

Faktor Risiko Umur Lansia terhadap Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki pada Pasien Hipertensi, Diabetes, Dislipidemia di Tiga Puskesmas di Kota Depok

Risk Factor Elderly Age on Incidence of Adverse Drug Reaction in Patients with Hypertension, Diabetes, Dyslipidemic at Three Puskesmas in Depok

Nora Wulandari^{1*}, Retnosari Andrajati¹, Sudibyo Supardi²

¹Departemen Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus UI, Depok, Jawa Barat, Indonesia.

²Pusat Teknologi Intervensi Kesehatan Masyarakat Badan Litbangkes, Kementerian Kesehatan RI, *E-mail : wulandari.nora@gmail.com

Diterima: 28 Januari 2015

Direvisi: 18 November 2016

Disetujui: 10 Februari 2016

Abstrak

Pengobatan pada pasien lansia sangat kompleks karena biasanya bersifat multipatologi sehingga menyebabkan peningkatan jumlah obat yang digunakan untuk kondisi klinis yang berbeda-beda. Penyakit hipertensi, diabetes dan/atau dislipidemia menyebabkan pengobatan yang berpotensi menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) karena umumnya pengobatan pada pasien hipertensi, diabetes dan/atau dislipidemia bersifat jangka panjang dengan menggunakan beberapa jenis obat. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh umur lansia terhadap kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien hipertensi, diabetes dan/atau dislipidemia di Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Tanah Baru, dan Puskesmas Beji di kota Depok. Penelitian menggunakan rancangan kohort prospektif. Subjek penelitian terdiri dari 62 pasien lansia sebagai kelompok kohort dan 62 pasien non lansia sebagai kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan selama Januari-Juni 2014. Subjek dipantau keadaannya setiap minggu selama satu bulan. Manifestasi klinik ROTD merupakan hasil evaluasi terhadap keluhan-keluhan yang dialami pasien yang dievaluasi menggunakan skala Naranjo. Manifestasi klinik ROTD yang didapat pada kedua kelompok dianalisis menggunakan uji kai-kuadrat dan uji regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 30,6% pasien mengalami kejadian ROTD dengan frekuensi kejadian 39 kali, persentase terbesar adalah batuk kering karena pengobatan dengan kaptopril (56,3%). Faktor risiko terjadinya ROTD pada umur lansia 3,577 kali lebih besar dibanding non-lansia.

Kata Kunci: Hipertensi; Diabetes; Dislipidemia; Lansia; ROTD

Abstract

Treatments in elderly patients are very complex and usually multipatotomy thus causing an increase in number of polypharmacy for every clinical condition. The presence of hypertension, diabetes, and/or dyslipidemic will increase the risk of Adverse Drug Reaction (ADR) because of polypharmacy and long term of treatments. This study aimed to assess the effect of elderly age on the incidence of ADR in patients with hypertension, diabetes, and/or dyslipidemia at Puskesmas Pancoran Mas, Beji, and Tanah Baru in Depok. The design of the study is cohort study. The study was conducted at January-June 2014. Sixty two elderly patients were collected as cohort group and 62 non-elderly patients as control group. Subjects were monitored every week for a month. Clinical Manifestation of ADR event was an evaluation result of the recording complaints experienced by the subject using Naranjo scale. Clinical manifestation of ADR events obtained from both group were analyzed using Chi-square and Logistic Regression Test. This study found that 30,6% patients experienced ADR events with 39 times of occurrences. The most common clinical manifestation was dry cough related to the use of captopril (56,3%). The risk factor of ADR event in elderly age is 3,577 times greater than non-elderly age.

Keyword : Hypertension; Diabetes; Dyslipidemic; Elderly age; ADR

PENDAHULUAN

Lanjut usia atau lansia didefinisikan sebagai kelompok dengan usia lebih dari 60 tahun.¹ Jumlah mutlak penduduk usia lanjut di Indonesia baik pria maupun wanita, telah meningkat dari 4,9 juta pada 1950 menjadi 16,3 juta tahun 2000 dan pada tahun 2050 diprediksi akan meningkat lagi menjadi 73,6 juta.² Peningkatan jumlah penduduk lansia ini akan sebanding dengan peningkatan jumlah pasien lansia.³

Pengobatan pada pasien lansia sangat kompleks karena biasanya bersifat multipatologi sehingga menyebabkan peningkatan jumlah obat (polifarmasi) yang digunakan untuk kondisi klinis yang berbeda-beda.⁴ Keadaan polifarmasi yang sering dialami pasien lansia menyebabkan meningkatnya potensi untuk terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD).

WHO mendefinisikan ROTD sebagai sebuah respon terhadap obat yang bersifat berbahaya, tanpa disengaja, dan terjadi pada dosis normal yang digunakan pada terapi, profilaksis, diagnosis penyakit, atau modifikasi fungsi fisiologi.⁵ ROTD merupakan permasalahan keamanan utama pada pasien yang kemungkinan memiliki konsekuensi yang bermakna pada pasien dan sistem perawatan kesehatan baik pada tingkat aspek tujuan medik maupun ekonomi.⁶

Masalah ROTD perlu mendapatkan perhatian karena dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup, peningkatan kunjungan ke dokter, perawatan di rumah sakit, bahkan kematian.⁷ ROTD mencapai angka 5% pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan berpengaruh lebih jauh sekitar 5% pada pasien setelah perawatan.⁴ Menurut Christianie, angka kejadian ROTD yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di ruang perawatan penyakit dalam RSCM mencapai 14,7%.⁸

Insiden kejadian ROTD pada pasien lansia cukup tinggi. Prevalensi kejadian ROTD pada pasien lansia dilaporkan sekitar 5-35%.⁹ Berdasarkan penelitian

Mandavi, dari 4.005 persepsan pada pasien geriatri rawat jalan, teridentifikasi 422 kejadian ROTD (10,5%).¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Hamilton mendeteksi 329 kejadian ROTD pada 158 dari 600 pasien geriatri (26,3%).¹¹ Obreli-Neto et al melakukan penelitian mengenai ROTD pada pasien rawat jalan dan mendapatkan hasil bahwa dari 432 pasien, 73 pasien diantaranya mengalami kejadian ROTD (16,9%).¹² Penelitian lainnya menyatakan bahwa dari 7.332 pelaporan, terdapat 1.290 kejadian ROTD (17,6%).⁶ Berdasarkan hal tersebut, faktor risiko lansia cukup bermakna memengaruhi kejadian ROTD.

Salah satu pusat pelayanan kesehatan penduduk lansia yang telah dicanangkan oleh pemerintah adalah Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas). Berdasarkan Permenkes RI nomor 30 tahun 2014 tentang standar pelayanan kefarmasian di Puskesmas. Salah satu pelayanan farmasi klinis di Puskesmas adalah pemantauan dan pelaporan efek samping obat (ESO).¹³

Kota Depok merupakan bagian dari wilayah provinsi Jawa Barat dengan jumlah penduduk lansia pada tahun 2010 mencapai 111.789 ribu jiwa (5,9%) dari 1.892.458 jiwa penduduk kota Depok.¹⁴ Berdasarkan Profil Kesehatan kota Depok tahun 2008, terdapat tiga Puskesmas yang cukup tinggi cakupan pelayanan kesehatan pasien lansia dan kunjungan pasien rawat jalannya. Tiga Puskesmas tersebut diantaranya Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Tanah Baru, dan Puskesmas Beji. Hipertensi dan diabetes masuk dalam 20 besar penyakit pada pasien di tiga Puskesmas tersebut.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh umur lansia terhadap kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien hipertensi, diabetes dan dislipidemia di Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Tanah Baru, dan Puskesmas Beji kota Depok.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metode penelitian observasional (non-eksperimental) studi kohort prospektif. Penelitian dilakukan selama periode Januari-Juni 2014.

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien hipertensi, diabetes, dan/atau dislipidemia pada tiga puskesmas (Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Tanah Baru, dan Puskesmas Beji) di kota Depok. Subjek penelitian adalah pasien yang mempunyai minimal satu dari indikasi hipertensi, diabetes, dan/atau dislipidemia yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan usia ≥ 60 tahun untuk kelompok kohort dan pasien dengan usia 15-45 tahun untuk kelompok control. Kedua kelompok pasien menggunakan minimal kombinasi 3 jenis obat yang ditujukan untuk penggunaan oral. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang menggunakan obat selama lebih dari 6 bulan dan pasien yang tidak dapat berkomunikasi.

Pengambilan data dilakukan secara prospektif pada pasien di Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Tanah Baru, dan Puskesmas Beji kota Depok. Pasien yang memenuhi kriteria dipantau selama 1 bulan dan dilakukan setiap minggu dengan cara wawancara pada pasien/keluarga. Selain itu dikumpulkan data sekunder

berupa hasil pemeriksaan laboratorium, data dari rekam medik dan data primer/subjektif misalnya keluhan sakit kepala, mual, atau rash yang dicurigai sebagai manifestasi klinik ROTD. Keluhan terkait ROTD yang dicurigai dievaluasi menggunakan skala Naranjo, kemudian hasilnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan program SPSS.

Semua pasien yang masuk dalam sampel penelitian ini diminta kesediaannya untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dengan menandatangani surat pernyataan setuju untuk berpartisipasi/*informed consent* dengan diberi informasi terlebih dahulu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kriteria penerimaan, diperoleh sebanyak 145 pasien yang terdiri dari 83 pasien pada kelompok kohort dan 62 pasien pada kelompok kontrol. Subjek kelompok kohort secara random diambil sebanyak 62 pasien agar terjadi keseimbangan antara kedua kelompok, sehingga pada penelitian ini digunakan subjek sebanyak 124 pasien.

Karakteristik Pasien

Sebanyak 124 sampel pasien yang memenuhi kriteria penerimaan dikelompokkan berdasarkan karakteristik demografi yang ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik demografi subjek penelitian di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

Karakteristik	Jumlah (n*=124)	Persentase (%)
Jenis Kelamin :		
Laki-Laki	36	29,0
Perempuan	88	71,0
Body Mass Index (BMI):		
<i>Underweight</i>	5	4,0
<i>Normal weight</i>	37	29,8
<i>Overweigh</i>	30	24,2
<i>Obese</i>	52	42,0

*n = Jumlah sampel; Mayoritas sampel merupakan pasien perempuan dengan BMI kategori *obese*.

Tabel 2. Data karakteristik klinik subjek penelitian di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

Karakteristik	Jumlah (n=124)	Persentase (%)
Diagnosis Penyakit :		
Hipertensi	100	80,6
Diabetes	11	8,9
Hipertensi+Diabetes	13	10,5
Total	124	100,0
Median Jumlah Diagnosis, Diagnosis (Rentang Jumlah Diagnosis)	1,00 (1-3)	
Median Jumlah Komorbiditas, Komorbiditas (Rentang Jumlah Komorbiditas)	1,00 (0-2)	

Mayoritas sampel merupakan pasien dengan kelompok diagnosis hipertensi dengan rentang jumlah komorbiditas 0-2.

Tabel 3. Data karakteristik obat yang digunakan sampel penelitian di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Jumlah Obat :		
≥5	27	21,8
<5	97	78,2
Jenis Kode ATC obat yang digunakan :		
<i>Alimentary tract and metabolism (A)</i>	184	33,7
<i>Cardiovascular system (C)</i>	181	33,2
<i>Musculo-skletal system (M)</i>	60	10,9
<i>Respiratory system (R)</i>	56	10,3
<i>Nervous system (N)</i>	52	9,5
<i>Antiinfectives for systemic use (J)</i>	11	2,0
<i>Blood and Blood Forming Organs (B)</i>	2	0,4
10 Jenis Obat paling banyak digunakan :		
Kaptopril	78	14,3
Vitamin BC	49	9,0
Paracetamol	47	8,6
HCT*	41	7,5
Amlodipin	31	5,7
Vitamin B1	29	5,3
CTM	27	4,9
Metformin	22	4,0
Nifedipin	19	3,5
Antasida	18	3,3

*HCT, *Hydrochlorothiazide*; CTM, *Chlorpheniraminemaleat*; ATC, *Anatomical Therapeutic Chemical*.

Berdasarkan jenis kelamin, subjek penelitian terdiri dari 88 (71,0%) pasien perempuan dan 36 (29,0%) pasien laki-laki. Mayoritas subjek penelitian (41,9%) memiliki BMI (*Body Mass Index*) yang cukup tinggi atau dikategorikan *obese*. *Normal weight* dan *overweight* masing-masing 29,8% dan 24,2%, sedangkan

underweight persentasenya kecil 4%. Pembagian kelompok BMI pada penelitian ini didasarkan pada kriteria yang digunakan populasi Asia, yaitu *underweight* dengan nilai <18 kg/m², *normal weight* dengan nilai 18-22,9 kg/m², *overweight* dengan nilai 23-24,9 kg/m², dan *obese* dengan nilai ≥ 25 kg/m².¹⁶

Berdasarkan karakteristik obat yang digunakan (Tabel 3), variabel jumlah obat yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok dengan jumlah obat ≥ 5 jenis obat dan kelompok dengan jumlah < 5 jenis obat. Berdasarkan jumlah obat yang digunakan pasien selama pemantauan, sebanyak 78,2% pasien menggunakan < 5 jenis obat dan 21,8% pasien menggunakan ≥ 5 jenis obat. Sebanyak 33,7% obat-obatan yang digunakan tersebut merupakan obat-obatan dengan kode ATC *Alimentary tract and metabolism* (A) dan 33,2% *Cardiovascular system* (C). Kaptopril menjadi obat yang paling banyak digunakan pasien yakni sebesar 14,3%. Hal ini dapat disebabkan oleh tingginya jumlah kelompok pasien dengan karakteristik hipertensi tinggi.

Gambaran Kejadian Manifestasi Klinik ROTD

ROTD pada penelitian ini merupakan hasil evaluasi terhadap keluhan-keluhan atau manifestasi klinik yang dialami pasien terkait dengan penggunaan obat menggunakan skala Naranjo. Kriteria untuk dianggap ROTD pada penelitian ini dimulai dari skor > 0 (kemungkinan ROTD/*Possible ADR*).

Hasil wawancara, pengumpulan data sekunder, dan analisis kausalitas dengan

skala Naranjo, diperoleh distribusi kategori manifestasi klinik ROTD yang dialami pasien (Tabel 4). Frekuensi manifestasi klinik ROTD yang ditemukan pada pasien adalah sebanyak 40 kali dengan frekuensi kategori Pasti ROTD (*Definite ADR*) sebanyak 6 kali (15%), kategori kemungkinan besar ROTD (*Probable ADR*) sebanyak 23 kali (57,5%), kategori kemungkinan ROTD (*Possible ADR*) sebanyak 10 kali (25%), kategori bukan ROTD (*Doubtful ADR*) persentasenya kecil 2,5%.

Jenis dan Frekuensi Manifestasi Klinik ROTD

Terdapat 9 jenis manifestasi klinik ROTD yang ditemukan pada pasien dengan hipertensi, diabetes, dan/atau dislipidemia selama penelitian. Manifestasi klinik ROTD beserta dengan obat yang dicurigai menjadi penyebabnya ditampilkan pada Tabel 5. Terdapat jumlah kejadian ROTD sebanyak 39 kali pada ke-38 pasien yang mengalami kejadian ROTD tersebut. Berdasarkan data tersebut terdapat perbedaan antara frekuensi kejadian ROTD dengan frekuensi pasien yang mengalami ROTD. Hal ini disebabkan karena terdapat dua pasien yang mengalami dua jenis manifestasi klinik ROTD sekaligus selama monitoring.

Tabel 4. Distribusi frekuensi kategori manifestasi klinik ROTD berdasarkan skala Naranjo pada pasien dengan hipertensi, diabetes, dislipidemia di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

Kategori ROTD	Frekuensi	Persentase
Skor 0 : Bukan ROTD (<i>Doubtful ADR</i>)	1	2,5
Skor 1-4 : Kemungkinan ROTD (<i>Possible ADR</i>)	10	25,0
Skor 5-8 : Kemungkinan besar ROTD (<i>Probable ADR</i>)	23	57,5
Skor ≥ 9 : Pasti ROTD (<i>Definite ADR</i>)	6	15,0
Total	40	100,00

Tabel 5. Manifestasi klinik ROTD pada pasien dengan hipertensi, diabetes, dislipidemia di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

No.	Manifestasi Klinik ROTD	Jenis Obat	Lansia	Non-lansia	Jumlah Kejadian
			Jumlah (%)	Jumlah (%)	
1.	Batuk Kering	Kaptopril	16 (55,2)	6 (60,0)	22 (56,3)
2.	Batuk berdahak	Kaptopril	2 (7,0)	-	2 (5,1)
3.	Hiperurisemia/Gout	HCT	4 (13,8)	3 (30,0)	7 (17,9)
		Furosemid	1 (3,4)	-	1 (2,6)
4.	Ulkus Peptik	Deksametason	2 (7,0)	-	2 (5,1)
5.	Nyeri Epigastrik	Ibuprofen	1 (3,4)	-	1 (2,6)
6.	Konstipasi	Nifedipin	1 (3,4)	-	1 (2,6)
7.	Mual	Metformin	1 (3,4)	-	1 (2,6)
8.	Sakit Kepala	Nifedipin	1 (3,4)	-	1 (2,6)
9.	Pruritus/Rash	Natrium diklofenak	-	1 (10,0)	1 (2,6)
TOTAL			29 (100)	10 (100)	39 (100)

Kejadian batuk yang disebabkan oleh penggunaan kaptopril menjadi jenis manifestasi klinik ROTD yang paling banyak ditemukan pada total sampel penelitian. Frekuensi jenis batuk yang paling banyak ditimbulkan karena kaptopril ini adalah batuk kering yakni 56,3%. Insiden kejadian batuk kering di kedua kelompok sampel tidak berbeda bermakna, yakni 55,2% pada kelompok lansia dan 60% pada kelompok non lansia.

Mayoritas pasien yang mengalami batuk kering setelah penggunaan kaptopril tersebut umumnya diberikan alternatif antihipertensi lainnya seperti amlodipin atau nifedipin. Berdasarkan karakteristik subjek penelitian, kaptopril menjadi jenis obat yang paling banyak digunakan oleh pasien, sehingga manifestasi klinik ROTD karena kaptopril pada sampel penelitian ini memang lebih besar kemungkinan kemunculannya dibandingkan obat yang lainnya.

Kaptopril merupakan salah satu jenis antihipertensi dari golongan ACEI (ACE inhibitor). Batuk yang dikaitkan dengan penggunaan kaptopril biasanya berupa batuk kering, nonproduktif, gatal, agak berat, mengganggu karena terjadi pada bagian tenggorokan, dan biasanya ketika

berbaring. Hal ini biasanya mengganggu walaupun tidak berbahaya bagi pasien.¹⁷

Pengaruh dan Risiko Umur Lansia terhadap Kejadian ROTD

Hasil analisis menunjukkan bahwa usia mempengaruhi kejadian ROTD pada pasien dan kejadian ROTD pada pasien lansia dengan hipertensi, diabetes, dislipidemia kemungkinannya 3,577 kali daripada pasien non lansia. Hal ini dapat dikatakan bahwa umur lansia berisiko lebih besar untuk terjadinya ROTD pada pasien dengan hipertensi, diabetes, dan/atau dislipidemia di tiga Puskesmas di kota Depok.

Pasien lansia memang rentan untuk terjadinya ROTD karena kompleksnya pengobatan, tingginya komorbiditas, adanya faktor penuaan yang berhubungan dengan gangguan metabolisme obat, penurunan cadangan fisiologi (hati, ginjal dan fungsi kardiovaskular) dan kekurangan gizi.^{4,18} Sebuah *review* yang dilakukan tahun 2002 memperoleh hasil bahwa usia lansia 4 kali lebih besar kemungkinan untuk dirawat dirumah sakit akibat ROTD dari pada non-lansia.

Tabel 6. Hubungan antara usia dan kejadian ROTD pada pasien dengan hipertensi, hiabetes, dislipidemia di tiga Puskesmas di kota Depok tahun 2014

Variabel	<i>p</i>	Crude OR	90% C.I.	
Usia				
1. Non Lansia		1		
2. Lansia	0,002	3,577	1,793	7,133
Constant	0,097	0,362		

p (signifikansi) <0,05 menunjukkan bahwa umur lansia secara bermakna berhubungan dengan kejadian ROTD dan kejadian ROTD pada pasien lansia dengan hipertensi, diabetes, dislipidemia kemungkinannya 3,577 kali daripada pasien non lansia.

Penelitian dilakukan oleh oleh O'Connor et al menyimpulkan bahwa kejadian ROTD pada pasien lansia 2,12 kali lebih besar daripada pasien non-lansia.¹⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Obreli-Neto et al mendapatkan kesimpulan bahwa kejadian ROTD pada pasien lansia adalah 0,9 kali lebih besar daripada pasien non lansia.¹² Hal ini menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh dari penelitian ini mendukung penelitian-penelitian yang sudah ada, yaitu usia lansia memiliki risiko untuk terjadinya ROTD pada pasien.

KESIMPULAN

Pasien hipertensi, diabetes, dan/atau dislipidemia di Puskesmas Pancoran Mas, Puskesmas Beji, dan Puskesmas Tanah Baru di kota Depok yang mengalami kejadian ROTD sebanyak 30,6% dengan frekuensi kejadian 39 kali. Jenis ROTD terbanyak dari keseluruhan subjek penelitian adalah batuk kering karena kaptopril (56,3%). Umur lansia lebih berisiko mengalami ROTD dibandingkan dengan non-lansia.

SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian dengan durasi yang lebih lama untuk mengetahui ROTD yang muncul tertunda (*Time-related*) dan penelitian lanjutan di rumah sakit untuk mendapatkan informasi

mengenai pasien yang lebih lengkap sehingga dapat lebih membantu dalam menentukan kausalitas ROTD.

Saran untuk Puskesmas kota Depok adalah persepsian obat untuk pasien lansia lebih diperhatikan dan diawasi dengan ketat, jika terjadi keluhan terkait dengan ROTD perlu dievaluasi dan dipertimbangkan untuk memilih alternatif terapi lain yang lebih aman. Pengawasan pasien dengan penyakit kronis perlu dilakukan secara berkelanjutan karena umumnya obat yang digunakan bersifat terus menerus sehingga seandainya terjadi ROTD, keparahannya juga dapat dipantau. Penggunaan obat-obat tambahan harus benar-benar mempertimbangkan rasio risiko dan keuntungannya bagi pasien sehingga obat-obat yang dirasa tidak perlu digunakan pasien dapat dikurangi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Depkes. Gambaran Kesehatan Lanjut Usia di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2013
2. Abikusno, N. Papers In Population Ageing. Older Population In Indonesia: Trends, Issues, And Policy Responses. UNFPA Indonesia and Country Technical Services Team for East and South-East Asia, Bangkok; 2007
3. Sancar M, Mutlu BY, Okuyan B, Izzettin FV. Determination of Geriatric Patients' Drug Profile And Identify Their Pharmaceutical Care Requirements by Determining Potential Risk Factors. Eur Ger Med. 2011; 2(5):280–283

4. Stegemann S, Ecker F, Maio M, Kraahs P, Wohlfart R, Breitzkreutz J, Zimmer A, Shalom DB, Hettrich P, Broegmann B. Geriatric Drug Therapy : Neglecting The Inevitable Majority. *Ageing Research Reviews.* 2010;9(4):384–398
5. Ferner FE, Butt TF. Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Med.* 2012;40:7
6. Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, Bradley T, Hägg S. A Prospective Analysis Of The Preventability Of Adverse Drug Reactions Reported In Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1183–1189
7. Aslam M, Tan CK, Prayitno A. (2003). *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy), Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien.* Jakarta: Elex Media Komputindo. 2003. p. 18.
8. Christianie M, Andrajati R, Setiati S, Trisna Y. Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki yang Menyebabkan Pasien Usia Lanjut Dirawat di Ruang Perawatan Penyakit Dalam Instalasi Rawat Inap B Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Ilmu Kefarmasian.* 2008;5(3):138-149
9. Hajar ER, Hanlom JT, Margaret, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, Ruby C, Schmader K. Adverse Drug Reactions in Older Outpatients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 2003;1:2
10. Mandavi, D’Cruz S, Sachdev A, Tiwari P. Adverse Drug Reactions & Their Risk Factors Among Indian Ambulatory Elderly Patients. *Indian J Med Res.*2012;136(3): 404–410
11. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O’Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and Risk of Adverse Drug Evens in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1013-1019
12. Obreli-Neto PRO, Nobili A, Baldoni AO, Guidoni CM, Junior DPL, Pilger D, Duzanski J, Tettamanti M, Souza JMC, Gaeti WP, Cuman RKN. Adverse Drug Reactions Caused by Drug–Drug Interactions in Elderly Outpatients: A Prospective Cohort Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(3):1667–1676
13. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 30 Tahun 2014 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas
14. Badan Pusat Statistik Kota Depok. Depok dalam angka 2010. Depok: BPS Kota Depok. 2012
15. Dinkes. Profil Kesehatan Kota Depok Tahun 2008. Dinas Kesehatan Kota Depok. 2008
16. Low S, Chin MC, Ma S, Heng DM, Deurenberg Y. Rationale for Redefining Obesity in Asians. *Review Article Ann Acad Med Singapore.* 2009;38:66–74.
17. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of Cough: A review of Published ADN Unpublished Data. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2011;7:459-471
18. Scott S, Thompson J. Adverse Drug Reactions. *Pharmacology. Anaesthesia And Intensive Care Medicine.* 2011;12:7
19. O’Connor MN, Gallagher P, O’Byrne S, O’Mahony D. Adverse Drug Reactions in Older Patients During Hospitalisation: Are They Predictable?. *Age and Ageing.* 2012;0:1-6