

**REVIEW ARTIKEL: KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GERIATRI DENGAN PERESEPAN POLIFARMASI****Riza Maulida, Irma Melyani Puspitasari**

Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km. 21 Jatinangor 45363

[riza.maulida01@gmail.com](mailto:riza.maulida01@gmail.com)

Diserahkan 17/02/2021, diterima 14/03/2021

**ABSTRAK**

Interaksi obat pada lanjut usia (lansia) cenderung terjadi akibat adanya perubahan fisiologis pada tubuh seiring bertambahnya usia, sehingga berakibat terjadinya perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika. Selain itu adanya komorbiditas menyebabkan pasien lansia mengonsumsi banyak obat (polifarmasi) sehingga dapat berpotensi menimbulkan interaksi obat. Artikel ini merupakan kajian interaksi obat yang terjadi pada pasien geriatrik yang mendapatkan peresepan polifarmasi sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam peresepan obat pada geriatrik. Metode yang digunakan dalam pengerjaan ulasan ini adalah studi literatur yang berasal dari jurnal ilmiah dan *e-book*. Berdasarkan hasil studi literatur, didapatkan tujuh jurnal yang memuat tentang interaksi obat-obat yang terjadi pada lansia dengan mekanisme yang umumnya terjadi adalah interaksi secara farmakodinamika.

**Kata Kunci:** geriatri, interaksi obat, polifarmasi

**ABSTRACT**

*Drug interactions in the elderly tend to occur due to physiological changes in the body with age, resulting in changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In addition, some comorbidities cause elderly patients to consume a lot of drugs (polypharmacy), which can potentially lead to drug interactions. This literature review is a study of drug interactions in geriatric patients who have been prescribed polypharmacy as a consideration in prescribing drugs in geriatrics. The method used in the work of this literature review is a literature study from scientific journals and e-books. Based on the results of a literature study, seven journals were found that contained drug-drug interactions that occurred in the elderly, with the most common mechanism being pharmacodynamics interactions.*

**Keywords:** geriatrics, drug interactions, polypharmacy

**PENDAHULUAN**

Pasien geriatrik adalah pasien lanjut usia dengan berbagai penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu (Menkes RI, 2016). 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 tahun ke atas. Sedangkan Menurut WHO, klasifikasi lansia adalah sebagai berikut: usia pertengahan (*middle age*), yaitu usia 45-54 tahun, lansia (*elderly*), yaitu usia 55-65 tahun, lansia muda (*young old*), yaitu usia 66-74 tahun, lansia tua (*old*), yaitu usia 75-90 tahun, lansia sangat tua (*very old*), yaitu usia lebih dari 90 tahun.

Saat ini Indonesia mulai memasuki periode *aging population*, dimana terjadi

**Volume 19 Nomor 1**

peningkatan Usia Harapan Hidup (UHH) yang diikuti dengan peningkatan jumlah lansia. Indonesia mengalami peningkatan jumlah penduduk lansia dari 18 juta jiwa (7,56%) pada tahun 2010, menjadi 25,9 juta jiwa (9,7%) pada tahun 2019, dan diperkirakan akan terus meningkat dimana tahun 2035 menjadi 48,2 juta jiwa (15,77%) (Kemenkes RI, 2019). Bahkan dari hasil proyeksi Badan Pusat Statistik (2020), pada tahun 2045 lansia Indonesia diperkirakan hampir mencapai seperlima dari seluruh penduduk Indonesia.

Meningkatnya populasi lanjut usia merupakan tantangan tersendiri salah satunya di bidang kesehatan. Para lansia cenderung mengalami penyakit yang bersifat degeneratif atau disebabkan oleh faktor usia misalnya penyakit jantung, hipertensi, hiperlipidemia, DM, stroke, rematik, osteoporosis dan cedera. Selain itu lansia umumnya juga memiliki lebih dari satu penyakit, atau biasanya bersifat kronis. Hal itu dapat menyebabkan lansia mengonsumsi beberapa obat (polifarmasi). Polifarmasi adalah penggunaan  $\geq 5$  macam obat secara bersamaan setiap hari (Zulkarnaini & Martini, 2019). Kejadian polifarmasi dapat meningkatkan risiko terjadi interaksi obat-obat (Herdaningsih et al, 2016).

Interaksi obat-obat merupakan perubahan efektivitas atau toksisitas satu obat karena adanya obat lain yang diberikan secara bersamaan. Obat yang paling sering terlibat dalam interaksi potensial adalah obat yang digunakan sehari-hari untuk penatalaksanaan klinis pasien lanjut usia dengan penyakit kronis (Shetty et al, 2018).

Semakin bertambahnya umur seseorang, maka akan terjadi proses penuaan yang akan berdampak pada perubahan fisik, kognitif, mental, spiritual, maupun psikososial. Kemunduran sistem tubuh lansia terjadi pada berbagai organ di dalam tubuh seperti sistem kardiovaskular, sistem pernafasan, sistem gastrointestinal, sistem urologi, sistem muskuloskeletal, sistem neurologi, dan sistem integument. (Farinde & Hebdon, 2019; Amarya et al, 2018). Pasien usia lanjut lebih rentan terkena efek samping obat dari pada kelompok pasien lainnya karena terdapat perubahan fisiologis yang berakibat berubahnya profil farmakokinetika dan farmakodinamika (Clegg *et al*, 2013). Penulisan artikel bertujuan untuk mengetahui kejadian interaksi obat yang terjadi pada lansia dengan peresepan polifarmasi.

**METODE**

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi literatur dengan sumber data berupa sumber data primer yaitu jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional, sedangkan sumber data lainnya yang digunakan berupa *e-book*. Pencarian sumber data dilakukan melalui mesin pencari *Google* melalui situs penyedia jurnal online yang terdiri dari *Google Scholar*, *Springer*, *Elsevier*, dan *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* dengan kata kunci interaksi obat pada lansia, *drug interaction in elderly*, *drug interaction in geriatric*, *drug-drug interaction in elderly*, *mechanism drug interaction in elderly*. Pemilihan jurnal sesuai dengan kriteria inklusi yaitu memuat tentang interaksi obat dengan obat

**Volume 19 Nomor 1**

pada lansia serta mencantumkan persentase mekanisme interaksi yang dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

**HASIL**

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, diperoleh 12 jurnal dan publikasi ilmiah yang membahas potensi interaksi obat pada pasien

geriatrik yang menerima pengobatan polifarmasi. Dari 12 jurnal tersebut 7 jurnal termasuk dalam kriteria inklusi dan 5 jurnal termasuk kriteria eksklusif. Tujuh jurnal yang mengkaji potensi interaksi obat pada geriatrik dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Potensi Interaksi Obat-Obat pada Lanjut Usia dengan Resep Polifarmasi

No.	Referensi	Populasi	Mekanisme Interaksi	
			Farmakokinetika	Farmakodinamika
1.	Dasopang dkk, 2015	Pasien lansia rawat jalan dengan penyakit metabolik	63,6%	22,8%
2.	Prakoso, 2019	Pasien geriatrik dengan penyakit <i>Hypertensive Heart Disease</i> di RSUD Dr. Moewardi Surakarta	58,4%	41,6%
3.	Pratiwi, 2018	Pasien geriatrik dengan penyakit hipertensi di Rumah Sakit Pelabuhan Jakarta Utara	28%	71%
4.	Utami dkk, 2020	Pasien geriatrik yang menggunakan antihipertensi di Puskesmas Karanggeneng Lamongan	0,91%	98,2%
5.	Reinhard dkk, 2019	Pasien DM tipe 2 usia lanjut	28,67%	38,46%
6.	Sonnerstam et al, 2018	Pasien lansia yang menderita demensia	42,1%	46,6%
7.	Shetty et al, 2018	Pasien geriatrik di rumah sakit perawatan tersier	36,35%	63,65%

**PEMBAHASAN**

Interaksi obat dengan obat yang lain dapat terjadi karena proses farmakokinetika, yaitu pengiriman obat ke tempat kerjanya diubah oleh obat kedua atau karena proses farmakodinamika, yaitu ketika dua obat bekerja pada target yang sama atau saling terkait sehingga menghasilkan aktivitas sinergis atau antagonis (Shetty et al, 2018).

Interaksi obat-obat dapat terjadi pada obat-obatan berikut, yaitu kurva respons dosis yang curam/indeks terapi sempit, menyebabkan

induksi atau penghambatan enzim mikrosomal, obat-obatan yang mengikuti kinetika eliminasi orde-nol, pasien yang sakit parah, adanya gangguan ginjal/hati yang signifikan, pasien lansia yang menerima banyak obat (Tripathy, 2013).

Berdasarkan hasil studi literatur dapat diketahui bahwa polifarmasi merupakan salah satu faktor yang berpotensi menimbulkan interaksi obat. Jumlah obat yang diresepkan juga merupakan penentu angka kejadian interaksi. Semakin banyak jumlah obat yang diresepkan,

**Volume 19 Nomor 1**

maka semakin tinggi pula persentase kejadian interaksi. Sedangkan jika ditinjau dari segi mekanisme terjadinya interaksi, interaksi farmakodinamika adalah mekanisme yang dominan terjadi pada interaksi obat.

*Perubahan Farmakokinetik*

Farmakokinetika mengacu pada disposisi obat di dalam tubuh. Penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dipengaruhi berbagai tingkat oleh proses penuaan normal dan oleh keadaan penyakit yang umumnya terkait dengan bertambahnya usia (Sera & McPherson, 2012).

*Absorpsi*

Banyak perubahan fisiologis yang terjadi dalam saluran gastrointestinal (GI) yang menua, termasuk pengosongan lambung yang tertunda, penurunan peristaltik, dan transit kolon yang lambat, yang secara teoretis dapat mempengaruhi penyerapan obat. Ketersediaan hayati beberapa obat dan nutrisi dapat berubah pada pasien yang lebih tua karena perubahan pada usus dan hati (Sera, 2012).

**Administrasi Oral**

Ada beberapa perubahan fisiologis yang terjadi pada saluran pencernaan yang menua, antara lain penurunan aliran darah usus serta penurunan motilitas usus dan penundaan pengosongan lambung yang disebabkan oleh hilangnya kontrol saraf lokal. Produksi asam lambung dapat berkurang, meskipun hal ini dapat disebabkan oleh gastritis atrofi yang lebih sering terjadi pada usia tua daripada proses penuaan alami.

Ada bukti bahwa difusi aktif beberapa nutrisi, seperti zat besi, kalsium, dan vitamin B12 berkurang, namun sebagian besar obat diserap secara pasif dan tampaknya tidak terpengaruh. Misalnya, penelitian tentang penyerapan penisilin, diazepam, lorazepam, metronidazol, dan indometasin pada lanjut usia tidak menunjukkan perbedaan dibandingkan dengan penyerapan pada subjek yang lebih muda. Penggunaan obat-obatan yang memperlambat atau menghambat motilitas gastrointestinal cenderung memiliki efek yang lebih nyata pada absorpsi daripada perubahan fisiologis (Sera, 2012).

Metabolisme lintas pertama menurun karena penurunan aliran darah hati pada lanjut usia, oleh karena itu, obat dengan rasio ekstraksi yang tinggi (yaitu pembersihannya sangat bergantung pada aliran darah hati yang memadai) mungkin telah meningkatkan ketersediaan hayati. Secara klinis, hal ini menunjukkan potensi kebutuhan untuk menurunkan dosis awal obat dengan rasio ekstraksi tinggi seperti desipramine, lidokain, morfin, nitrogliserin, propranolol, dan verapamil. Selain itu, metabolisme jalur pertama prodrug, seperti beberapa penghambat enzim pengubah angiotensin, juga bisa menurun, mengakibatkan penurunan konsentrasi obat aktif dalam plasma (Sera, 2016).

**Rute Administrasi Lainnya**

Rute penyerapan obat lainnya juga dapat dipengaruhi oleh proses penuaan. Penurunan perfusi darah jaringan dapat menurunkan

**Volume 19 Nomor 1**

kecepatan absorpsi obat subkutan atau intramuskuler.

Penurunan absorpsi melalui jalur inhalasi dapat terjadi pada lanjut usia. Fisiologi paru-paru telah diteliti secara ekstensif dan berubah seiring bertambahnya usia. Pasien yang lebih tua menunjukkan penurunan elastisitas saluran napas, yang dapat ditingkatkan dengan merokok kronis, pengerasan tulang rawan kosta, dan melemahnya otot pernapasan (Corcoran & Hillyard, 2011). Selain itu, banyak pasien yang lebih tua mungkin mengalami kesulitan menggunakan perangkat inhalasi dengan tepat karena perubahan terkait usia dan status penyakit seperti osteoarthritis dan penyakit Parkinson (Barrons et al, 2011).

Penyerapan obat melalui metode pemberian lain juga tampaknya dipengaruhi oleh usia. Para lansia ditemukan lebih rentan terhadap efek samping fentanil transdermal daripada subjek yang lebih muda. Lansia mengalami penipisan epidermis dan melemahnya struktur dermis yang dapat mengubah dan kemungkinan meningkatkan penyerapan obat transdermal (Andres et al, 2019).

*Distribusi*

Distribusi obat dipengaruhi oleh berat dan komposisi tubuh, yaitu cairan tubuh, massa otot, fungsi, dan peredaran darah berbagai organ

(Supartondo, 2015). Selain itu, distribusi obat bergantung pada volume distribusinya dan tingkat pengikatan protein, yang keduanya dapat dipengaruhi oleh proses penuaan (Sera, 2012).

**Ikatan Protein**

2 protein pengikat obat utama adalah  $\alpha$  -1- asam glikoprotein dan albumin. Peningkatan  $\alpha$  -1- asam glikoprotein terlihat pada banyak penyakit terkait usia seperti kanker dan penyakit inflamasi dan dapat menurunkan fraksi bebas aktif secara farmakologis dari lidokain, propranolol, dan obat-obatan dasar lainnya. Kadar albumin rata-rata 20% lebih rendah pada pasien usia lanjut, yang dapat meningkatkan fraksi bebas obat asam seperti naproxen, fenitoin, dan warfarin (Sera, 2012).

**Volume Distribusi**

Volume distribusi adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan rasio total obat dalam tubuh dengan jumlah obat dalam plasma. Perubahan komposisi tubuh yang dapat mengubah volume distribusi pada pasien usia lanjut antara lain penurunan jumlah kandungan air dalam tubuh dan peningkatan kandungan lemak. Volume distribusi obat hidrofilik menurun dengan bertambahnya usia dengan konsekuensi peningkatan konsentrasi obat, sedangkan sebaliknya berlaku untuk obat lipofilik (tabel 2).

**Tabel 2.** Perubahan pada Obat Lipofilik dan Hidrofilik terkait Usia

Obat	Dampak pada Usia
Hidrofilik	
Etanol Simetidin Digoksin Levodopa Morfin Propicillin	Volume distribusi turun Konsentrasi plasma meningkat Waktu paruh turun
Lipofilik	
Thiopental	Volume distribusi meningkat

## Volume 19 Nomor 1

Obat	Dampak pada Usia
Amitriptilin Diazepam Klometiazol Tolbutamid	Konsentrasi plasma turun Waktu paruh meningkat

Saat mengontrol volume distribusi, waktu paruh eliminasi terminal diperpanjang pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien berusia kurang dari 50 tahun (945 menit vs 265 menit) (Andres et al, 2019). Waktu paruh plasma suatu obat secara langsung berhubungan dengan volume distribusi. Jika volume distribusinya meningkat, obat tersebut dipertahankan lebih lama di dalam tubuh. Penurunan massa otot pada pasien yang lebih tua juga dapat mempengaruhi volume distribusi. Obat-obatan yang aktif dalam jaringan otot, seperti digoksin, mungkin mengalami penurunan volume distribusi dan peningkatan konsentrasi plasma, yang berpotensi menyebabkan toksisitas digoksin (Sera, 2012).

#### Metabolisme

Obat dapat dimetabolisme di banyak tempat di tubuh, termasuk di kulit, usus, dan paru-paru, tetapi hati adalah lokasi utama metabolisme obat.

#### Perubahan Fisiologis

Perubahan fisiologis terkait usia di hati termasuk penurunan ukuran sebesar 25% hingga 35% dan penurunan aliran darah hati lebih dari 40%. Volume hepatosit tampaknya tidak berubah seiring bertambahnya usia, demikian pula kimiawi fungsi hati. Laju metabolisme obat di hati ditentukan oleh aliran darah hati dan aktivitas enzim dalam hepatosit. Metabolisme

obat dengan rasio ekstraksi tinggi dibatasi oleh kecepatan aliran darah ke hati. Obat-obatan seperti warfarin dan fenitoin memiliki *clearance* intrinsik yang rendah dan secara perlahan dimetabolisme oleh enzim hati. Obat-obatan ini tidak terlalu rentan terhadap penurunan atau metabolisme yang berkepanjangan sebagai akibat dari perubahan terkait usia (Sera, 2012).

#### Perubahan Enzim

Metabolisme obat melalui reaksi fase II tampak tidak berubah akibat penuaan. Satu studi spesimen mikrosomal hati manusia tidak menunjukkan perbedaan antara pasien yang lebih tua dan lebih muda dalam aktivitas enzim. Meskipun adanya penemuan ini, tampaknya ada perbedaan tergantung usia dalam pembersihan metabolik beberapa obat. Alprazolam dan diazepam ditransformasi oleh enzim fase I menjadi metabolit aktif, yang mungkin memiliki durasi kerja yang lebih lama pada pasien usia lanjut, sedangkan lorazepam dan oxazepam mengalami konjugasi menjadi metabolit yang tidak aktif dan tidak terpengaruh oleh penuaan. Penurunan ini lebih mungkin disebabkan oleh berkurangnya aliran darah hati daripada perubahan spesifik pada enzim hati. Penting untuk diingat bahwa polifarmasi mungkin memiliki efek signifikan pada metabolisme hati, karena selain sebagai substrat untuk enzim fase

**Volume 19 Nomor 1**

I, banyak obat yang menghambat atau memicu aktivitasnya (Sera, 2012).

*Ekskresi*

Obat bisa dihilangkan melalui urine, feses, empedu, atau paru-paru. Rute yang menjadi perhatian khusus dalam diskusi tentang perubahan farmakokinetika terkait usia adalah ekskresi ginjal. Fungsi ginjal menurun pada lanjut usia, dengan penurunan progresif pada massa ginjal, *clearance* kreatinin, dan laju filtrasi glomerulus. Beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan laju filtrasi glomerulus sekitar 1 mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> per tahun setelah usia sekitar 40 tahun, yang disebabkan oleh berkurangnya jumlah glomeruli yang berfungsi. Ukuran ginjal berkurang 20% sampai 30% antara usia 30 dan 80 tahun, dan analisis mikroskopis dari ginjal yang lebih tua telah menunjukkan peningkatan fibrosis dan atrofi tubular. Penurunan fungsi ginjal secara signifikan memengaruhi eliminasi diuretik, digoksin, litium, dan obat-obatan yang larut dalam air, tetapi sebagian besar penurunan ini tampaknya disebabkan oleh morbiditas yang umumnya terkait dengan usia, daripada proses penuaan alami (Sera, 2012).

Kreatinin serum banyak digunakan sebagai penanda fungsi ginjal dalam praktik klinis, tetapi harus diketahui bahwa hal ini dipengaruhi oleh massa otot, aktivitas fisik, asupan protein, dan sekresi aktif kreatinin oleh tubulus proksimal ginjal. Karena penurunan klirens ginjal ini, waktu paruh plasma obat yang diekskresikan melalui ginjal menjadi lebih lama dan konsentrasi obat meningkat. Namun,

kreatinin saja bukanlah ukuran yang memadai untuk fungsi ginjal pada pasien yang lebih tua. Pasien lansia dengan massa otot yang menurun mungkin memiliki kadar kreatinin serum dalam kisaran normal (biasanya 0,8 hingga 1,3 mg/ dL) tetapi pada kenyataannya memiliki fungsi ginjal yang terganggu secara signifikan. Oleh karena itu, menghitung *clearance* kreatinin, baik dari pengumpulan urine atau dengan menggunakan persamaan matematika seperti rumus Cockcroft-Gault, adalah cara yang lebih tepat untuk memperkirakan fungsi ginjal (Sera, 2012).

*Farmakodinamika*

Farmakodinamika adalah studi tentang efek fisiologis dan biokimia yang dimiliki obat pada tubuh. Besarnya efek farmakologis obat bergantung pada jumlah dan afinitas reseptor di tempat kerja, transduksi sinyal, dan regulasi homeostasis. Meskipun ada beberapa dekade data klinis yang tersedia tentang farmakokinetika pada lanjut usia, namun ada jauh lebih sedikit tentang farmakodinamika yang berubah pada populasi ini (Sera, 2012).

*Mencegah Interaksi Obat-Obat*

Jumlah obat yang digunakan untuk mengobati pasien usia lanjut harus diminimalkan untuk mengurangi kejadian reaksi merugikan, potensi interaksi obat-obat, dan kesulitan kepatuhan sementara pada saat yang sama meminimalkan biaya yang terkait dengan farmakoterapi. Interaksi obat dapat dihindari dengan menggunakan obat alternatif dan melakukan pemantauan melalui penggunaan *Personal Digital Assistant* (PDA) genggam dan aplikasi komputer lainnya.

**Volume 19 Nomor 1**

Sebuah studi yang dilakukan oleh Kheshti et al (2016) yaitu membandingkan lima perangkat lunak untuk mendeteksi interaksi obat-obat. Perbandingan tersebut dilakukan dengan mengevaluasi keakuratan dan kelengkapan masing-masing perangkat lunak. Hasil yang didapatkan yaitu Lexi-Interact dan Micromedex menunjukkan perangkat lunak yang memberikan performa yang terbaik yaitu menyediakan aplikasi yang paling kompeten, lengkap, dan ramah pengguna.

**KESIMPULAN**

Sejumlah besar resep pasien usia lanjut terdiri dari beberapa obat yang berisiko terjadinya interaksi obat secara potensial. Interaksi obat yang terjadi dapat berupa interaksi secara farmakokinetika maupun farmakodinamika, dimana pasien usia lanjut cenderung mengalami interaksi obat akibat perubahan fisiologis tubuh. Bertambahnya usia dan polifarmasi diidentifikasi sebagai prediktor interaksi obat potensial.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Amarya, S., Singh, K. and Sabharwal, M., 2018. Ageing process and physiological changes. In *Gerontology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.1891/9780826127723.0001>.
- Andres, T.M., McGrane, T., McEvoy, M.D. and Allen, B.F., 2019. Geriatric pharmacology: An update. *Anesthesiology clinics*, 37(3), pp.475-492. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>.
- Badan Pusat Statistik. 2020. *Statistik Penduduk Lanjut Usia 2020*. Jakarta: Badan Pusat Statistik. <https://www.bps.go.id/publication/2020/>

- [12/21/0fc023221965624a644c1111/statistik-penduduk-lanjut-usia-2020.html](https://doi.org/10.2146/ajhp100452).
- Barrons, R., Pegram, A. and Borries, A., 2011. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(13), pp.1221-1232. <https://doi.org/10.2146/ajhp100452>
- Clegg, A., Young, J, Iliffe, S., Rikkert, M.O., & Rockwood, K. 2013. Frailty in elderly people. *Lancet*, 381 (9868), 752–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
- Corcoran TB, Hillyard S. Cardiopulmonary aspects of anaesthesia for the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25(3) : 329–54. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2011.07.002>.
- Dasopang, Eva. S, Urip Harahap, Dharma Lindarto. 2015. Polifarmasi dan Interaksi Obat Pasien Usia Lanjut Rawat Jalan dengan Penyakit Metabolik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. Vol. 4 No.4 Hal. 237 – 239.
- Direktorat Jenderal Pelayanan Kefarmasian Dan Alat Kesehatan. 2004. *Pedoman Pelayanan Farmasi (Tata Laksana Terapi Obat) Untuk Pasien Geriatri*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Farinde, A. and Hebdon, M., 2019. Pharmacological Considerations in Gerontology: A Patient-centered Guide for Advanced Practice Registered Nurses and Related Health Professions. *Springer Publishing Company*. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76249>.
- Fradgley, S. 2003. Farmasi klinis : Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien. Penerbit PT Elek Media Komputindo. Jakarta.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K. and Annisa, N., 2016. Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di

## Volume 19 Nomor 1

- kota Bandung. *Jurnal farmasi klinik Indonesia*, 5(4), pp.288-292. <http://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.288>.
- Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C, et al. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; (82): 532–48.
- Kheshti, R., Aalipour, M. and Namazi, S., 2016. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of research in pharmacy practice*, 5(4), p.257. <https://dx.doi.org/10.4103%2F2279-042X.192461>.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan No 25 Tahun 2016 Tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016 – 2019. Jakarta.
- Reinhard, Ezra, M. T. Kamaluddin. 2019. Potensi Terjadinya Interaksi Obat Antidiabetik Oral pada Pasié Diabetes Melitus Tipe 2 Usia Lanjut. *Sriwijaya Journal of Medicine*, Volume 2 No. 3 Hal: 205 – 210.
- Sera, L. and Uritsky, T., 2016. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. *Progress in Palliative Care*, 24(5), pp.255-261. <http://dx.doi.org/10.1080/09699260.2016.1192319>.
- Sera, L.C. and McPherson, M.L., 2012. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clinics in geriatric medicine*, 28(2), pp.273-286. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>.
- Shetty, V., Chowta, M.N., Chowta K, N., Shenoy, A., Kamath, A. and Kamath, P., 2018. Evaluation of potential drug-drug interactions with medications prescribed to geriatric patients in a tertiary care hospital. *Journal of aging research*. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5728957>.
- Sonnerstam, Eva, Maria Esjolander, Hugo Lovheim, Maria Gustafsson. 2018. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions among Elderly People with Dementia. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2018) 74:1351-1360.
- Supartondo, Rooshero AG. Pedoman memberi obat pada pasien geriatri serta mengatasi masalah polifarmasi, dalam: Setati S, Alwi I, Sudoyono AW, Simadibrata KM, Setiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III Edisi VI. Interna Publishing. 2015; 3714-6.
- Tripathi, K.D., 2013. *Essentials of medical pharmacology*. Seventh Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd. pp. 928–934.
- Utami, Primanitha Ria, Riana Prastiwi Handayani, Vivin Dwi Aprilia Puspitasari. 2020. Potensi Interaksi Obat pada Pasien Geriatri yang menggunakan Antihipertensi di Puskesmas Karanggeneng Lamongan. *Jurnal Surya* Vol. 12, No. 02. Hal: 70 – 76.
- Zulkarnaini, A. dan Martini, R.D., 2019. Gambaran Polifarmasi Pasien Geriatri Dibeberapa Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(1S), pp.1-6. <https://doi.org/10.25077/jka.v8i1S.916>.