

PERESEPAN OBAT TIDAK TEPAT DAN ADVERSE DRUG EVENTS PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM

POTENTIALLY INAPPROPRIATE PRESCRIPTION AND ADVERSE DRUG EVENTS ON GERIATRIC HOSPITALIZED

Radiyanti¹⁾, Fita Rahmawati²⁾, Probosuseno³⁾

1) RSUD Lahat Sumatera-Selatan, Kabupaten Lahat

2) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

3) RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRAK

Pasien geriatri merupakan pasien yang memiliki karakteristik khusus, umumnya telah terjadi berbagai penyakit kronis, fungsi organ yang menurun, dan penurunan status fungsional (disabilitas). Kriteria STOPP merupakan alat untuk mengidentifikasi ketepatan peresepan obat / *potentially inappropriate prescription* (PIP) pada pasien geriatri. Beberapa bukti klinis menunjukkan bahwa *inappropriate prescription* sering terjadi pada pasien geriatri dan berhubungan dengan meningkatnya risiko *adverse drug events* (ADEs). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui angka kejadian dan gambaran PIP, mengetahui hubungan antara PIP dengan ADEs, serta mengetahui faktor risiko kejadian ADEs. Penelitian ini merupakan observasional *cross sectional* dan pengumpulan data dilakukan secara prospektif. Penelitian ini dilakukan pada pasien berumur ≥ 60 tahun yang dirawat inap di Kelas III RSU PKU Muhammadiyah I dan II Yogyakarta, sejak bulan September sampai bulan Oktober 2015. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Data dianalisis menggunakan statistik Uji *Chi Square* untuk data variabel kategorik dan *independent t-test/Mann Whitney* untuk data variabel kontinyu. Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien laki-laki sebanyak 53 orang (43,4%) dan perempuan sebanyak 69 orang (56,6%). Angka kejadian PIP pada penelitian ini sebesar 27,05% (33 dari 122 pasien), dengan 42 kejadian penggunaan PIP. Penggunaan PIP paling banyak berhubungan dengan NSAID. Angka kejadian ADEs sebesar 24,6% (30 dari 122 pasien), dengan 43 kejadian ADEs. PIP berhubungan signifikan dengan kejadian ADEs ($p<0,05$), OR 3,36; 95% CI 1,38-8,08. Faktor risiko kejadian ADEs adalah jenis kelamin laki-laki ($p<0,05$); OR 2,44; 95% CI 1,05-5,67, dan indeks komorbiditas charlson ($p<0,05$).

Kata kunci: *potentially inappropriate prescription, adverse drug events, geriatri, faktor risiko*

ABSTRACT

Geriatric patients has special characteristics and generally they suffer from chronic disease, lack of organ function and their functional status decreases. The STOPP criteria is a potentially inappropriate prescription (PIP) identification device on geriatric prescription. Some clinical evidences show that inappropriate prescription often happen on geriatric patients and it relates with the adverse drug events (ADEs) risk increase. The aims of this study are to determine the incidence and description of PIP, to determine the relationship between PIP and ADEs, and to determine risk factor ADEs. This study is a cross-sectional observational study and the collection of data was done prospectively. This study was conducted in the inpatient age $\geq 60^{\text{th}}$ years old in unit class III of PKU Muhammadiyah hospital I and II Yogyakarta, since September to October 2015. Sampling was taken using consecutive sampling method. Data were analyzed using Chi Square test statistic for categorical variable data and independent t-test / Mann Whitney for continuos variable data. The total of subjects were male (53 people and they were 43,4%) and female (69 people and they were 56,6 %). The event number of PIP in this research 27,05% (33 of 122 patients) with 42 event which used PIP. The use of PIP relates with NSAID. Than, the ADEs event number is 24,6% (30 of 122 patients) with 43 event of ADEs. The use of drug PIP and the ADEs incidences had significant relationship with ($p<0,05$); OR 3,36; 95% CI 1,39-8,08. There are some factors which influence the ADEs, male gender ($p<0,05$); OR 2,44; 95% CI 1,05-5,67 and Charlson comorbidity index score ($p<0,05$).

Keywords: *potentially inappropriate prescription, adverse drug events, geriatric, risk factor*

PENDAHULUAN

Peresepan obat pada pasien geriatri merupakan tantangan dikarenakan perubahan fisiologis dapat mempengaruhi respon pengobatan. Penurunan mekanisme homeostatis sistem kardiovaskular dan sistem saraf pusat, penurunan kemampuan metabolisme dan

eskresi obat, perubahan komposisi jaringan dan volume distribusi obat serta perubahan sensitivitas reseptor obat Hal ini menjadikan pasien usia lanjut lebih rentan terkena ADEs daripada kelompok pasien lainnya (Marcum dkk., 2012).

Untuk meningkatkan keamanan dan keefektifan obat pasien geriatri, maka diperlukan suatu alat yang tervalidasi sebagai panduan untuk mengidentifikasi ketidaktepatan

KORESPONDENSI:

Radiyanti,S.Far., Apt

RSUD Lahat Sumatera Selatan

Email : radiyantimfk.ugm@mail.ugm.ac.id

persepsi obat pada pasien geriatri *potentially inappropriate prescription* (PIP) (O'Mahony dkk., 2010).

Salah alat skrining untuk mengidentifikasi PIP yaitu kriteria STOPP (*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*). Merupakan hasil konsensus 18 ahli farmakoterapi geriatri, digunakan untuk mereview pengobatan pada kelompok umur lebih dari 65 tahun dengan melihat risiko dan manfaatnya (Gallagher dkk., 2008).

Penelitian pada pasien geriatri di China, mengenai ADEs yang menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit menggunakan alogaritma Naranjo menunjukkan jumlah obat dan peningkatan serum kreatinin mempunyai hubungan dengan ADEs (Chen dkk., 2014).

Suatu penelitian yang dilakukan di Cork University Hospital, Irlandia. *potentially inappropriate prescription* berhubungan dengan *adverse drug events* dan menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit (Hamilton dkk., 2011). Dalam suatu penelitian di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta terhadap pasien geriatri rawat inap yang di diagnosa osteoarthritis, dengan mengambil data secara retrospektif dari tahun 2011 - 2014, hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan obat yang tidak tepat sebesar 38,9% (Syuaib dkk., 2015).

Penelitian mengenai kejadian *potentially inappropriate prescription* (PIP) menggunakan kriteria STOPP dan hubungannya dengan *adverse drug events* (ADEs) pada pasien geriatri selama dirawat inap di rumah sakit masih belum banyak dilakukan di Indonesia.

METODE

Penelitian non eksperimental (observasional) dengan rancangan *cross sectional*. Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dengan cara wawancara langsung ke pasien / keluarga pasien dan dengan mengamati data dari rekam medis pasien. Subjek penelitian sebanyak 122 orang dengan kriteria inklusi adalah pasien yang menjalani rawat inap di unit penyakit dalam kelas III RSU PKU Muhammadiyah I dan II Yogyakarta pada bulan September-Oktober 2015, berumur \geq 60 tahun,

dan mendapatkan terapi obat. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak bersedia menjadi subjek penelitian

Data karakteristik umum pasien, skor indeks komorbiditas Charlson, jumlah obat perhari, penggunaan *potentially inappropriate prescription* (PIP), dan kejadian *adverse drug events* (ADEs) dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif. Untuk menganalisis penggunaan PIP menggunakan kriteria STOPP, dan alat untuk menganalisis kausalitas *adverse drug events* menggunakan alogaritma Naranjo. Untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan kejadian ADEs menggunakan uji statistik. Untuk data variable kontinyu menggunakan *independent t-test* bila data terdistribusi normal dan *Mann-Whitney test* bila data tidak terdistribusi normal. Untuk untuk membandingkan data-data variabel kategorik menggunakan uji *Chi-square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada 122 pasien geriati yang dirawat inap jumlah subjek dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 69 orang (56,6%) dan jenis kelamin laki-laki sebanyak 53 orang (43,4%). Rentang umur subjek penelitian 60-90 tahun. Jumlah obat yang diterima subjek penelitian selama dirawat paling sedikit 2 macam dan paling banyak 10 macam. Skor indeks komorbiditas yang dimiliki pasien antara 0 sampai 6. Data selengkapnya dapat dilihat di tabel I.

Dari total 122 subjek penelitian jumlah pasien yang mendapatkan PIP ada (27,05%) 33 orang dan jumlah kejadian penggunaan PIP ada 42 kejadian. Persentase pasien yang mengalami PIP sejalan dengan penelitian di RS Panti Jompo Penang Malaysia dengan metode *multicenter cross sectional study* identifikasi PIP menggunakan kriteria STOPP sebanyak 23,7% (Chen dkk., 2012). Dalam suatu penelitian di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada pasien geriatri rawat inap dengan diagnosa osteoarthritis, menggunakan kriteria Beers 2012 hasilnya 38,9% pasien mendapatkan obat PIP (Syuaib dkk., 2015). Daftar penggunaan PIP dalam penelitian ini dapat dilihat di tabel II.

Tabel I. Karakteristik Pasien Geriatri Rawat Inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Karakteristik Pasien	Mean±SD		Rentang
	ADEs	Non ADEs	
Umur	68,90±6,49	71,77±7,73	60 - 90
Indeks Komorbiditas	1,97±1,56	1,26±1,26	0 - 6
Jumlah Obat	5,43±1,63	5,01±1,69	2 - 10
	Jumlah Pasien		Total
Jenis kelamin			
Laki-laki	18	35	53 (43,4%)
Perempuan	12	57	69 (56,6%)
PIP			
PIP	14	19	33 (27,0%)
Non PIP	16	73	89 (73,0%)

Tabel II. Daftar Penggunaan Potentially Inappropriate Prescription pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Deskripsi PIP	Jumlah Kejadian	%
NSAID dengan gagal jantung	7	16,67
NSAID dengan riwayat ulkus peptikum atau perdarahan gastro intestinal tanpa disertai pemberian antagonis reseptor histamin H2, PPI atau misoprostol	6	14,29
NSAID dengan hipertensi sedang-parah (160/100mmHg- 179/109mmHg)	11	26,2
Penyekat saluran kalsium (<i>calcium channel blockers</i>) dengan sembelit kronis	1	2,38
Diuretik <i>loop</i> hanya untuk edema pergelangan kaki saja, yaitu tidak ada tanda klinis gagal jantung	4	9,52
Diuretik <i>loop</i> sebagai monoterapi pertama (<i>first line monotherapy</i>) untuk hipertensi	1	2,38
Loperamid untuk pengobatan diare yang tidak diketahui penyebabnya	2	4,76
Loperamid untuk pengobatan gastroenteritis infektif serius yaitu diare berdarah, demam tinggi, atau toksisitas sistemik yang parah	1	2,38
Benzodiazepin jangka panjang (yaitu > 1 bulan), benzodiazepin yang bekerja lama (<i>long-acting</i>) dan benzodiazepin dengan metabolit yang bekerja lama	2	4,76
Opiat jangka panjang pada orang-orang dengan jatuh berulang (≥ 1 jatuh dalam 3 bulan terakhir)	1	2,38
Antihistamin generasi pertama pada orang yang rentan jatuh (≥ 1 jatuh dalam 3 bulan terakhir)	1	2,38
Benzodiazepin pada orang-orang yang rentan jatuh (≥ 1 jatuh dalam 3 bulan terakhir)	1	2,38
Golongan obat ganda 2 NSAID	4	9,52
JUMLAH	42	100%

Berdasarkan hasil penelitian ini, PIP yang paling sering terjadi adalah penggunaan NSAID pada pasien dengan hipertensi sedang-parah sebanyak 11 kejadian (26,2%), NSAID pada pasien dengan gagal jantung sebanyak 7 kejadian (16,67%) dan NSAID dengan riwayat ulkus peptikum atau perdarahan gastro intestinal tanpa disertai pemberian antagonis reseptor histamin H₂, PPI atau misoprostol, sebanyak 6 kejadian (14,29%).

Dalam suatu penelitian tentang PIP menggunakan kriteria Beers pada pasien geriatri

rawat inap di RSUP Dr.M.Djamil Padang, kejadian ADEs pada pasien yang mengalami PIP adalah 20% (5 dari 25 pasien) (Tobat, 2011).

Dalam suatu penelitian di RS Panti Jompo Penang Malaysia, kejadian PIP yang diidentifikasi menggunakan STOPP yang paling banyak adalah penggunaan obat-obatan yang mempengaruhi orang-orang yang rentan jatuh (≥ 1 jatuh dalam 3 bulan terakhir), misalnya generasi pertama antihistamin, benzodiazepin dan neuroleptik (obat yang meningkatkan probabilitas jatuh) (Chen dkk., 2012).

Tabel III. Gambaran Adverse Drug Events (ADEs) pada Pasien Geriatri Rawat Inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Kejadian ADEs	Jumlah Kejadian	Obat	Skor Naranjo
Sumber dari wawancara			
Batuk kering	1	kaptopril	5
Cegukan	1	ondansetron	3
Diare	2	seftriakson, ketorolak furosemid pantoprazole metoklopramid antasid syr kalium klorida	2
Gangguan pendengaran	1	furosemid	3
Insomnia	1	kodein	2
Kembung	2	ketorolak ketorolak	2
Mual	7	ketorolak asam mefenamat gemsitabin metoklopramid metronidazol metamizol Na beraprost Na metformin omeprazol siprofloksasin	3 6 2 3 3 3 2
Muntah	5	metformin sefotaksim metronidazol insulin gemsitabin ketorolak asam mefenamat beraprost Na	2 6 3 3

Tabel III. (Lanjutan) Gambaran *adverse drug events* (ADEs) pada pasien geriatri rawat inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Kejadian ADEs	Jumlah Kejadian	Obat	Skor Naranjo
Muntah		metformin sefotaksim metronidazol insulin	2
		OAT metformin sefotaksim metronidazol insulin	3
Mulut pahit	1	fenitoin	5
Nyeri kaki/ parastesia	2	kandesartan ondansetron	5 3
Nyeri di ulu hati	1	metamizol Na metilprednisolon sefiksime deksametason	2
Nyeri perut	1	furosemid	2
Nyeri tempat injeksi	1	seftriakson ketorolak	4
Pusing	1	beraprost Na	3

Sumber penelusuran rekam medik

Drowsiness	2	alprazolam metoklopramid	3 2
GI bleeding	1	ketorolak	8
Hipertensi	1	ketorolak	4
Hipotensi	2	furosemid furosemid valsartan	7 5
Hipoglikemi	5	insulin insulin insulin metformin insulin insulin	8 7 6 7 7
Peningkatan kreatinin	2	ranitidin furosemid valsartan	4 3
Peningkatan ureum	1	furosemid valsartan	3
Penurunan eGFR	1	furosemid valsartan	3
Pansitopeni	1	metamizolNa	4
JUMLAH	43		

Tabel IV. Frekuensi Kejadian Adverse Drug Events (ADEs) Selama Pasien Dirawat di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Frekuensi kejadian ADEs perpasien	Jumlah Pasien	Percentase %
1	20	66,67
2	7	23,33
3	3	10,0
TOTAL	30	100

Tabel V. Hasil Analisis Bivariat Komparatif Kategorik Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian ADEs

Variabel	ADEs		NonADEs		p-value	OR	95% CI
	n	%	n	%			
PIP							
Ada PIP	14	46,7	19	20,7	0,005*	3,36	1,38 – 8,08
Tidak ada PIP	16	53,3	73	79,3			
Total	30	100	82	100			
Jenis Kelamin							
Laki-laki	18	60	35	38	0,035*	2,44	1,05 – 5,67
Perempuan	12	40	57	62			
TOTAL	30	100	92	100			

Tabel VI. Hasil Analisis Bivariat Komparatif Numerik Faktor Risiko yang Mempengaruhi Kejadian ADEs

Variabel	ADEs		Non ADEs		p-value
	Rerata ±SD	Median Rentang	Rerata ±SD	Median Rentang	
Umur	68,9±6,49	69,5 60 - 82	71,7±7,73	72,0 60 - 90	0,070 ^a
Jumlah obat	5,43±1,63	5,0 3 - 9	5,01±1,69	5,0 2 - 10	0,211 ^b
Indeks komorbiditas	1,97±1,56	1,5 0 - 6	1,26±1,26	1,0 0 - 4	0,013* ^b

Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien yang mengalami ADEs sebanyak 30 pasien (24,6%), dengan 43 macam kejadian ADEs. Dalam penelitian ini ADEs yang paling banyak terjadi adalah muntah sebanyak 7 pasien (23,3%), mual sebanyak 5 pasien (16,67%) dan hipoglikemi sebanyak 5 pasien (16,67%). Obat yang paling banyak menyebabkan ADEs dalam penelitian ini adalah ketorolak, insulin dan furosemid. ADEs yang berhubungan dengan penggunaan ketorolak terjadi pada 8 orang pasien, yaitu 2 orang pasien mengalami kembung, dan masing-masing 1 orang pasien mengalami *GI bleeding*, diare, mual, muntah, nyeri ditempat injeksi, dan hipertensi.

Penelitian sebelumnya pada rumah sakit pendidikan di Irlandia, kejadian *adverse drug events* yang dialami pasien selama pasien dirawat di rumah sakit sebesar 26% (O'Connor

dkk., 2012). Dalam penelitian lainnya menyebutkan bahwa prevalensi kejadian ADEs pada pasien geriatri yang dirawat di klinik geriatri di Perancis sebesar 39% (Trivalle dkk., 2011).

Pasien yang mengalami kejadian ADEs yaitu mual ada 7 orang dan muntah ada 5 orang. Mekanisme mual dan muntah kemungkinan karena obat dapat melalui chemoreceptor trigger zone (CTZ) di pusat muntah misalnya obat golongan sitostatik, levodopa, opiate. Mual muntah juga dapat disebabkan karena iritasi lambung, misalnya obat garam besi dan kalium klorida. Mekanisme lainnya karena obat dapat mengubah motilitas saluran gastrointestinal misalnya obat golongan makrolida, eritomisin (Bateman dkk, 2006).

Pada penelitian ini berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan yang

bermakna antara pasien yang peresepnya mengandung obat PIP dengan kejadian ADEs ($p>0,05$) OR 3,36 95%CI 1,38-8,08. Hal ini sejalan dengan penelitian tentang PIP menggunakan kriteria STOPP yang dilakukan di rumah sakit pendidikan Cork Irlandia, dimana penggunaan PIP signifikan meningkatkan kemungkinan ADEs yang menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit dimana nilai $p<0,001$, OR 1,847, 95% CI 1,506–2,264 (Hamilton dkk., 2011).

Hasil analisis menggunakan *Chi square* antara jenis kelamin dan kejadian ADEs menghasilkan nilai $p<0,05$ hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian ADEs, hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyebutkan terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian ADEs (Klopotowska dkk., 2013). Dalam penelitian ini, jenis kelamin laki-laki mempunyai kemungkinan 2,44 kali (95% CI 1,05 – 5,67) dibandingkan perempuan untuk mengalami ADEs. Hal ini tidak sejalan dengan hasil beberapa penelitian sebelumnya, diantaranya penelitian yang dilakukan di 11 rumah sakit di Italia menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan yang lebih besar risiko mengalami ADEs, OR 2,29, tingkat kepercayaan 95% CI 1,18-4,45 (Lattanzio dkk., 2012).

Hasil analisis bivariat antara umur dengan kejadian ADEs menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata umur pasien yang mengalami ADEs dan tidak mengalami ADEs ($p>0,05$), hal ini kemungkinan dikarenakan rata-rata umur pasien yang dirawat hampir sama. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian tentang kausalitas ADEs yang menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit yang dilakukan di rumah sakit pendidikan di Taiwan, dimana dalam penelitian tersebut proporsi umur berhubungan signifikan dengan kejadian ADEs (OR 1,9; 95% CI 1,1-3,4) (Chen dkk., 2012).

Dari hasil analisis variabel jumlah obat dengan uji Mann-Whitney, tidak terdapat perbedaan signifikan antara jumlah obat pasien yang mengalami ADEs dan tidak mengalami ADEs. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Chen dkk., 2014)

dimana dalam penelitian tersebut jumlah obat 3-7 berpengaruh signifikan terhadap kejadian ADEs dan merupakan salah satu faktor risiko kejadian ADEs, OR : 4,1 95% CI 2,4 – 6,9. Demikian juga dalam suatu hasil penelitian tentang faktor-faktor yang dapat memprediksi kemungkinan ADEs pasien geriatri selama dirawat di rumah sakit yang dilakukan oleh (O'Connor dkk., 2012) bahwa peningkatan jumlah obat berhubungan dengan meningkatnya kejadian ADEs, nilai $p <0,05$.

Hasil analisis variabel indeks komorbiditas menunjukkan ada perbedaan rata-rata indeks komorbiditas kelompok pasien yang mengalami kejadian ADEs dan kelompok yang tidak mengalami ADEs ($p<0,05$). Indeks komorbiditas Charlson telah digunakan secara luas untuk memprediksi *mortality* dengan mengelompokan penyakit penyerta sesuai dengan berat dan jumlahnya. Pada penelitian ini indeks komorbiditas pada pasien yang mengalami ADEs lebih tinggi dari pasien yang tidak mengalami ADEs. Dalam suatu penelitian yang menghubungkan antara faktor risiko dengan kejadian ADEs yang dialami pasien yang menyebabkan pasien dirawat dirumah sakit adalah skor indeks komorbiditas. Secara statistika menunjukkan bahwa ada hubungan positif antara indeks komorbiditas charlson dengan risiko ADEs OR 1,1; 95% CI 0,8-1,7 (Chen dkk., 2014).

KESIMPULAN

Angka kejadian *potentially inappropriate prescription* pada pasien geriatri rawat inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta sebesar 27,05% (33 pasien) dari 122 pasien, dan paling banyak berhubungan dengan penggunaan NSAID.

Peresepan obat pada pasien geriatri rawat inap yang terdapat obat *potentially inappropriate prescription* mempunyai hubungan signifikan dengan kejadian *adverse drug events* ($p<0,05$); OR 3,36; 95%CI 1,38 – 8,08.

Faktor yang berhubungan dengan kejadian *adverse drug events* adalah jenis kelamin laki-laki ($p<0,05$); OR 2,44; 95% CI 1,05 – 5,67 dan indeks komorbiditas Charlson ($p<0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

- Bateman, N., Kerr, S., 2006, 'Gastrointestinal Disorder' in Lee, A., Adverse Drug Reactions, 2nd ed., Pharmaceutical Press, London-Chicago, pp 158-191
- Chen, L.L., Tangiisuran, B., Shafie, A.A., dan Hassali, M.A.A., 2012. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **34**: 596–603.
- Chen, Y.-C., Fan, J.-S., Chen, M.-H., Hsu, T.-F., Huang, H.-H., Cheng, K.-W., Yen,D.H-T., Huang,C-I., Chen,L-K., Yang,C-C., 2014. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. *European Journal of Internal Medicine*, **25**: 49–55.
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., dan O'Mahony, D., 2008. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **46**: 72–83.
- Hamilton, H., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., dan O'Mahony, D., 2011. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine*, **171**: 1013–1019.
- Klopotowska, J.E., Wierenga, P.C., Stuijt, C.C.M., Arisz, L., Dijkgraaf, M.G.W., Kuks, P.F.M., Asschelman, H., Rooij, S, E., Lie-A-Huen, L., Smorenburg, S.M., 2013. Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients: Results and Reliability of a Comprehensive and Structured Identification Strategy. *PLoS ONE*, **8**: e71045.
- Lattanzio, F., Laino, I., Pedone, C., Corica, F., Maltese, G., Salerno, G., Garasto,S., Corsonello,A., Incalzi,R.A., 2012. Geriatric Conditions and Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients. *Journal of the American Medical Directors Association*, **13**: 96–99.
- Marcum, Z.A., Amuan, M.E., Hanlon, J.T., Aspinall, S.L., Handler, S.M., Ruby, C.M., Pugh, M.J.V., 2012. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse drug events in Older Veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*, **60**: 34–41.
- O'Connor, M., O'Sullivan, D., Gallagher, P., Byrne, S., Eustace, J., dan O'Mahony, D., 2012. Prevention of adverse drug events in hospitalized older patients: A randomised controlled trial using STOPP/START criteria. *European Geriatric Medicine*, , Congress of the EUGMS 3, **Supplement 1**: S132.
- O'Mahony, D., Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Hamilton, H., Barry, P., O'Connor, M., Kennedy, J., 2010. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *European Geriatric Medicine*, **1**: 45–51.
- Semla, T.P., Beizer, J.L., Higbee, M.D., 2013. *Geriatric Dosage Handbook*, American Pharmacists Association, Lexicomp, **18**: 31-1998.
- Syuaib, AS. ANM., Darmawan, E., 2015. Penggunaan Potentially Inappropriate Medications (PIMs) Pada Pasien Geriatri Rawat Inap Osteoarthritis Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Pharmaciana*, **5**: 77-84.
- Tobat, S.R., 2011. Identifikasi PIP (Potentially Inappropriate Prescription) dan ADR (Adverse Drug Reaction) Pada Pasien Geriatri diBagian/SMF Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr.M.Djamil Padang, *Tesis, Program Studi Farmasi, Peminatan Komunitas dan Klinis Program Pascasarjana Universitas Andalas Padang*.
- Trivalle, C., Cartier, T., Verny, C., Mathieu, A.-M., Davrinche, P., Agostini, H., Becquemont,L., Demolis, P., 2010. Identifying and preventing adverse drug events in elderly hospitalised patients: A randomised trial of a program to reduce adverse drug effects. *The journal of nutrition, health & aging*, **14**: 57–61.