

**IDENTIFIKASI PIP (*POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIPTION*) DAN
ADR (*ADVERSE DRUG REACTION*)
PADA PASIEN GERIATRI di BAGIAN/SMF RAWAT INAP
PENYAKIT DALAM RSUP. DR.M.DJAMIL PADANG**

TESIS

Oleh :

SANUBARI RELA TOBAT, S.FARM, APT

0821213039



**PROGRAM STUDI FARMASI
PEMINATAN KOMUNITAS DAN KLINIS
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2011

ABSTRAK

IDENTIFIKASI PIP (*POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIPTION*) DAN ADR (*ADVERSE DRUG REACTION*) PADA PASIEN GERIATRI di BAGIAN/SMF RAWAT INAP PENYAKIT DALAM RSUP. DR.M.DJAMIL PADANG

Oleh

SANUBARI RELA TOBAT

Dr.M.Husni Muchtar,MS,DEA,Apt;dr.Rose Dinda Martini,SpPD dan Dra.Deswinar Darwin,Apt,SpFRS*

*Dosen Pembimbing

Efek toksik dari obat dan DRP (*Drug Related Problems*) dapat memberikan dampak negatif terhadap keselamatan pasien, terutama pasien geriatri. Polifarmasi dan bertambahnya umur diidentifikasi merupakan dua faktor resiko utama yang menyebabkan permasalahan ini. Komponen DRP seperti ADR (*Adverse Drugs Reaction*), penggunaan obat tanpa indikasi, PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan kondisi medis yang tidak terobati sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Penelitian ini dilakukan terhadap pasien geriatri yang dirawat inap di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang selama 8 minggu pada bulan September – November 2010. Penelitian dilakukan dengan studi *cross sectional* prospektif dengan teknik pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Kasus PIP Identifikasi PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003 dan identifikasi ADR (*Adverse Drug Reaction*) berdasarkan Algoritma Naranjo. Penyajian data berupa jumlah dan persentase disajikan secara statistika deskriptif berupa jumlah dan persentase masing-masing kejadian. Dari penelitian ini diperoleh data tentang persentase kejadian PIP tidak tergantung diagnosa dan terapi, yaitu 24,27% (25 dari 103 pasien). Penggunaan 1 jenis obat yang tergolong PIP terjadi pada 68 % (17 dari 25 pasien). Penggunaan 2 jenis obat yang tergolong PIP terjadi pada 32% (8 dari 25 pasien). Penggunaan Amlodipin baik tunggal maupun kombinasi dengan obat lain yang juga tergolong PIP merupakan kasus terbanyak, yaitu terjadi pada 14 pasien. Diikuti oleh penggunaan alprazolam yang terjadi pada 8 pasien. Kasus ADR pada pasien yg mengalami PIP adalah 20% (5 dari 25 pasien). Kasus ADR disebabkan oleh penggunaan alprazolam, terjadi pada 2 orang pasien. Dua kasus ADR lain disebabkan oleh penggunaan amlodipin dan 1 kasus karena penggunaan sulfa ferosus. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Kejadian PIP dan ADR pada pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang serupa dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan di Negara lain.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Efek toksik dari obat dan DRP (*Drug Related Problems*) dapat memberikan dampak negatif terhadap keselamatan pasien, terutama pasien geriatri. Jika ditinjau dari segi ekonomi, hal ini dapat memperburuk sistem pelayanan kesehatan terhadap masyarakat. Istilah DRP mengacu kepada suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien atau diduga akibat terapi obat sehingga potensial mengganggu keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki (Cipolle, *et al*, 1998). Komponen DRP seperti ADR (*Adverse Drugs Reaction*), penggunaan obat tanpa indikasi, PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan kondisi medis yang tidak terobati sering terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana dilaporkan kejadiannya besar dari 25 % (Steel, *et al*, 1981; Steward dan Cooper, 1994).

Telah banyak laporan terkait dengan terjadinya DRP pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Polifarmasi dan bertambahnya umur diidentifikasi merupakan dua faktor resiko utama yang menyebabkan permasalahan ini (Koh, *et al*, 2005). Semua obat-obatan dapat menghasilkan efek samping yang tidak diinginkan. Pasien usia lanjut memiliki resiko lebih besar mengalami ADR. Hal ini terjadi karena peningkatan frekuensi penggunaan obat, dimana diketahui bahwa pasien usia lanjut sering menderita berbagai jenis penyakit sehingga mengharuskan mereka mengkonsumsi berbagai jenis obat. Pasien usia lanjut juga mengalami peningkatan sensitivitas terhadap efek obat serta adanya penyakit penyerta yang dapat meningkatkan frekuensi dan keparahan kejadian DRP terutama ADR (Wayne, *et al*, 1990; Goldberg, *et al*, 1996; Juurlink, *et al*, 2003). Tiga puluh persen dari pasien geriatri yang masuk rumah sakit kemungkinan disebabkan oleh DRP dan efek toksik dari obat. Permasalahan DRP khususnya kejadian ADR seperti kasus depresi, konstipasi, kejadian

jatuh, immobilitas, gangguan kesadaran dan fraktur tungkai sering terjadi pada pasien geriatri (Beers dan Ouslander, 1989; Beers, 1997).

Resiko terjadinya DRP dapat meningkat seiring dengan terjadinya perubahan fisiologis pada pasien geriatri yang akan mempengaruhi kondisi farmakokinetik dan farmakodinamik dari pasien geriatri tersebut. Farmakokinetik terkait dengan bagaimana tubuh mengasorpsi, mentransformasi dan mengekskresikan obat. Sedangkan farmakodinamik adalah efek obat terhadap tubuh. Seiring dengan peningkatan usia, akan terjadi peningkatan waktu paruh dan kadar obat dalam bentuk aktif, dimana untuk beberapa obat, peningkatan dalam bentuk aktif ini akan menghasilkan efek yang lebih besar pada pasien usia lanjut (Lowenthal, 1990; Mangoni dan Jackson, 2003).

Peningkatan dari sensitivitas ini menyebabkan perubahan fungsi dari saluran pencernaan, hati, ginjal, komposisi tubuh dan dinamika reseptor obat. Rata-rata akan terjadi penurunan kapasitas filtrasi ginjal sekitar 0,5-1 persen setiap tahunnya setelah dekade keempat, sehingga seseorang yang berusia kurang lebih delapan puluh tahun hanya memiliki 60-80 persen fungsi ginjal jika dibanding dengan seseorang yang berumur empat puluh tahun (Kaysen dan Myers, 1985). Hal ini akan meningkatkan resiko terkena gagal ginjal yang diinduksi oleh obat-obatan. Obat-obat tertentu memiliki resiko spesifik terhadap pasien geriatri terkait perubahan tersebut, contoh : golongan obat benzodiazepin kerja lama, efek dari obat ini akan lebih panjang pada pasien usia tua, dan dapat meningkatkan resiko kejadian jatuh pada pasien tersebut. Hal ini merupakan contoh bagaimana penggunaan obat dan peningkatan sensitivitas terhadap efek obat dapat menimbulkan resiko terjadinya cedera serius dan dapat membahayakan jiwa (Walker dan Edward, 1997).

Penggunaan obat golongan benzodiazepin meningkat karena akan terjadi peningkatan angka kejadian insomnia seiring dengan peningkatan usia (Regestein, 1984 dan Tinetti,

2003). Golongan obat lain yang juga memberi pengaruh bermakna terhadap pasien geriatri adalah NSAID (*Non Steroid Anti Inflammation Drugs*), dimana obat-obatan ini dapat menyebabkan pendarahan pada saluran pencernaan atas (Gabriel, *et al*, 1991).

Menurut urutan penyebab kematian di Amerika Serikat, DRP menduduki urutan kelima (Lazarou, *et al*, 1998). Pencegahan dan identifikasi DRP pada pasien geriatri dan populasi rentan lainnya merupakan salah satu hal prinsip dalam peningkatan kualitas pelayanan kesehatan dan keamanan pengobatan pada dekade kini. Laporan IOM (*Institute of Medicine*) baru-baru ini lebih fokus kepada penemuan solusi dari permasalahan polifarmasi, pengobatan yang tidak aman dan DRP pada pasien geriatri. Sebuah penelitian baru-baru ini juga menemukan bahwa beban ekonomi disebabkan oleh DRP jauh melampaui angka yang ditemukan oleh IOM tentang kematian karena kesalahan medis, dimana diperkirakan merugikan Negara Amerika sejumlah 8 milyar setiap tahunnya (Kohn, *et al*, 1999).

Untuk Indonesia sendiri, menurut laporan data hasil demografi penduduk Internasional yang dikeluarkan oleh *Bureau of the Cencus USA* pada tahun 1993 dilaporkan bahwa pada tahun 1990-2025 Indonesia akan mengalami kenaikan populasi geriatri setinggi 414 %, suatu angka yang paling tinggi di dunia. Untuk wilayah Sumatera Barat sendiri, jumlah populasi geriatri menurut *Central Bereau of Statistic* yang dicatat oleh Djuhari dan Anwar pada tahun 1994, total populasi adalah 291. 930 jiwa dari seluruh populasi penduduk yaitu 3.999.622 (Martono dan Pranaka, 2009).

Jika ditinjau dari peningkatan jumlah penduduk geriatri tersebut, Indonesia harus mengawali langkah untuk melakukan program evaluasi dan pemantauan DRP secara berkala, dalam hal ini termasuk juga pasien geriatri. Hal ini perlu dilakukan agar dapat mengurangi beban ekonomi yang harus ditanggung negara ini akibat terjadinya DRP.

Beberapa kasus DRP sebenarnya dapat dicegah. Salah satu strategi penting untuk mencegah DRP adalah dengan menghindari PIP (Chang, *et al*, 2005). Terdapat banyak cara

untuk mengidentifikasi PIP pada pasien geriatri, termasuk penggunaan daftar obat yang berisi obat-obat tertentu yang pemakaiannya harus dihindari (Fick, *et al*, 2003). Salah satu daftar obat tersebut adalah Kriteria Beers, yang telah digunakan di beberapa negara sebagai referensi dokter dan apoteker untuk meningkatkan kualitas pengobatan pada pasien geriatri. Selama beberapa tahun, gerontologis Beers M.H, telah berperan besar dalam penyusunan kriteria yang secara eksplisit dapat mengidentifikasi PIP (Beers, 1997 dan Koh, *et al*, 2005).

Kriteria Beers untuk mengidentifikasi PIP pada pasien geriatri ini diperoleh dari pengkajian secara mendalam dari uraian literatur dengan bibliografi dan questioner yang dievaluasi secara nasional di Amerika Serikat oleh para ahli perawatan pasien geriatri, ahli farmakologi klinis, dan psikofarmakologi menggunakan teknik Delphi yang dimodifikasi sehingga kemudian dicapai suatu konsensus. Kriteria Beers telah banyak digunakan untuk mensurvey ketepatan penggunaan obat dan mengevaluasi penelitian terkait intervensi penurunan terjadinya kasus DRP pada pasien geriatri. Kriteria ini juga diadopsi oleh *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) pada bulan Juli 1999 (Beers, 1997; Fick, *et al*, 2003; Koh, *et al*, 2005).

Kasus PIP yang terjadi pada pasien geriatri mendapat perhatian khusus karena kasus PIP dapat meningkatkan resiko terjadinya ADR. Untuk kasus ADR sendiri, apoteker pada pusat pelayanan kesehatan yang telah terorganisir harus merancang program yang komprehensif untuk melakukan pemantauan dan pelaporan ADR (ASHP, 1995). Hal ini merupakan tanggung jawab profesi dari seorang apoteker. Seorang apoteker harus melakukan monitoring ADR dan merancang program pelaporan ADR. Apoteker haruslah merancang suatu program untuk memberikan pilihan obat yang aman pada populasi pasien beresiko tinggi mengalami ADR. Seorang apoteker juga harus memberikan edukasi pada profesional kesehatan lainnya terkait dengan ADR potensial (ASHP, 1995).

Terkait belum pernah dilakukannya penelitian DRP terutama PIP dan ADR terhadap pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang, maka dilakukanlah penelitian yang lebih komprehensif terkait permasalahan ini terhadap pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang bermanfaat untuk tenaga medis dan tenaga kesehatan lainnya dalam usaha mencegah dan mengurangi terjadinya DRP terutama PIP dan ADR, sehingga akan memberikan keamanan pengobatan pada pasien geriatri yang dirawat di Bagian/SMF ini. Hal ini dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan mengurangi beban biaya perawatan akibat terjadinya DRP, terutama PIP dan ADR.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terjadi DRP (*Drug Related Problems*) terutama PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) dan ADR (*Adverse Drug Reaction*) pada pasien geriatri yang

dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terjadi DRP pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil.Padang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengidentifikasi DRP terutama PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) pada pasien geriatri yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003.
2. Untuk mengidentifikasi DRP terutama ADR (*Adverse Drug Reaction*) pada pasien geriatri yang memperoleh PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*) berdasarkan Kriteria Beer tahun 2003.

1.4 Manfaat penelitian

1. Bagi manajemen RSUP. DR. M. Djamil Padang hasil penelitian ini diharapkan :

- a. Dapat digunakan sebagai bahan masukan, pertimbangan dan evaluasi dalam menetapkan kebijakan terkait penggunaan obat pada pasien geriatri sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan terhadap pasien.
 - b. Memberikan suatu ukuran mutu pelayanan farmasi mengenai identifikasi DRP terutama PIP dan ADR sehingga dapat mencegah dan mengantisipasi kejadiannya pada pasien yang beresiko tinggi.
 - c. Memberikan informasi pada tenaga medis dan professional kesehatan lainnya tentang DRP terutama PIP dan ADR dan meningkatkan kewaspadaan bersama berkenaan dengan permasalahan tersebut.
2. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya dalam bidang farmasi klinik.
 3. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan dan bahan pembanding untuk penelitian selanjutnya khususnya pasien geriatri.
 4. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman lapangan tentang pelaporan DRP terutama PIP dan ADR

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Dilaporkan persentase kejadian PIP tidak tergantung diagnosa dan kondisi pada pasien geriatri adalah 24,27 %.
2. Dilaporkan kejadian ADR pada pasien yang mengalami PIP adalah 20%.
3. Kejadian PIP pada pasien geriatri di Bagian/SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang serupa dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan di Negara lain.

5.2 Saran

1. Disarankan perlu dilakukan penelitian dan pelaporan rutin oleh apoteker, dokter dan tenaga kesehatan lain tentang PIP dan ADR di Bagian / SMF Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.
2. Disarankan perlu dilakukannya peningkatan kewaspadaan dan kehati-hatian oleh dokter dalam memberikan pilihan terapi obat kepada pasien geriatri yang dirawat di Ruang Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.
3. Disarankan perlu menghindari pemberian terapi obat-obatan yang tergolong kepada Kriteria Beer tahun 2003 kepada pasien geriatri yang dirawat di Ruang Penyakit Dalam RSUP.DR.M.Djamil Padang.

4. Disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang angka kejadian masing-masing kasus PIP dan ADR yang telah dilaporkan, tentunya dengan sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs., 1992, “*Precautions concerning the use of theophylline*”, *Pediatrics*; **89**: 781–3.
- American Society of Hospital Pharmacist., 1993, “*ASHP statement on Pharmaceutical care*”, *Am.J. Hosp. Pharm*, 50 : 1720-3.
- American Society of Hospital Pharmacist., 1980, “*ASHP technical assistance bulletin on hospital drug distribution and control*. *AM. J. Hosp Pharm*, 37:1097-103.
- American Society of Health-System Pharmacists., 1995, “*ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting*,” *Am. J. Health-Sys.Pharm*, 52, 417-419.
- American Pharmaceutical Association (APhA)., 1995, “*Principles of Practice for Pharmaceutical Care*”.
- Becker, R.C dan Alpert, J.S., 1990, “*The impact of medical therapy on hemorrhagic complications following coronary artery bypass grafting*”, *Arch Intern Med* 1990; **150**: 2016–21.
- Beers, M.H., 1997, “*Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use By Elderly*”, an update, *Arch Intern Med/Vol* 157, 1532-6.
- Beers, M.H dan Ouslander, J.G., 1989, “*Risk factors in geriatric drug prescribing A practical guide to avoiding problems*”, *Drugs*, 37:105–12.
- Benson, E dan Webster,J., 1995, “ *The tolerability of amlodipine in hypertensive patients*,” *British Journal Clinical Pharmacology*, 39:578P-579P.
- Bhatnagar, S.K., 1984, “*Diabetogenic effects of nifedipine*”, *BMJ*; **289**: 19.
- Bootman, J.L., Harrison, D.L., Cox, E., 1997, “*The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities*”, *Arch Intern Med*, 157; 2089-2096.
- Byington, R.P., 1997, ” *Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events*”, *Lancet*; **350**: 1075–6.
- Case, B dan Oszko, M.A., 1991, “*Use of an algorithm to evaluate published reports of adverse drug reactions*,” *Am. J. Health-Syst. Pharm*, 48, 121-122.
- Chang, C.M., Pheng-Ying Y. L.,Yea-Huei K.Y., Yi Ching Yang., Chun-Feng Wu., Feng-Hwa Lu., 2005, “*Use of the Beers Criteria to Predict Adverse Drug Reactions Among First-Visit Elderly Outpatients*”, *Pharmacotherapy Publications edisi* 25(6):831-838.
- Charles, S., 1981, “*Hyperglycaemic effect of nifedipine*”, *BMJ*; **283**: 19–20.
- Cipolle, R.J., Strand, L.M., Morley, P.C., 1998 ”*Pharmaceutical Care Practice*”, McGraw-Hill.

- Cockcroft, D.W dan Gault, M.H., 1976, "*Prediction of creatinine clearance from serum creatinin*", *Nephron*, 16:31-41 (PubMed).
- Dawson, A.H dan Whyte, I.M., 1989, "*The assessment and treatment of theophylline poisoning*", *Med J Aust* **151**: 689-93.
- Del Carmen, R.V dan Pringle, M.V., 2006, "*Probable*", www.books.google.co.id.
- Døssing, M, *et al.*, 1989, "*Effect of theophylline and salbutamol on hepatic drug metabolism*", *Hum Toxicol* **8**: 225-8.
- Estacio, R.O, *et al.*, 1998, "*The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension*", *N Engl J Med* 1998; **338**: 645-52. Correction. *ibid.*; **339**: 1339.
- Fialova, D., Topinkova, E., Gambassi, G., Finne-Soveri, H., Johnson, P.V., Carpenter, I., Schroll, M., Onder, G., Sorbye, L.W., Wagner, C., Reissigova, J., Bernabel, R., 2005, "*Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe*," *JAMA* 293:1348-1358.
- Fick, D.M., Cooper, C.W., Wade, W.E., Waller, J.L., Maclean, R.J., Beers, M.H., 2003, "*Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*", *Arch Intern Med/Vol* 163, 2716-2724.
- Gabriel, S.E., Jakkimainen, L., Bombardier, C., 1991, "*Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta analysis*", *Ann Intern Med* 115:787-96.
- Giugliano, D, *et al.*, 1980, "*Impairment of insulin secretion in man by nifedipine*", *Eur J Clin Pharmacol* **18**: 395-8.
- Goldberg, R.M., Mabee, J., Chan, L., Wong S., 1996," *Drug-drug and drug-disease interactions in the emergency department: analysis of high-risk population*", *Am J Emerg Med*, 14: 447-50.
- Gruchalla, R., 2000, "*Understanding drug allergies*", *J. Allergy Clin Immunol*, 105 Suppl 6:37-44.
- Gruchalla, R., 2003, "*Drug allergy*," . *Allergy Clin Immunol*, 111 Suppl 5:48-59.
- Guyton, A.C dan Hall, J.E., 2006, "*Textbook Of Medical Physiology*".
- Ha, H.R *et al.*, 1995, "*Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochromes P-450*", *Br J Clin Pharmacol* 1995; **39**: 321-6.
- Hepler, C.D dan Strand, L.M., 1990, "*Oportunities and Responsibilities in Pharmaceuticare Care*", *Am J. Hospharm*, 47 : 533-43.
- Hotchkiss, R.S dan Irene E. Karl., 2003, "*The Pathophysiology and Treatment Of Sepsis*, *The New England Journal Of Medicine*, Januari.

- Inman, W.H.W., 1986, *“Monitoring for drug safety”*. 2nd ed. Lancaster, MTP Press.
- Juurlink, D.N., Mamdami, M., Koop, A., 2003, *“Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity”*, JAMA 289:1652.
- Kaplan, R.C, *et al.*, 2000, *“Use of calcium channel blockers and risk of hospitalized gastrointestinal tract bleeding”*, Arch Intern Med **160**: 1849–55.
- Karch, F.E dan Lasagna, L., 1975, *“Adverse drug reaction : A critical review,”* J. Am. Med. Assoc, 234, 1236-1241.
- Kaysen, G.A dan Myers, B.D., 1985, *“The Aging Kidney,”* Clinics in Geriatric Medicine 1 : 207–222.
- Kessler, D.A., 1993, *“Introducing MedWatch, using FDA form 3500, a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems,”*, JAMA, 269: 2765-8.
- Kirch, W, *et al.*, 1983, *“Einfluss von cimetidin und ranitidin auf pharmakokinetik und antihypertensiven effekt von nifedipin”*, Dtsch Med Wochenschr **108**: 1757–61.
- Kirch, W, *et al.*, 1985, *“Ranitidine increases bioavailability of nifedipine”*, Clin Pharmacol Ther **37**: 204.
- Kirch W, *et al.*, 1989, *“Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive hemodynamic measurements”*, Gastroenterology **96**: 1388–92.
- Koh Yvone., Fatimah Bte,M.K., Li Shu Chuen., 2005, *“Drug-Related Problem In Hospitalized Patients On Polypharmacy : The Influence Of Age And Gender”*, Department Of Pharmacy, National University Of Singapore, AlexandraHospital.
- Kohn, L., Corrigan J., Donaldson M., 1999, *“Eds To Err Is Human: Building a Safer Health System”*. Washington, DC: National Academy Press; 1999. Available at: http://books.nap.edu/html/to_err_is_human/. Accessed March 14, 2001.
- Lahav, M dan Arav, R., 1989, *“Diltiazem and thrombocytopenia”*, Ann Intern Med, **110**: 327.
- Lanctot, K.L dan Naranjo, C. A., 1995, *“Comparison of the Bayesian approach and single algorithm for assessment of adverse drug events,”* Clin. Pharmacol. Ther, 58, 692-698.
- Laporte, J.R, *et al.*, 1998, *“Fatal aplastic anaemia associated with nifedipine”*, Lancet, **352**: 619–20.
- Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N., 1998, *“Incidence of adverse drug reactions in hospitalize patients: a meta-analysis of prospective studies”*, JAMA, 279:1200-1205.
- Lee Anne, *et al.*, 2001, *“Adverse Drug Reactions”*, Pharmaceutical Press.

- Lowenthal, D.T., 1990, “*Clinical Pharmacology*,” The Merck Manual of Geriatrics, ed W.B.Abrams and R. Berkow (Rahway, N.J, Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, 181–199.
- Mangoni, A.A dan Jacson, S.H.D, 2003, “*Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications*”, Br J Clin Pharmacol 57: 6-14.
- Martindale., 2007, “*The complete drug reference*”, Pharmaceutical Press.
- Martono, H dan Pranaka, K., “*Geriatrics*” edisi 2, 2009
- Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Edwards, I.R, *et al*, 1997, “*Principles of signal detection in pharmacovigilance*,” Drug Saf 16: 355-65.
- Michalets, E.L dan Jackson. D.V., 1997, “*Diltiazem-associated thrombocytopenia*”. Pharmacotherapy,1997; **17**: 1345–8.
- Minton, N.A dan Henry, J.A., 1996, “*Acute and chronic human toxicity of theophylline*”, Hum Exp Toxicol, **15**: 471–81.
- Naisbitt, D. J., Farrell, J., Wong, G., Dipta, J.H., Dodd, C., Hopkins, J .,2003, “*Characterization of drug-specific t-cells in lamotrigine hypersensitivity*”, Journal Allergy Clin immunol, 111: 1393-403.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., 1981, “*A method for estimating the probability of Adverse drug reaction*,” Clin. Pharmacol Ther., 30, 239-245.
- Niwata, S., Yamada, Y., Ikegami, N., 2006, “*Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities*,” BMC geriatrics.
- Olson, K.R, *et al.*,” 1985, “*Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication*”, Am J Emerg Med, **3**: 386–94.
- Onrot, J, *et al.*, 1986, “*Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline*”, Clin Pharmacol Ther, **40**: 506–10.
- Ośmiałwska, Z, *et al.*, 1990, “*Effect of nifedipine monotherapy on platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension*”, Eur J Clin Pharmacol **39**: 403–4.
- Pahor, M, *et al.*, 1996, “*Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old*”, Lancet **347**: 1061–5.
- Parker, C. W., 1975, “*Drug allergy*,” New Engl. J. Med, 292, 511-514.
- Perwitasari, D.A., Woro Supadmi., Selvi Septiyanti., 2007, “*Drug Related Problems Of Geriatric Inpatients Based On Beers Criteria In A Hospital Of Sukabumi Januari-Maret, 2007*”, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia.
- Rawlins, M.D., Thomson, J.W., 1991, “*Mechanisms of adverse drug reaction*”, in : Davies,

D.M, editor. Textbook of adverse drug reaction. IVth ed. Oxford University Press, 18-45

- Regestein, Q.R., 1984, “*Treatment of Insomnia in the Elderly*,” in *Clinical Geriatric Psychopharmacology*, ed. C. Salzman (New York: McGraw-Hill International Book Co., 1984), 149–170; and G.D. Mellinger and M.B. Balter; “*Psychotherapeutic Drugs: A Current Assessment of Prevalence and Patterns of Use*,” in *Society and Medication: Conflicting Signals for Prescribers and Patients*, ed. J.P. Morgan and D.V. Kagan (Lexington, Mass.: Lexington Books, 1983), 137–154.
- Renwick, A.G, *et al.*, 1987, “*Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine*”, *Eur J Clin Pharmacol* **32**: 351–5.
- Rovers J.P., Jay D., Currie., Hagel, H.P., McDonough, R.P., Sobotka, J.L., 2003, “*A Practical Guide to Pharmaceutical Care*” Second Edition, American Pharmaceutical Association, Washington D.C.
- Royer, R.J., 1997, “*Mechanism of action of adverse drug reaction; an overview*,” *Pharmacoepidemiol Drug Saf, Suppl. 3*:S43-S50
- Schumock, G.T dan Thorton, J.P., 1992, “*Focusing on the preventability of adverse drug reactions*,” *Hosp. Pharm.*, 27, 538.
- Schwartz, J.B, *et al.*, 1988, “*Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics*”, *Clin Pharmacol Ther* **43**: 673–80.
- Shannon, M., 1999, “*Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis*”, *Arch Intern Med*, **159**: 989–94.
- Shannon, M dan Lovejoy, FH., 1992, “*Effect of acute versus chronic intoxication on clinical features of theophylline poisoning in children*”, *J Pediatry*, **121**: 125–30.
- Shannon, M., 1993, “*Predictors of major toxicity after theophylline overdose*”, *Ann Intern Med*, 1993; **119**: 1161–7.
- Shargel, L and Andrew, B.C., 1985, “*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*” Appleton-Century-Crofts.
- Shetty, H dan Woodhouse, K., 1997, “*Geriatry in Clinical Pharmacy and Therapeutic*”, in “*Clinical Pharmacy and Therapeutics*” by Roger Walker and Clive Edwards.
- Siregar Charles J.P dan Endang Kumolosasi., 2006, “*Farmasi Klinik - Teori dan Penerapan*”, Penerbit EGC Jakarta, hal 238.
- Smith, S.R, *et al.*, 1987, “*Ranitidine and cimetidine: drug interactions with single dose and steady-state nifedipine administration*”, *Br J Clin Pharmacol* **23**: 311–15.

Steel, K., Gertman, P.M., Crescenzi, C, *et al.*, 1981 “*Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital*”, *New England journal Medicine*, 304: 638-42.

Vervloet, C dan Durham, S., 1998, “*ABC of Allergies Adverse Reaction to Drugs*”, *BMJ* 316:1511-4, 1998.

Wayne, A.R., Marie, R.G., Ronald, I.S., 1990, “*Adverse Drug Reaction And The Elderly*”, *Health Affairs*; 9, No.3 (1990) : 114-122.

Winther, K, *et al.*, 1990, “*Dose-dependent effects of verapamil and nifedipine on in vivo platelet function in normal volunteers*”, *Eur J Clin Pharmacol* 1990; **39**: 291–3.

WHO., 2002, “*Safety of Medicines A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions, Departement of Essensial Drugs and Medicines Policy*”, *World Health Organization*, Geneva : 7-13.