 pasien geriatri rawat inap yang diteliti, prevalensi interaksi obat sebesar 44 pasien (44%). Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan yaitu dari total 1510 pasien geriatri rawat inap, prevalensi interaksi obat dengan tingkat keparahan *major* sebesar 126 pasien (8,3%). Peneliti mengatakan interaksi obat dengan tingkat keparahan *major* dapat mengancam jiwa (Kasyap, 2013). Pada beberapa penelitian lain disebutkan

prevalensi interaksi obat yang parah pada pasien geriatri rawat inap berkisar antara 1,5-28% (Roughead dkk, 2010; Braga dkk, 2004; Bista dkk, 2009). Menurut Kasyap dkk (2013), perbedaan prevalensi interaksi obat dapat dipengaruhi oleh perbedaan rancangan penelitian dan tingkat keparahan interaksi obat yang diteliti.

Namun berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rahmawati dkk (2010) menunjukkan bahwa prevalensi interaksi obat ditemukan terdapat pada 65 pasien (65%) dari total 100 pasien geriatri rawat inap. Prevalensi interaksi obat tinggi pada pasien geriatri rawat inap yang menerima beberapa jenis obat (Kasyap dkk, 2013). Jika dibandingkan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan, prevalensi interaksi obat yang ditemukan cukup rendah (44%), Walaupun prevalensi pasien geriatri yang menerima resep polifarmasi saat mulai dirawat inap sebesar 76 pasien (76%). Menurut De Maat dkk (2004) dengan adanya kontribusi dari farmasis mampu menunjukkan hasil yang signifikan dalam keberhasilan terapi pengobatan, salah satunya dalam meminimalkan efek merugikan dari interaksi obat.

Berdasarkan hasil penelitian, sebesar 44 pasien (44%) mengalami interaksi obat dengan jumlah kejadian interaksi sebesar 146 kejadian. Dari total 80 jenis interaksi obat-obat, 21 jenis interaksi diantaranya diidentifikasi memiliki tingkat keparahan *minor*, *moderate* dan *major* dengan total 30 kejadian interaksi.

Menurut Tatro (2009), tingkat keparahan dan mekanisme interaksi obat sangat penting untuk dinilai dalam memperhitungkan resiko atau manfaat dari terapi pengobatan yang diberikan. Berdasarkan tabel 6, diketahui bahwa total kejadian interaksi obat-obat dengan tingkat keparahan sebesar 30 kejadian interaksi yang terdiri dari: 12 kejadian interaksi obat

dengan tingkat keparahan *minor* (40%), 9 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* (30%) dan 9 kejadian interaksi obat dengan tingkat keparahan *major* (30%).

Tingkat keparahan *minor* dilaporkan dapat mengganggu hasil terapi tetapi tidak secara signifikan dan biasanya tidak memerlukan pengobatan tambahan. Pada tingkat keparahan *moderate* dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien dan mungkin memerlukan pengobatan tambahan (Tatro, 2009). Signifikansi klinis dari interaksi obat berpotensi berbahaya apabila dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas (Roughead dkk, 2010). Interaksi obat-obat dengan tingkat keparahan *major* dapat berpotensi mengancam nyawa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen. Contohnya, interaksi obat golongan Diuretik Hemat Kalium dengan *ACE inhibitors* (spironolakton-ramipril dan spironolakton-kaptopril) (Tabel 6). Kedua golongan obat tersebut apabila diberikan secara bersamaan akan berinteraksi dan secara sinergis menyebabkan peningkatan konsentrasi serum kalium (hiperkalemia) terutama pada pasien gagal ginjal dimana berkurangnya ekskresi kalium oleh ginjal (Tatro, 2009). Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan dari total 12 pasien ditemukan 2 pasien meninggal dunia akibat hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal yang mendapatkan terapi obat *ACE inhibitor* dan spironolakton. Oleh karena itu, kombinasi *ACE inhibitor* dan spironolakton harus dipertimbangkan dengan hati-hati dan dipantau secara ketat khususnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pasien geriatri (Schepkens dkk, 2001).

Seorang farmasis dinilai penting untuk mengkaji tingkat keparahan dari suatu interaksi obat-obat yang diperlukan dalam menilai risiko atau manfaat dari suatu terapi pengobatan sehingga dapat ditentukan

prioritas dalam hal monitoring pasien. Salah satunya dengan mewaspadai pasien yang memperoleh obat yang mungkin berinteraksi dengan obat lain terutama apabila diketahui keparahan interaksi obat-obat tersebut tergolong *major* yang berpotensi mengancam nyawa atau mampu menyebabkan kerusakan permanen (Tatro, 2009).

KESIMPULAN

Karakteristik dari 100 pasien geriatri rawat inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada periode bulan Juli 2016, mayoritas berada pada usia 60 – 74 tahun sebesar 64 pasien (64%). Jumlah pasien laki-laki sebesar 50 pasien (50%) dan perempuan sebesar 50 pasien (50%). Diagnosa penyakit yang paling banyak ditemukan, yaitu penyakit hipertensi 58 (17,90%), penyakit anemia 35 (10,80%) dan penyakit gagal ginjal kronik 28 (8,64%). Hasil penelitian juga menunjukkan terdapat 76 pasien geriatri (76%) yang menerima resep ≥ 5 jenis obat saat mulai dirawat inap.

Prevalensi interaksi obat pada pasien geriatri rawat inap yaitu sebesar 44% (44 pasien) dengan total 146 kejadian interaksi.

SARAN

Disarankan untuk peneliti selanjutnya agar dapat meneliti faktor-faktor resiko yang berhubungan dengan prevalensi interaksi obat dan kejadian interaksi pada pasien geriatri di RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

DAFTAR PUSTAKA

Admassie, E., Melese, T., Mequanent W., Hailu W., and Srikanth B. A. 2013. Extent of poly-pharmacy, occurrence and associated factors

of Drug-Drug interaction and potential adverse Drug reactions in Gondar Teaching Referral Hospital, North West Ethiopia. *Journal Adv Pharm Technol Res*. Vol 4(4): 183–189.

Becker M., Caspers P., Kallewaard M., Bruinink R., Kylstra N., Heisterkamp S., et al. 2007. Determinants of potential Drug–Drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci*. Vol 29(2): 51–57.

Bista, D., Saha, A., Mishra, P., Palaian, S., Shankar, P. R. 2009. Impact Of Educational Intervention On The Pattern And Incidence Of Potential Drug-Drug Interactions In Nepal. *Pharm Pract (Granada)*. Vol. 7(4) : 242–247

Braga, T. B., Pfaffenbach, G., Weiss, D. P., Barros, M. B., Bergsten-Mendes, G. 2004. Point Prevalence Of Drug Prescriptions For Elderly And Non-Elderly Inpatients In A Teaching Hospital. *Sao Paulo Med J*. Vol. 122(2) : 48–52.

Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C. 2004. *Pharmaceutical Care Practice*. McGraw-Hill, New York.

Dahlan, M. S. 2013. *Besar Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan Edisi Ketiga*. Salemba Medika, Jakarta.

De Maat, M. M. R., DeBoer A., Koks, C. H. W., Mulder, J. W., P.L., Meenhorst, 248

- E. C. M., Mairuhu, A. T. A., Huitema, A. D. R., Beijnen, J. H. 2004. Evaluation Of Clinical Pharmacist Interventions On Drug Interactions In Outpatient Pharmaceutical HIV-Care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. (29): 121–130.
- Fradgley, S. 2003. *Farmasi klinis : Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Penerbit PT Elek Media Komputindo, Jakarta.
- Kashyap, M., D’Cruz, S., Sachdev, A., and Tiwari P. 2013. Drug-Drug interactions and their predictors: Results from Indian elderly inpatients. *Pharm Pract (Granada)*. Vol. 11(4): 191–195.
- Kemenkes RI. 2016. *Permenkes RI No 25 Tahun 2016 Tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut usia*. Depkes RI, Jakarta.
- Kulkarni, V., Bora, S. S., Sirisha, S., Saji, M., and Sundaran, S. 2013. A study on Drug–Drug interactions through prescription analysis in a South Indian teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf*. Vol. 4(4): 141–146.
- Rahmawati, F., Handayani, R., Gosal, V. 2006. Kajian Retrospektif Interaksi Obat Di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol 17(4): 177-183.
- Rahmawati, F., Hidayati, N., Rochmah, W., Sulaiman, S. A. S. 2010. Potentiality Of Drug-Drug Interactions In Hospitalized Geriatric Patients In A Private Hospital, Yogyakarta, Indonesia. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*. Vol. 3(3): 191-194.
- Roughead, E. E., Kalisch, L. M, Barratt, J. D., Gilbert, A. L. 2010. Prevalence of potentially hazardous Drug interactions amongst Australian veterans. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 70(2) : 252–257.
- Salwe, K. J., Kalyansundaram, D., Bahurupi, Y. 2016. A Study On Polypharmacy And Potential Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Admitted In Department Of Medicine Of A Tertiary Care Hospital In Puducherry. *J Clin Diagn*. Vol. 10(2) : Fc06–Fc10.
- Schepkens, H., Vanholder, R., Billiouw, J. M., Lameire, N. 2001. Life-Threatening Hyperkalemia During Combined Therapy With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors And Spironolactone: An Analysis Of 25 Cases. *Am J Med*. Vol. 110(6) : 438-41.
- Setiawati. 2008. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi Kelima, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Sudigdo, S., Ismail, S. 2011. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-4*. Agung Seto, Jakarta.
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V*. Interna Publishing, Jakarta.

Tatro. 2009. *Drug Interaction Facts*. Fifth Edition. Wolters Kluwer Company, United States of America.

Teka, F., Teklay, G., Ayalew, E., Teshome, T. 2016. Potential Drug–Drug Interactions Among Elderly Patients Admitted To Medical Ward Of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: A Cross Sectional Study. *Bmc Res Notes*. Vol. 9(1): 431.

World Health Organization. 2007. *WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age*. WHO, Perancis.