

PENGARUH INTERVENSI APOTEKER TERHADAP KEJADIAN *DRUG RELATED PROBLEMS* PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS DI RSU PKU MUHAMMADIYAH BANTUL

Andi Haris Kurniawan¹; M. Agita Hustomo¹; Barkah Djaka Purwanto²; Dyah Aryani Perwitasari¹

¹Pascasarjana of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

² PKU Muhammadiyah Hospital, Bantul, Yogyakarta

Email : andiharis84@gmail.com; agitahutomo@gmail.com; barkah.purwanto@med.uad.ac.id; dyah.perwitasari@pharm.uad.ac

Korespondensi:

Andi Haris Kurniawan

Pascasarjana of Pharmacy, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta
andiharis84@gmail.com

Abstrak

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penyakit yang sering muncul di berbagai negara. Penurunan fungsi ginjal secara progresif pada pasien penyakit ginjal kronis dapat menimbulkan kejadian yang tidak diharapkan dari penggunaan obat, karena menurunnya fungsi ginjal dalam mengekskresikan obat dan metabolitnya disamping komorbid yang sering timbul. *Drug Related Problems* (DRPs) dapat berdampak pada efektifitas dan keamanan suatu pengobatan juga menyebabkan *morbidity, mortality* dan biaya pengobatan yang dikeluarkan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran DRPs yang terjadi pada pasien PGK dan pengaruh intervensi apoteker terhadap DRPs di RSU PKU Muhammadiyah Bantul dengan cara membandingkan DRPs yang timbul sebelum dan sesudah intervensi apoteker. Penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain *observational kohort*. Pengambilan data dilakukan secara prospektif kohort untuk melihat gambaran. DRPs dan pengaruh intervensi apoteker terhadap kejadian DRPs pada pasien PGK rawat inap di RSU PKU Muhammadiyah Bantul periode Agustus-Oktober 2017. Kategori DRPs mengikuti klasifikasi DRPs PCNE V7.0, tercatat DRPs kategori masalah sebanyak 19 kasus (45,2%) dan kategori penyebab sebanyak 24 kasus (57,1%). *Drug Related Problems* yang paling banyak ditemukan terapi tidak optimal (28,6%), waktu/interval pemberian obat (26,8%), kombinasi obat dengan obat (16,7%) dan ada indikasi tidak ada obat (11,9%). Dilakukan intervensi oleh apoteker terhadap kejadian DRPs yang ditemukan, intervensi apoteker dalam bentuk merubah instruksi penggunaan obat (30,7%), memberikan informasi/ rekomendasi kepada penulis resep (16,7%) dan memberikan edukasi pada pasien (11,9%). Intervensi apoteker yang dilakukan dapat mencegah atau mengatasi DRPs yang ditemukan. Kesimpulan pada penelitian ini masih terdapat DRPs yang terjadi pada pasien PGK rawat inap. Keterlibatan apoteker dapat mencegah atau menurunkan kejadian DRPs serta memastikan terapi obat yang efisien, efektif dan aman.

Kata Kunci: *drug related problems*; penyakit ginjal kronik; intervensi apoteker

Pharmacist Intervention on The Incidence of Drug Related Problems in Chronic Kidney Disease Patient In RSU PKU Muhammadiyah Bantul

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a disease that often appears in various countries. Progressive decline in kidney function in patients with chronic kidney disease can lead to unexpected events from drug use, due to decreased kidney function in excreting the drug

and its metabolites in addition to the co-morbidities that often arise. Drug Related Problems (DRPs) is one of the problems that can arise from a treatment. Drug Related Problems (DRPs) in addition to impacting the effectiveness and safety of a treatment can also cause morbidity, mortality and treatment costs incurred by the patient. This study aims to look at the picture of DRPs that occur in CKD patients and the effect of pharmacist intervention on DRPs in PKU Muhammadiyah Hospital Bantul by comparing DRPs that arise before and after pharmacist intervention. This research is descriptive with an observational cohort design. Data was collected prospectively in a cohort to see DRPs drawings and the influence of pharmacist interventions on the incidence of DRPs in inpatient CKD patients at PKU Muhammadiyah Hospital in Bantul in the period August-October 2017. The DRPs category followed the PCNE V7.0 DRP classification, recorded DRPs in the problem category for 19 cases (45.2%) and the category of loading were 24 cases (57.1%). The most drug related problems were found to be non-optimal therapy (28.6%), the time / interval of drug administration (26.8%), the combination of drugs with drugs (16.7%) and there were indications of no drugs (11.9%). Pharmacists intervened with the incidence of DRPs found, pharmacists intervened in the form of changing instructions for using drugs (30.7%), giving information / recommendations to prescribers (16.7%) and providing education to patients (11.9%). Pharmacist intervention can prevent or overcome the DRPs found. Conclusions in this study there are still DRPs that occur in inpatient CKD patients. The involvement of pharmacists can prevent or reduce the incidence of DRPs and ensure efficient, effective and safe drug therapy.

Keyword: *drug related problems; chronic kidney disease; pharmacist intervention*

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) sering terjadi diberbagai negara, di Indonesia prevalensinya 12,5%, atau 18 juta kasus pada tahun 2009¹. Prevalensi PGK meningkat seiring bertambahnya usia, pada usia 45-54 tahun 0,4%, usia 55-74 tahun 0,5%, dan ≥ 75 tahun 0,6%². Penyakit ginjal kronis merupakan gangguan yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal³.

Berkurangnya ekskresi, metabolisme dan endokrin sering kali terjadi pada penyakit ginjal kronis, dan dapat timbul komplikasi seperti: toksisitas obat, metabolisme, endokrin, meningkatnya resiko penyakit kardiovaskular dan berbagai komplikasi.⁴ Beberapa obat dan metabolitnya dieliminasi melalui ginjal, penggunaan obat yang tidak tepat dapat memperburuk kondisi pasien⁵.

Drug Related Problems merupakan masalah kesehatan bagi masyarakat yang dapat menyebabkan *morbidity*, *mortality* dan berdampak pada biaya pengobatan. Selain itu berdampak pada efektifitas dan keamanan pengobatan sehingga pasien tidak mendapatkan manfaat yang diharapkan dari suatu pengobatan⁶.

Kejadian *Drug Related Problems* seringkali terjadi di pelayanan kesehatan. Di Indonesia dilaporkan sekitar 3-6% terjadi *Drug Related Problems* pada pasien rawat inap,

yang disebabkan karena kesalahan dalam permintaan obat resep, tidak tepat dosis ataupun obat⁷.

Pada penelitian yang di RSUD Prof.Dr.R.D.Kandou Manado terdapat DRPs indikasi tanpa terapi 3,6%, dosis sub-terapi 36,9%, dosis berlebih 3,3%, dan pasien gagal mendapatkan obat 56,2%⁸. Penelitian lain pada pasien PGK dengan penyakit arteri koroner ditemukan DRPs yang timbul antara lain terapi obat tidak diperlukan, ketidaktepatan pemilihan antibiotik, ketidaktepatan dosis, serta resiko interaksi obat yang merugikan⁹.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian proseptif kohort pada pasien PGK rawat inap di RSUD Muhammadiyah Bantul periode Agustus-Oktober 2017. Penelitian dilakukan dengan mengevaluasi data rekam medis pasien untuk melihat potensi terjadinya DRPs dengan melihat obat-obatan dan kondisi pasien serta data laboratorium, kemudian dianalisis dengan melihat acuan standar atau referensi. *Drug related problems* yang akan diintervensi, diidentifikasi terlebih dahulu kemudian dilakukan intervensi sesuai dengan DRPs yang timbul. *Drug related problems* yang dianalisa merujuk pada Pharmaceutical Care Network Europe Foundation versi 7¹⁰.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang berusia 18 – 65 tahun yang menjalani rawat inap lebih dari 2 hari di RSUD Muhammadiyah Bantul dengan diagnosa PGK stage 3-5 dan memiliki rekam medis lengkap. Analisa data dilakukan secara deskriptif untuk melihat karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, lama perawatan di rumah sakit, Jenis dan jumlah obat, serta gambaran DRPs yang timbul. Uji Wilcoxon digunakan untuk menguji perbedaan jumlah DRPs sebelum dan sesudah intervensi. instrumen pengambilan data, teknik pengambilan data, teknik analisis data.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien PGK di RSUD Muhammadiyah Bantul paling banyak berusia 46 -65 tahun (77,8%), dengan jenis kelamin laki-laki (56,6%), dan mendapatkan 6-10 jumlah item obat (59,3%). Karakteristik pasien PGK dapat dilihat pada tabel I Tercatat sebanyak 42 DRPs dari 27 pasien PKG rawat inap, setidaknya satu pasien mengalami satu kejadian DRPs. Pasien PGK sering kali mendapatkan 8 – 9 terapi obat yang digunakan untuk mengobati penyakit yang dialami juga untuk penyakit penyerta yang timbul¹¹.

Penggunaan banyaknya jumlah obat dapat meningkatkan terjadinya efek samping obat, menurunkan tingkat kepatuhan pasien, meningkatkan resiko munculnya DRPs dan biaya

pengobatan¹². Berdasarkan kategori masalah dari DRPs pada pasien PGK rawat inap dapat dilihat di tabel II. *Drug Related Problems* yang dapat mempengaruhi efektifitas terapi yaitu pemilihan dosis atau obat ataupun faktor pasien seperti kepatuhan pasien atau interaksi obat (Viktıl and Blix, 2007)¹³. Hasil analisa data deskriptif pada tabel II, kategori masalah DRPs yang terjadi antara lain efek terapi obat tidak optimal, terapi obat yang tidak diperlukan dan ada indikasi tidak ada obat.

Tabel I. Karakteristik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persen (%)
Jenis Kelamin		
Laki – laki	15	56,6
Perempuan	12	44,4
Usia		
Remaja 18–25 tahun	–	–
Dewasa 26–45 tahun	6	22,2
Lansia 46–65 tahun	21	77,8
Obat		
Antiinfeksi	31	12,8
Kardiovaskular	77	31,82
Vitamin	42	17,36
Saluran cerna	30	12,4
Saluran kemih	4	1,65
Sistem saraf pusat	26	10,75
Saluran nafas	4	1,65
Sistem Endokrin	22	9,09
Sistem Muskular	6	2,48
Jumlah obat		
< 6 Jenis Obat	1	3,7
6-10 Jenis Obat	16	59,3
11-15 Jenis Obat	9	33,3
> 15 Jenis Obat	1	3,7
Lama Perawatan		
3-4 hari	5	18,5
5-6 hari	16	59,3
7-8 hari	3	11,1
9-10 hari	3	11,1
> 10	0	0

Efek terapi sangat diharapkan untuk mendapatkan pengobatan yang optimal¹⁰. *Drug Related Problems* efek terapi tidak optimal dapat disebabkan oleh interval dosis yang kurang sesuai atau waktu pemberian yang tidak tepat¹⁴. interval dosis yang kurang sesuai atau waktu pemberian yang tidak tepat terajadi pada pemberian kalsium karbonat (CaCO₃) dimana lebih efektifitasnya lebih baik jika diminum bersama dengan makan. Terapi obat dianggap tidak perlu untuk pasien jika tidak terdapat indikasi medis yang sesuai untuk obat

tertentu. DRPs terapi obat yang tidak perlu dapat disebabkan oleh: tidak ada indikasi medis, penggunaan obat tambahan, duplikasi, dan mengobati reaksi obat yang tidak diinginkan¹⁵. Terapi obat yang tidak diperlukan disebabkan karena terdapat duplikasi terapi dari obat yang digunakan pasien.

Drug Related Problems indikasi tidak diterapi dimana terdapat indikasi medis dalam pengobatan tetapi pasien tidak mendapatkan obat, juga dapat terjadi pada pasien yang memerlukan terapi tambahan untuk mengobati atau mencegah perkembangan penyakit¹⁶. Beberapa jenis obat yang dibutuhkan pasien diantaranya antihipertensi, antihiperlidemia dan antihiperusemia. Ditinjau dari kategori DRPs efek samping obat, tidak terdapat kejadian Efek samping obat pada pasien PGK rawat inap. Timbulnya efek samping dari suatu pengobatan dapat untuk memperkirakan bahaya yang akan timbul dan sebagai peringatan untuk pencegahan dari penggunaan obat selanjutnya, atau diperlukan perlakuan khusus atau perubahan rejimen dosis ataupun penarikan suatu produk obat¹⁷.

Tabel II. Masalah dari *Drug Related Problems*

DRPS	Sebelum Intervensi		Sesudah intervensi		Penurunan (%)
	Σ(n=42)	%	Σ (n=42)	%	
Efektifitas terapi	19	45,2	0	0	100
Efek terapi obat tidak maksimal	12	28,6	0	0	100
Terapi obat yang tidak diperlukan	2	4,8	0	0	100
Ada indikasi tidak ada obat	5	11,9	0	0	100
Efek samping	0	0	0	0	100

Berdasarkan kategori penyebab dari DRPs pada pasien PGK rawat inap yang terjadi antara lain pemilihan obat, bentuk sediaan obat, pemilihan dosis dan proses / penggunaan obat. Kategori penyebab di DRPS pada pasien PGK rawat inap dapat dilihat di tabel III. Pemilihan obat yang tidak tepat dapat mempengaruhi kesembuhan pasien, misalnya obat yang digunakan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal¹⁵. Kategori DRPs pemilihan obat yang terjadi antara lain pemilihan obat sudah sesuai tetapi kontraindikasi, Kombinasi tidak sesuai dan duplikasi obat.

Beberapa obat yang kontraindikasi pada pasien PGK adalah Trimetazidine dan kombinasi Ergotamine dengan Cafein. Trimetazidine pada pasien PGK *moderate* dan *severe* dapat menurunkan *renal clearance* (CrCl) dan AUC meningkat secara signifikan. Waktu paruh ($t_{1/2}$) secara signifikan menjadi lebih panjang dan menurunkan CrCl¹⁸. Trimetazidine tidak boleh diberikan pada pasien PGK parah, pertimbangkan pengurangan dosis pada pasien PGK *moderat* dan geriatri¹⁹. Kombinasi ergotamine dan kafein untuk terapi migrain,

penggunaan harus sangat hati-hati pada pasien PGK²⁰. Diperlukan penilaian klinis yang bijak dalam penggunaan ergotamin kafein ataupun analgesik yang berpotensi nefrotoksik dan memberikan edukasi pada pasien²¹.

Tabel III. Penyebab dari *Drug Related Problems*

DRPS	Sebelum Intervensi		Sesudah intervensi		Penurunan (%)
	Σ(n=42)	%	Σ (n=42)	%	
Pemilihan obat	11	26,2	3	7,1	70
Pemilihan obat sudah sesuai tetapi kontra indikasi	2	4,8	1	2,4	50
Kombinasi obat dengan obat tidak sesuai	7	16,7	2	4,8	71,43
Duplikasi obat	3	7,2	0	0	100
Bentuk sediaan obat	0	0	0	0	0
Pemilihan dosis	2	4,8	0	0	100
Dosis berlebih	1	2,4	0	0	100
Regimen dosis terlalu sering	1	2,4	0	0	100
Durasi pengobatan	0	0	0	0	0
Dispensing / proses penyiapan obat	0	0	0	0	0
Proses / Penggunaan obat	11	26,2	0	0	100
Waktu pemberian / interval obat tidak sesuai	11	26,2	0	0	100

Drug Related Problems duplikasi obat terjadi pada pasien yang mendapatkan 2 obat atau lebih dari golongan obat atau terapeutik yang sama, duplikasi terapeutik dapat menyebabkan efek samping yang serius²². Duplikasi terapi yang terjadi antara lain: Harnal occas dengan Prostan SR, Anemolat dengan Starfolat, dan Irbesartan dengan Valsartan, dan Nicardipine dengan Diltiazem. Kombinasi Harnal occas (Tamsulosin) dan Prostan SR (Tamsulosin), serta Anelat (asam folat) dan Star folat (asam folat) merupakan kombinasi obat yang sama tetapi dengan nama dagang obat yang sama. Irbesartan dengan Valsartan kombinasi antihipertensi dengan golongan obat yang sama.

Kategori DRPs bentuk sediaan obat, tidak terdapat kejadian DRPs kategori bentuk sediaan obat pada pasien PGK rawat inap. *Drug Related Problems* bentuk sediaan obat dapat juga disebabkan oleh bentuk sediaan suatu obat atau dapat dipengaruhi juga dari faktor pasiennya yang menyebabkan pasien sulit untuk meminum obat maka farmasis harus dapat memilih bentuk sediaan obat yang sesuai sehingga pasien memperoleh obat sesuai dengan kebutuhan pasien²³.

Drug Related Problems pemilihan dosis seringkali terjadi pada pasien PGK, sehingga menyebabkan munculnya efek samping dan hasil terapi yang buruk. Obat yang dieliminasi melalui ginjal, harus dilakukan penyesuaian dosis dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau

creatinin clearance (CrCl). Tidak tepat dosis sering kali terjadi pada pasien PGK dan dapat menyebabkan munculnya efek samping dan hasil terapi yang buruk. Obat yang dieliminasi melalui ginjal, dosisnya harus disesuaikan dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau *creatinin clearance* (CrCl) (Munar and Singh, 2007)²⁴. *Drug Related Problems* dosis berlebih terjadi pada pemberian Cefotaxime 1 gr tiap 12 jam. Pemberian Cefotaxime memerlukan penyesuaian dosis 50 % pada pasien dengan estimasi CrCl < 20 ml/ min. Konsentrasi antibiotik di dalam serum akan tinggi dan lama, bila dosis biasa diberikan pada pasien dengan penurunan urin output akibat insufisiensi renal. Dosis harian total cefotaxime harus diturunkan pada pasien tersebut²⁵. Sedangkan DRPs regimen dosis terlalu sering terjadi pada penggunaan Asam Traneksamat 500 mg tiap 8 jam. Regimen dosis Asam Traneksamat 10 mg/kg setiap 12 jam pada pasien dengan CrCl 20 – 50 ml/min²⁶.

Lamanya suatu pengobatan harus sesuai dengan penyakit yang dialami pasien. Pemberian obat yang terlalu lama atau terlalu singkat akan berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan²⁷. Tidak ditemukan DRPs durasi pengobatan pada pasien PGK rawat inap.

Penggunaan obat rasional melibatkan proses penyiapan dan penyerahan obat, dimana pasien sebagai konsumen dan dispenser atau petugas farmasi yang menyerahkan obat, petugas yang menyerahkan obat harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien²⁷. Kategori DRPs bentuk sediaan obat, tidak terdapat kejadian DRPs kategori dispensing / penyiapan obat pada pasien PGK rawat inap

Penggunaan obat dapat menimbulkan DRPs yang akan mempengaruhi keberhasilan terapi dari suatu pengobatan atau munculnya efek samping.²⁸ *Drug Related Problems* penggunaan obat terjadi pada penggunaan obat Kalsium Karbonate 500 mg tiap 8 jam. Kalsium karbonat merupakan pengikat fosfat yang seringkali digunakan pada pasien PGK dan paling efektif bila diminum bersama makan.²⁹ Kalsium karbonat bekerja dengan cara pengikat fosfat di saluran pencernaan, sehingga dapat mengurangi absorpsi fosfat (Mahdiana, 2011)³⁰

Tabel IV. Intervensi apoteker

Intervensi	Jumlah
Tidak Intervensi	16 (38,1%)
Pada Penulis Resep	7 (16,7%)
Memberikan Informasi pada penulis resep	7 (16,7%)
Pada Pasien	5 (11,9%)
Konseling Obat Pada pasien / keluarga	5 (11,9%)
Pada Obat	16 (38,1%)
Instruksi Penggunaan di ubah	13 (30,9%)
Obat dihentikan	3 (7,2%)

Serangkaian intervensi apoteker dilakukan untuk mengatasi DRPs yang ditemukan pada pasien PGK rawat inap. Intervensi yang dilakukan dalam bentuk memberikan informasi pada penulis resep atau pun merubah instruksi penggunaan obat. Memberikan informasi kepada penulis resep dapat dilakukan secara langsung kepada klinisi atau secara tertulis di lembar catatan perkembangan pasien terintergrasi di dalam rekam medis, jika disetujui maka DPJP akan memberikan persetujuan dan tertulis pada lembar catatan perkembangan pasien terintergrasi. Sedangkan pada merubah instuksi penggunaan obat, setelah konfirmasi kepada klinisi maka perubahan instruksi penggunaan obat ditulis pada kartu instruksi penggunaan obat di rekam medis. Dari 42 DRPs yang ditemukan dilakukan sebanyak 26 intervensi apoteker, tidak semua intervensi apoteker dapat diterima dikarenakan pertimbangan berbagai hal oleh klinisi termasuk potensial interaksi / kombinasi obat dengan obat yang terjadi. Intervensi yang dilakukan memberikan gambaran bahwa partisipasi apoteker dapat mencegah atau meminimalisir kejadian DRPs pada pasien PGK rawat inap.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa adanya potensi DRPs pada pasien PGK rawat inap, kategori masalah DRPs yang terjadi yaitu efektifitas terapi sebesar 45,2%. Sedangkan DRPs kategori yang terjadi yaitu pemilihan obat sebesar 26,2%, pemilihan dosis sebesar 4,8%, dan proses / penggunaan obat sebesar 26,2%. Intervensi apoteker dapat menurunkan kejadian DRPs pada PGK rawat inap di RSUD Muhammadiyah Bantul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thata M, Mohani, Widodo. 2009. Abstrak Penelitian Penyakit Ginjal Kronik, retrived Maret 19, 2011.
2. Riset Kesehatan Dasar(RisKesDas)., 2013., Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan., Kementrian Kesehatan Republik Indonesia., Jakarta.
3. Levey.A.S. and Coresh. J., *Chronic Kidney Disease.*, 2012., Lancet, 379(9811): 165-80.
4. Kidney Disease Imprving Gobal Outcomes., 2013., Kidney International Supplements., *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Cronic Kidney Disease.*, volume 3, issue 1
5. Blix, H.Salvesen., Viktil, K.Kivik., Moger, T.Anders., Reikvam, A., 2006., *Use of Renal Risk Drug in Hospitalized Patiens with Impaired Renal Function – an Underestimated Problem?.*, Nephrol Dial Transplant 21: 3164-3171.
6. Nicolas, A., Eickhoff, C., Griese, N., Schulz, M., 2013., *Drug-Related Problems in Prescribed Medicines in Germany at The Time of Dispensing*, *Int J Clin Pharm* : 35(3):476-82.
7. Dwiprahasto I. 2006, 'Intervensi Pelatihan untuk Meminimalkan Risiko Medication Error di Pusat Pelayanan Kesehatan Primer', *Jurnal Berkala Ilmu Kedokteran* 2006, XXX VIII

- (1), Dari:<http://i-lib.ugm.ac.id/jurnal/detail.php?dataId=5603>, diakses pada tanggal 02 Januari 2017.
8. Lutungan, P., Tjitrosantoso, H., Yamlean, P.V.Y., *Potensi Drug Related Problems (DRPs) pada Pasien Gagal Ginjal di Rawat Inap RSUP Prof.Dr.R.D.Kandou Manado*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi – Unsrat* vol 5 No 3 Agustus 2016 ISSN 2320-2493.
 9. Furqani W.H, Zazuli Z, Nadhid N, Saidah S, “Permasalahan Terkait Obat (*Drug Related Problems/DRPs*) pada Penatalaksanaan Penyakit Ginjal Kronis dengan Penyulit Penyakit Arteri Koroner”, *Jurnal Farmasi Klinis Indonesia*, Juni 2015, Vol 4 No 2, hlm 141-150, ISSN 2252-6218.
 10. Pharmaceutical Care Network Europe Fundation., 2016., Clasifiation for Drug Related Problem, versi 7., *Pharmaceutical Care Network Europe Fundation*.
 11. Belaiche, S., Romanet, T., Allenet, B., Calop, J., Zaoui, P., 2012., Identification of Drug-Related Problems in Ambulatory Chronic Kidney Disease Patiens: a 6-month prospective study., *Società Italiana di Nefrologia* [ISSN 1121-84828, JNEPROL 2012;25(05):782-788.
 12. Indriani, L., Bahtiar, A., Andrajati, R., 2013., Evaluasi Masalah Terkait Obat pada Pasien Rawat Inap Penyakit Ginjal Kronik Di RSUP Fatmawati Jakarta., *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi.*, Vol 3 (1): 39-45.
 13. Viktil, K.K., Blix, H.S., 2007., The Impact of Clinical Pharmacis on Drug-Related Problems an Clinical Outcomes., *Journal compilation © 2008 Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102, 275-280.
 14. Silva, C., Ramalho, C., Luz, I., Monteiro, J., Fresco, P., 2014., Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention., *Int J Clin Pharm*, DOI 10.1007/s11096-014-0063-2
 15. Cipolle R.J., Strand L.M., Moorley P.C., 1998., *Pharmaceutical care Practice*, McGraw Hill. Dalam Depkes RI.2005. *Pharmaceutical care*. Ditjen Bina Farmasi dan Alkes Depkes RI. Jakarta
 16. Priyanto, 2009, *Farmakoterapi Dan Terminologi Medis*, Halaman 150, Diterbitkan oleh: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi), Jakarta
 17. Coleman, J.J., Pontefract, S.K., 2016., *Aadvese Drug Reactions.*, *Clinical Medicine* 2016, vol 16, No 5: 481-5. Diakses tanggal 9 Desember 2017.
 18. Barre. J., Ledudal. P., Oosterhuis. B., Brankenhoff. J.P., Wilkens. G., Sollie. F.A., Tran. D., *Pharmacokinetic profil of amodified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35mg) in the Elderly and Patients with Renal Failure.*, *Biopharm Drug Dispos*, 2003.
 19. Badan POM RI., 2013. Informasi Terkini Aspek Keamanan Trimetazidine, Jakarta 19 Maret 2013
 20. Wella, K.E., Steed, D.L., Zajko,A.B., Webster, M.W., 1986., *Recognition and treatment of arterial insufficiency from cafergot.*, *J Vasc Surg*. 1986 Jul;4(1):8-15
 21. Lipton, R.B., Diener, H.C., Robbins, M.S., Garas, S.Y., Patel, K., 2017., *Caffeine in the management of patien with headache.*, *J Headache Pain*. 2017;18(1):107.
 22. Wright, B.M., 2013., *Case Report*, Medication Error in Adults-Case #3: Duplicate Therapy, *Moderen Medicine Network*, <http://www.patientcareonline.com/diabetes-type-2/medication-errors-adultscase-3-duplicate-therapy>. Diakses pada tanggal 9 Desember 2017.
 23. Rikomah, S.E., 2016., *Farmasi Klinik*, edisi 1, deepublish, 978-602-401-491-9
 24. Munar, MY., Singh, H., 2007., *Drug Dosing Adjustments in Patiens with Chronic Kidney Disease.*, <https://www.aafp.org/afp/2007/0515/p1487.pdf>. diakses pada tanggal 9 Desember 2017.
 25. McAuley, D., *Global RPH*, Cefotaxime. <http://www.globalrph.com/renal/cefotaxime> , diakses pada tanggal 9 Desember 2017.

26. Asheley, C., dan Currie, A., 2009., *The Renal Drug Handbook*, 3rd edition. United Kingdom : Radcliffe.
27. Kementrian Kesehatan RI., 2011., *Modul Penggunaan Obat Rasional*, Direktur Bina Pelayanan Kefarmasian, Jakarta 2011
28. Westerlund, T., Branstand, J.O., 2010., *GPs' Views on Patient Drug Use and The Pharmacist's Role in DRP Management.*, *Pharmacy World & Science*, Oktober 2010, volume 32, Issue 5, pp 562-565.
29. Schiller, L.R., Santa Ana, C.A, Sheikh, M.S., Emmett, M., Fordtran, J.S., *Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding.* *N Engl J Med* 1989;320:1110-3.
30. Mahdiana, R. 2011. *Paduan Kesehatan Jantung & Ginjal*. Citra Medical. Yogyakarta. hal. 19-30.