

**HUBUNGAN FAKTOR RESIKO KLINIS TERHADAP DRUG RELATED PROBLEMS PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DI RSUD “X” TAHUN 2016**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi**

**Oleh:**

**WAHYU DWI RAHANDINI SARI**

**K100 120 119**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2018**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**HUBUNGAN FAKTOR RESIKO KLINIS TERHADAP DRUG RELATED  
PROBLEMS PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DI RSUD "X" TAHUN 2016**

**PUBLIKASI ILMIAH**

oleh:

**WAHYU DWI RAHANDINI SARI**

**K 100 120 119**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



**Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt**

**NIK. 671**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN FAKTOR RESIKO KLINIS TERHADAP DRUG RELATED PROBLEMS PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DI RSUD "X" TAHUN 2016**

OLEH


WAHYU DWI RAHANDINI SARI

K 100120 119

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Pada hari Sabtu, 26 Mei 2018  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

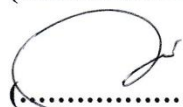
Dewan Penguji:

1. Hidayah Karuniawati, M.Sc., Apt

  
(.....)

Dewan Penguji

2. Zakky Choliso, Ph.D., Apt

  
(.....)



(Anggota I Dewan Penguji)

3. Ambar Yunita Nugraheni, M.Sc., Apt

  
(.....)

(Anggota II Dewan Penguji)

Dekan,

  
  
Azis Saifudin, Ph.D., Apt

NIK. 956

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

**Surakarta, 26 MEI 2018**



**WAHYU DWI RAHANDINI SARI**

**K 100 120 119**

# HUBUNGAN FAKTOR RESIKO KLINIS TERHADAP DRUG RELATED PROBLEMS PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DI RSUD “X” TAHUN 2016

## ABSTRAK

Sirosis hepatic merupakan suatu proses difusi yang dikarakteristikan dengan fibrosis dan perubahan dari struktur hepatic normal menjadi nodul abnormal secara struktural. Pasien sirosis beresiko mengalami *drug-related problems* (DRPs). Faktor resiko terjadinya *drug-related problems* (DRPs) meliputi faktor resiko klinis/farmakologis antara lain: polifarmasi, gangguan ginjal, diabetes mellitus, gangguan jantung, riwayat alergi terhadap obat dan penggunaan obat dengan terapeutik sempit. Adanya faktor resiko pada sirosis akan mempengaruhi efektivitas dari satu atau lebih obat, sehingga dapat terjadi *drug-related problems* (DRPs). Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental dengan rancangan penelitian secara analitik. Pengumpulan data dilakukan secara *retrospektif* berdasarkan data hasil catatan rekam medik pasien sirosis hepatic. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi (pasien dewasa umur  $\geq 26$  tahun dengan penyakit sirosis hepatic dengan atau tanpa komplikasi) sebanyak 91 pasien. Hasil dianalisis secara analitik berdasarkan jumlah faktor resiko klinis dengan jumlah DRPs. Uji korelasi dengan *spearman* didapatkan hasil nilai  $R= 0,17$ ,  $R^2=0,029$  (2,92%) dan  $P>0,05$  dengan kekuatan korelasinya sangat lemah maka dapat disimpulkan tidak ada hubungan antara jumlah faktor resiko klinis dan jumlah DRPs.

Kata kunci: sirosis hepatic, Faktor resiko klinis, *Drug related problems*

## ABSTRACT

Cirrhosis hepatic is a diffusion processed characterized by fibrosis and changed of normal hepatic structured becomed abnormal nodule structurally. Patients with cirrhosis have risk of drug-related problems (DRPs). The risk factor of drug-related problems (DRPs) is called clinical/pharmacological risk factor such as: polypharmacy, kidney disorder, diabetes mellitus, heart disorder, allergy history of drug and used of narrow therapeutic drugs. The existence of the risk factor on syrosis influences the effectiveness of one or more drugs, so that it can develop drug-related problems (DRPs). It was a non experimental researched with analytical framework. The data collected was conducted retrospectively based on the medicat record note of patients with syrosis hepatic. Patients fulfilled criteria inclusion (patient  $\geq 26$  years old with hepatic cirrhosis with or without complications were 91. The analysis result done analytically based on the clinical risk factor number with total DRPs. Correlation was tested by spearman test and the result  $R= 0,17$ ,  $R^2=0,029$  (2,92%) dan  $P>0,05$  with the strength correlation was weak it can be concluded that there is no correlation between the clinical risk factor number and the total DRPs.

Keyword: cirrhosis hepatic, clinical risk factor, Drug related problems

## 1. PENDAHULUAN

Sirosis hepatic merupakan suatu proses difusi yang dikarakteristikan dengan fibrosis dan perubahan dari struktur hepatic normal menjadi nodul abnormal secara struktural (Timm dan Stragand, 2005). Pasien sirosis beresiko mengalami *drug-related problems* (DRPs). Faktor resiko terjadinya *drug-related problems* (DRPs) disebut faktor resiko klinis/farmakologis antara lain: polifarmasi, gangguan ginjal, diabetes mellitus, gangguan jantung, riwayat alergi terhadap obat dan penggunaan obat dengan terapeutik sempit (Blix, 2004; Viktil, *et al.*, 2006).

Sirosis merupakan urutan ketujuh penyebab kematian di dunia. Penderita sirosis lebih banyak dijumpai pada laki-laki jika dibandingkan dengan wanita sekitar 1,6:1 dengan umur rata-rata terbanyak antara golongan umur 30-59 tahun, dengan puncaknya sekitar umur 40-49 tahun. Angka kejadian sirosis hepatic dari hasil penelitian di negara barat sebesar 2,4%, sedangkan di Amerika diperkirakan 360 per 100.000 penduduk dan menimbulkan kematian (Kusumobroto, 2007). Berdasarkan data WHO (2013) sirosis hepatic merupakan penyebab kematian ketujuh di dunia dengan prevalensi 1,8%. Prevalensi sirosis di Indonesia sebesar 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat atau rata-rata 47,4% dari seluruh penyakit hati yang dirawat. Berdasarkan studi di RSUD Sragen tahun 2009 jumlah penderita sirosis hepatic 62 orang, dimana 44 laki-laki dan 18 orang wanita. Penyebab sirosis di Indonesia yaitu virus hepatitis B sebesar 40-50% kasus dan virus hepatitis C sebesar 30-40% kasus, sedangkan 10-20% sisanya disebabkan hal lain yang bukan termasuk kelompok virus hepatitis B dan C (Nurdjannah, 2009).

Berdasarkan penelitian di RSAL Ramelan Surabaya didapati 85 orang dari total populasi 111 pasien sirosis mengalami DRPs. Jumlah DRPs yang terjadi pada penelitian sebanyak 333 kasus, dimana dialami oleh 80 pasien (94,12%). DRPs yang terjadi meliputi obat yang salah/tidak tepat sebanyak 148 kasus (44,44%) dan obat yang diindikasikan tapi tidak diresepkan ada 58 kasus (17,42 %). Dilihat dari sisi masing-masing jumlah pasien yang mengalami DRPs, jumlah DRPs yang dialami tiap pasien paling besar adalah 5 kasus (12,94%) dan 6 kasus (12,94%). Faktor resiko DRPs dengan persentase tertinggi yaitu polifarmasi sebesar 91,8% diikuti dengan faktor resiko Diabetes Mellitus sebesar 34,1% dan urutan ketiga faktor resiko alergi obat sebesar 7,1% (Lorensia, 2011).

*Drug Related Problems* (DRPs) atau masalah yang berkaitan dengan obat, banyak terjadi pada pasien usia lanjut. Beberapa masalah yang berkaitan dengan obat diantaranya dosis berlebih, obat yang tidak diperlukan dan dosis kurang (Sreelalitha et al., 2012). DRPs akan berdampak negatif pada kualitas pengobatan yang dijalani pasien misalnya kemungkinan ada efek samping obat, kemungkinan terjadi interaksi obat dan dampak psikososial (Embrey, 2012). Peran farmasis dalam mengatasi DRPs bisa dengan menjalankan program *Pharmaceutical care* (PC).

*Pharmaceutical care* (PC) yaitu suatu program yang berorientasi kepada pasien dimana apoteker bekerja sama dengan tenaga kesehatan lainnya dalam menyelenggarakan promosi kesehatan, pencegahan penyakit, menilai, memonitor, merencanakan dan memodifikasi pengobatan untuk menjamin regimen terapi yang aman dan efektif untuk pasien. Tujuan PC yaitu mengoptimalkan kualitas hidup pasien dan mencapai hasil klinik yang baik (Sreelalitha et al., 2012).

Evaluasi DRPs merupakan salah satu program PC yaitu apoteker melakukan *medical review* dan merencanakan pengobatan pada pasien sirosis hepatic terutama yang memiliki faktor resiko DRPs. Tujuannya untuk mengidentifikasi dan memonitoring pengobatan yang dijalani pasien untuk mencegah dan mengontrol morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh DRPs dengan cara mengidentifikasi dan mengoreksi penyebab potensial yang menyebabkan masalah dalam farmakoterapi (Bootman, 2007).

Berdasarkan masih tingginya prevalensi dan angka DRPs, terlebih pada pasien dengan faktor resiko klinis. Maka perlu dilakukan penelitian ini untuk melihat hubungan antara kejadian DRPs dengan jumlah faktor resiko klinis DRPs di RSUD “X”.

## **2. METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian ini yaitu penelitian non eksperimental dengan rancangan penelitian secara analitik. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan rekam medik pasien. Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa sirosis hepatic di RSUD ‘X’ tahun 2016. Definisi operasional pada penelitian ini yaitu pasien sirosis hepatic sesuai dengan diagnosa dokter, salah obat(pasien alergi, *drug of choice*, pasien kontraindikasi), salah dosis(underdose/overdose) dan interaksi obat potensial pada terapi sirosis hepatic(mayor, minor, moderate). Faktor resiko klinis pada penelitian ini yaitu hal-hal atau variabel yang terkait dengan peningkatan suatu resiko DRPs pada sirosis hepatic antara lain polifarmasi, diabetes mellitus, gagal ginjal, gagal jantung dan alergi obat.

Metode pengambilan sampel menggunakan *total sampling* yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: (1)Pasien dewasa ( $\geq 26$  tahun) dengan penyakit sirosis hepatic dengan atau tanpa komplikasi (2)Data lengkap minimal memuat karakteristik atau demografi pasien (identitas, usia, berat badan dan jenis kelamin), diagnosa, data informasi pengobatan pasien (nama obat, dosis obat, frekuensi obat, waktu penggunaan, rute pemberian) dan data laboratorium pendukung seperti kreatinin, kadar glukosa, albumin, prothombin time (jika ada).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis : Update 2012 AASLD Practice Guideline, Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis and Management 2016 AASLD Practice Guideline, Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 AASLD and EASL Practice Guideline,*

AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure Update 2011 serta Drug Information Handbook 25 tahun 2017 untuk menilai salah obat dan salah dosis. Interaksi obat potensial pada pasien sirosis hepatic dinilai berdasarkan database interaksi obat dari *www.medscape.com* pada menu *drug interaction checker* kemudian dicari jenis interaksi obat pada *Stokley's Drug Interaction Eight Edition 2008*, Pharmaceutical Press, London dan *Drug Interaction Facts 2014*.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Populasi pasien sirosis hepatic tahun 2016 sebanyak 111 pasien, sampel pasien sirosis hepatic rawat inap yang sesuai dengan kriteria inklusi diperoleh 91 sampel. Sebanyak 10 pasien yang tereksklusi dikarenakan data yang tidak lengkap dan umur yang tidak sesuai kriteria inklusi.

Karakteristik pasien yang akan dibahas yaitu berdasarkan umur, jenis kelamin, diagnosa utama dan diagnosa penyerta.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Pasien Sirosis Hepatic di RSUD dr. Moewardi Surakarta Tahun 2016

Kriteria	Jumlah	Persentase % ( N=91)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	75	82,41%
Perempuan	16	17,58%
<b>Umur</b>		
26-35(Dewasa awal)	2	2,19%
36-45(Dewasa akhir)	7	7,69%
46-55(Lansia awal)	36	39,56%
56-65(Lansia akhir)	33	36,26%
> 65(Manula)	12	13,18%
<b>Diagnosa Penyerta</b>		
Varises Esofagus	41	45,05%
Ascites	26	28,57%
Hematemesis melena	21	23,07%
Hepatic Ensefalopati	10	10,98%
<i>Chronic Kidney Disease</i>	8	8,79%
Hipertensi portal	7	7,69%
<i>Diabetes Mellitus</i>	6	6,59%
<i>Congestive Heart Failure</i>	5	5,49%
<i>Hepatocellular Carcinoma</i>	2	2,19%
Hipoalbuminuria	2	2,19%
Efusi pleura	2	2,19%
Hipokalemia	1	1,09%
Tumor hepar	1	1,09%

#### 3.1 Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Pasien sirosis hepatic di RSUD DR.Moewardi tahun 2016 berdasarkan jenis kelamin diketahui laki-laki 75 orang dan wanita 16 orang (tabel 1). Menurut Nurdjannah (2009) sirosis hepatic merupakan penyakit hati yang sering dijumpai dalam ruangan perawatan bagian dalam dan sering dijumpai pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 2-4:1. Laki-laki cenderung berperilaku beresiko untuk terkena hepatitis dan peminum alkohol.



### **3.2 Distribusi pasien berdasarkan umur**

Dari hasil penelitian di RSUD “X” tahun 2016 didapatkan hasil persentase umur pasien yang mengalami sirosis hepatic terjadi paling banyak pada rentang umur 46-55 tahun (tabel 1). Berdasarkan hasil penelitian di RSUP H.Adam Malik Medan tahun 2012 terdapat 102 pasien sirosis hepatic dengan proporsi umur pasien tertinggi pada kelompok umur 48-55 tahun sebesar 22,5% (Sibuea, 2014).

### **3.3 Distribusi pasien berdasarkan diagnosa utama dan diagnosa penyerta**

Berdasarkan hasil penelitian diketahui ada beberapa diagnosa penyerta pada sirosis hepatic. Diagnosa penyerta dapat berupa komplikasi dari sirosis hepatic atau penyakit lain yang diderita oleh pasien sirosis hepatic. Komplikasi pada sirosis terjadi secara bertahap dari komplikasi hipertensi portal sampai terakhir hepatic ensefalopati. Pada penelitian ini pasien dengan diagnosa hipertensi portal sebanyak 7 pasien (7,69%) (tabel 1). Hipertensi portal merupakan peningkatan tekanan vena porta diatas 5-10 mmHg dan apabila lebih dari 12 mmHg terjadi komplikasi seperti varises dan ascites. Hipertensi portal yang kronis menimbulkan gejala-gejala klinis, salah satunya pembentukan pembuluh darah kolateral, menghubungkan darah dari sirkulasi portal ke sirkulasi sistemik tanpa melalui liver (El-Tawil., 2012).

Varises esofagus merupakan pembesaran abnormal vena yang terletak pada esofagus. Esofagus merupakan saluran yang menghubungkan kerongkongan dengan lambung. Varises terjadi ketika katup vena melemah atau rusak dan dinding vena menjadi renggang kemudian aliran darah menuju hati terhalang oleh penggumpalan atau jaringan parut pada hati. Pembuluh darah yang kecil pecah dan mengakibatkan perdarahan. Diagnosa varises esofagus dapat dideteksi dengan pemeriksaan endoskopi, *Computed Tomography scan* dan rontgen. Pengobatan varises esofagus untuk mencegah perdarahan dan menurunkan tekanan darah pada vena portal dengan beta blocker (Vidyani, 2007).

Ascites merupakan komplikasi dari sirosis hepatic kronik yang ditandai dengan akumulasi cairan yang ada didalam rongga perut. Pada penelitian ini diketahui persentase pasien yang mengalami ascites sebesar 28,57%. Pada pasien sirosis hepatic dengan ada komplikasi lain biasanya disertai dengan komplikasi ascites. Pemicu terjadinya ascites dikarenakan konsentrasi albumin menurun. Pasien yang mengalami hipoalbumin perlu diberikan terapi albumin ( Tarigan, 2009).

Hepatic ensefalopati merupakan komplikasi serius dari penyakit hati kronis yang dapat didefinisikan sebagai perubahan status mental dan fungsi kognitif yang terjadi pada kondisi gagal hati. Pada penelitian ini diketahui pasien yang mengalami hepatic ensefalopati sebesar 10,98%.

Perubahan status mental ditandai dengan perubahan pola bangun tidur dan lupa (tahap 1), kebingungan, perilaku aneh, dan disorientasi (tahap 2). Pada pemeriksaan fisik, tahap awal menunjukkan hanya tremor distal, namun ada ciri khusus dari hepatic ensefalopati yaitu adanya asterixis (kedutan/tremor) (Munoz., 2008).

### 3.4 Distribusi penggunaan obat pasien sirosis hepatic

Karakteristik obat pasien sirosis hepatic di RSUD "X" tahun 2016 yang dibahas berdasarkan kelas terapi sebagai berikut:

Tabel 2. Karakteristik Peresepan Obat Pasien Sirosis hepatic RSUD "X" Tahun 2016

Golongan Obat	Nama obat	Jumlah	Persentase (N=91)	
Diuretik	Spironolakton+furosemide	48	52,74%	
	Spironolakton	31	34,06%	
	Furosemide	6	6,59%	
Beta bloker	Propranolol	74	81,31%	
	Nadolol	2	2,19%	
	Bisoprolol	2	2,19%	
Antitukak	Omeprazole	41	45,05%	
	Ranitidine	10	10,98%	
	Lansoprazole	7	7,69%	
Hormon	Somatostatin	4	4,39%	
Antibiotik	Ceftriaxone	27	29,67%	
	Ciprofloxacin	7	7,69%	
	Metronidazole	3	3,39%	
	Levofloxacin	2	2,19%	
Antidiabetes	Metformin	6	6,59%	
	Glimepiride	4	4,39%	
	Novorapid	2	2,19%	
	Glibenklamid	1	1,09%	
Antihipertensi	ARB	Valsartan	2	2,19%
	CCB	Amlodipine	2	2,19%
	ACEI	Captopril	1	1,09%
	Asam amino	EAS	2	2,19%
		Nephrosteril + pro renal	1	1,09%
		Pro renal	1	1,09%
	Antiplatelet	Aspirin/aspilet	5	5,49%
	Dislipidemia	Simvastatin	4	4,39%
	Hipokalemia	KSR	9	9,89%
	Laksatif	Laktulosa	40	
Hipoalbumin	Albumin	5	5,49%	
	Vipalbumin	2	2,19%	
Vitamin, suplemen, dan mineral	Vitamin K	30	32,96%	
	Curcuma	23	25,27%	
	Biocurliv	9	9,89%	
	CaCo <sub>3</sub>	8	8,79%	
	Clinimix	3	3,29%	
	Ca Gluconas	3	3,29%	
	Asam folat	3	3,29%	

Terapi yang diberikan pada pasien didasarkan pada tingkat keparahan penyakit, komplikasi yang muncul serta penyakit penyerta pada pasien. Pada komplikasi hipertensi portal penggunaan propranolol menempati nilai lebih banyak digunakan dibandingkan penggunaan nadolol (Tabel 2). Penggunaan propranolol 20mg dua kali sehari dapat ditingkatkan sampai 80mg dua kali sehari direkomendasikan untuk profilaksis primer perdarahan varises esofagus (Garcia-Tsao *et al.*, 2017). Salah satu manifestasi hipertensi portal yaitu varises gastroesofagus dengan resiko perdarahan 30-50% dengan mortalitas kejadian pertama perdarahan varises sebesar 50%. Tingginya mortalitas tersebut maka diperlukan profilaksis primer antara lain sebagai berikut terapi farmakologi, terapi endoskopi, dan pembedahan. Golongan beta bloker nonselektif merupakan salah satu terapi farmakologi untuk profilaksis primer yang direkomendasikan oleh Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI) dan Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI). Penelitian PPHI telah membuktikan efektivitas bahwa penggunaan beta bloker sebagai profilaksis primer dibandingkan terapi lainnya. Beta bloker relatif murah, mudah pemberiannya dan dapat berperan sebagai pencegahan perdarahan akibat gastropati hipertensi portal. Beta bloker bekerja menghambat pengikatan katekolamin (norepinefrin dan epinefrin) pada reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$ . Penghambatan  $\beta_1$  menurunkan curah jantung dan  $\beta_2$  menyebabkan vasokonstriksi akibat tonus reseptor. Kedua efek ini menurunkan aliran darah ke sistem porta sehingga dapat menurunkan tekanan vena porta dan dapat mencegah ruptur varises esofagus (PPHI, 2007).

Penggunaan somatostatin dan octreotid untuk penatalaksanaan varises esofagus sangat direkomendasikan. Pemberian dosis somatostatin 250 $\mu$ g iv bolus sesuai dengan standar yang digunakan. Somatostatin merupakan polipeptida yang menghalangi aktivitas pankreas tertentu dan hormon gastrousus (Garcia-tsao, 2017). Pada pasien varises esofagus beresiko mengalami perdarahan karena *rupture* esofagus dan mengalami hematemesis (muntah darah) dan melena (BAB hitam) (Wiranata, 2017).

Kombinasi Spironolakton+furosemide pada penanganan ascites lebih banyak digunakan yaitu sebesar 34 pasien dibandingkan dengan penggunaan diuretik tunggal spironolakton sebanyak 32 pasien dan furosemide tunggal sebanyak 6 pasien (Tabel 2). Diuretik meningkatkan ekskresi air dan garam. Regimen diuretik yang direkomendasikan dalam tatalaksana ascites yaitu kombinasi furosemide dan spironolakton dengan dosis tunggal harian 40mg furosemide dan 100mg spironolakton. Penggunaan diuretik spironolakton diperbolehkan dengan catatan keadaan pasien dengan cairan ascites minimal kemudian penggunaan furosemide tunggal kurang menguntungkan dibanding spironolakton tunggal. Kombinasi spironolakton dengan furosemide lebih banyak digunakan dalam kasus sirosis dengan ascites (Runyon., 2012).

Laktulosa merupakan terapi utama dalam pengobatan dan pencegahan timbulnya Hepatik ensefalopati. Selain terapi dengan laktulosa ada terapi antibiotik yang dapat menurunkan produksi ammonia dengan menekan pertumbuhan bakteri penghasil ammonia. Selain itu, antibiotik juga memiliki efek anti inflamasi dan *down regulation* aktivitas *glutaminase*. Antibiotik yang digunakan biasanya yaitu *neomycin*, *metronidazole*, dan juga *ceftriaxone* (Kencana., 2015). Pada penelitian ini beberapa pasien menggunakan terapi metronidazole dan laktulosa untuk terapi hepatic ensefalopati (tabel 2). Sirosis hepatic dapat berkomplikasi menjadi hepatic ensefalopati. Amoniak diproduksi oleh berbagai organ. Amoniak merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim *urase*, enzim urase akan memecah urea menjadi amoniak dan karbondioksida. Secara fisiologis amoniak akan dimetabolisme menjadi urea dan glutamin di hati. Hepatik ensefalopati ditandai dengan perubahan status mental, kebingungan, perilaku aneh dan disorientasi. Tujuan pengobatan hepatic ensefalopati yaitu mengidentifikasi dan mengobati faktor presipitasi hepatic ensefalopati. Faktor-faktor presipitasi yang sering terjadi pada hepatic ensefalopati yaitu infeksi, perdarahan saluran cerna atas, penggunaan diuretik berlebih, gangguan elektrolit dan konstipasi (Vilstrup *et al.*, 2014).

### 3.5 Faktor resiko klinis

Karakteristik faktor resiko klinis pada pasien sirosis hepatic di RSUD “X” tahun 2016 berdasarkan kriteria faktor resiko klinis yang telah ditentukan.

Tabel 3. Presentase Faktor Resiko Klinis Pasien Sirosis Hepatik di RSUD “X” Tahun 2016

No	Faktor resiko DRPs	No. kasus	Jumlah	Persen(%) N=91
1	Tidak ada faktor resiko	1, 2, 3, 4, 5, 6 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 83, 84, 85, 86, 88.	69	75,82%
2	CKD/ gagal ginjal kronik	24, 25, 29, 60, 80, 81, 90, 91	8	8,79%
3	Diabetes mellitus	19, 26, 30, 49, 67, 87	6	6,59%
4	CHF/gagal jantung	9, 30, 68, 79, 89	5	5,49%
5	Alergi obat	76, 82	2	2,19%

6	Polifarmasi	-	0	0
Total			91	100%

Faktor resiko klinis merupakan faktor yang berpengaruh terhadap munculnya dan meningkatnya suatu kejadian DRPs. Pada tabel 3 menunjukkan bahwa persentase pasien yang tidak memiliki faktor resiko sebesar 75,82% dan pasien dengan faktor resiko paling tinggi yaitu pada faktor resiko CKD (*Chronic Kidney Disease*) sebesar 8,79%.

Faktor resiko CKD pada pasien sirosis hepatic dapat disebabkan adanya sindrom hepatorenal. Keadaan ini terjadi pada penderita sirosis hepatic stadium lanjut, ditandai dengan kerusakan fungsi ginjal dan abnormalitas sirkulasi arteri yang dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan penurunan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) (Hani *et al*, 2006). Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan dengan *system renin-angiotensin-aldosterone system*/RAAS, saraf simpatis (SNS) dan fungsi prostaglandin pada ginjal. Aktivitas RAAS dan SNS meningkat pada pasien sirosis dan ascites (Pratama, 2015).

Diabetes mellitus dapat menyebabkan penyakit sirosis hati diawali dengan keadaan metabolik yang disebut NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*). Kondisi ini dapat diikuti dengan obesitas, dislipidemia dan hipertensi. Selain sebagai penyebab DM juga dapat menjadi komplikasi sirosis hepatic. Keadaan resistensi insulin akan meningkatkan kegagalan respon terhadap pengobatan sirosis dan meningkatkan resiko fibrosis (Moscatiello *et al.*, 2007).

Gagal jantung ditandai dengan ketidakmampuan perfusi sistemik untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh dan biasanya disebabkan oleh disfungsi pompa jantung. *Congestive hepatopathy* merupakan kelainan hati yang sering dijumpai pada penderita gagal jantung. Kelainan ini ditandai dengan adanya gejala klinis gagal jantung, tes fungsi hati abnormal. Bila kondisi ini berlangsung lama akan mengakibatkan timbulnya jaringan fibrosis pada hati yang sering disebut *cardiac cirrhosis* (Allen, 2009).

### 3.6 Karakteristik jenis DRPs

#### a. Salah obat

Distribusi Pasien sirosis hepatic di RSUD “X” tahun 2016 berdasarkan jenis DRPs salah obat sebagai berikut:

Tabel 4. Persentase pasien salah obat di RSUD "X" tahun 2016

Nama obat	No.kasus	Standar	T O	TTO	Jumlah	%
Somastotatin 250µg	13, 20, 48,90	Varises esofagus: Somastotatin 250µg iv bolus (AASLD, 2017).	√		4	4,39
Spirolakton 100mg 1x1+ Furosemide 40mg 1x1	2,3,6,10,11,12,13,1 4,17,21,22,23,24,2 5,29,36,37,39,42,4 3,45,46,47,48,50,5 1,52,53,54,57,58,5 9,60,61,62,66,68,7 0,71,77,78,79,80,8 1,85,86,90,91	Ascites: Dual terapi diuretik(spirolakto n+furosemide dalam dosis 1xsehari) (AASLD, 2012)	√		48	52,74
Spirolakton	1,5,8,9,15,16,18,20 ,27,28,31,32,34,35, 38,40,41,44,55,56, 63,64,65,69,74,75, 76,82,83,84,88		√		31	34,06
Furosemide	19,26,30,49,67,87		√		6	6,59
Laktulosa 15ml/8jam	4,5,7,8,9,10,13,17, 18,27,32,34,38,40, 41,42,44,48,50,55, 56,58,59,63,64,65, 66,69,72,73,74,75, 76,77,78,79,82,83, 88,90	Hepatik ensefalopati 1.Laktulosa 45ml setiap hari 2.neomycin 3. Metronidazole 500mg tiap 8 jam (AASLD, 2014).	√		40	43,95
Metronidazole 500mg/8 jam	4,7,73		√		3	3,29
Propranolol 10mg 2x1	2,3,6,8,9,10,11,13, 14,15,16,17,18,19, 20,21,22, 25,26,28,29,30,31, 32,33,34,35, 36,37,38,40,42, 43,45,46,47,48,49, 51,52,53,54,55,56, 57,58,59,60,61,62, 63,64,65,66,67,70, 71,74,75,76,80,82, 83,84,85,86,87,88, 90	Hipertensi portal&profilaksis rebleeding Propranolol 20mg 2x1 Nadolol 20mg 1x1( dosis maksimal propranolol 320mg ≠ ascites dan 160mg dengan ascites) dan nadolol 160mg ≠ ascites.	√		76	83,51

Vitamin K 5mg sc	7,8,12,14,17,20,27,32,38,39,40,41,42,44,54,55,56,57,58,59,63,65,66,74,75,76,82,83,88	Koagulapati: Vitamin K 5-10 mg subcutan (AASLD, 2011).	√	29	31,86
Albumin 100cc	19,26,30,49,87	Hipoalbumin: Albumin	√	5	5,49
Vipalbumin	24,91		√	2	2,19
Ciprofloxacin 200mg/12jam 15-20 juni 2016	82(alergi ciprofloxacin) -	Ciprofloxacin 500mg/8jam	√	1	1,09

Penggunaan satu obat atau beberapa obat tergantung dengan keadaan pasien itu sendiri. Jika pasien mengalami DRPs salah obat, kasus yang terjadi yaitu obat tidak efektif, alergi obat, adanya resiko kontraindikasi, resisten terhadap obat yang diberikan, kombinasi obat yang tidak perlu (Cipolle *et al*, 2012).

Berdasarkan jenis DRPs alergi obat pasien nomor kasus 82 juga mempunyai alergi terhadap antibiotik ciprofloxacin dan dihentikan pada hari kedua terapi. Dampak dari salah obat bagi pasien berbeda antar pasien satu dengan pasien lainnya. Dampak klinis yang ringan seperti muncul kemerahan dikulit atau gatal-gatal sampai dampak berat berupa sindrom (Baratawidjaja, 2009). Pasien dikatakan tepat obat jika dalam tatalaksana terapi digunakan *drug of choice*, aman bagi pasien, efektif (Depkes RI., 2011). Dalam tabel 4 diketahui 48 kasus termasuk dalam kategori tepat obat dan 38 kasus tidak tepat obat dalam kategori terapi ascites. Kasus salah obat kedua yaitu terapi ascites, terapi ascites yang diterima 48 pasien (52,74) yaitu terapi diuretik kombinasi spironolakton+furosemide, 31 pasien (34,06) menerima spironolakton tunggal 100mg 1x1 dan 6 pasien (6,59) menerima furosemide 40 mg 1x1. Terapi diuretik tunggal tersebut tidak sesuai dengan guideline AASLD tahun 2012 yang diacu.

#### b. Salah dosis

Distribusi pasien sirosis hepatic di RSUD “X” tahun 2016 berdasarkan jenis DRPs salah dosis.

Tabel 5. Persentase pasien sirosis hepatic salah dosis Di RSUD Dr. Moewardi tahun 2016

Nama obat	No.kasus	Standar	TD	TTD	Jumlah	%
Somastotatin 250µg	13, 20, 48,90	Varises esofagus: Somastotatin 250µg iv bolus (AASLD, 2017).	√		4	4,39
Spironolakton 100mg 1x1+	2,3,6,10,11,12,13,14,17,21,22,23,24,25,2	Ascites: Dual terapi	√		48	52,74

Furosemide 40mg 1x1 po	9,36,37,39,42,43,45, 46,47,48,50,51,52,5 3,54,57,58,59,60,61, 62,66,68,70,71,77,7 8,79,80,81,85,86,90, 91	diuretik(spironola kton+furosemide dalam dosis 100mg&40mg1xs ehari) per oral (AASLD, 2012)			
Spironolakton 100mg 1x1 po	1,5,8,9,15,16,18,20, 27,28,31,32,34,35,3 8,40,41,44,55,56,63, 64,65,69,74,75,76,8 2,83,84,88		√	31	34,06
Furosemide 40 mg 1x1 po	19,26,30,49,67,87		√	6	6,59
Laktulosa 15ml/8jam po	4,5,7,8,9,10,13,17,1 8,27,32,34,38,40,41, 42,44,48,50,55,56,5 8,59,63,64,65,66,69, 72,73,74,75,76,77,7 8,79,82,83,88,90	Hepatik ensefalopati 1.Laktulosa 45ml setiap hari Per oral 2.neomycin 3. Metronidazole 500mg tiap 8 jam selama 8 hari (AASLD, 2014).	√	40	43,95
Metronidazole 500mg/8 jam	4,7,73		√	3	3,29
Propranolol 10mg 2x1	2,3,6,8,9,10,11,13,1 4,15,16,17,18,19,20, 21,22, 25,26,28,29,30,31,3 2,33,34,35, 36,37,38,40,42, 43,45,46,47,48,49,5 1,52,53,54,55,56,57, 58,59,60,61,62,63,6 4,65,66,67,70,71,74, 75,76,80,82,83,84,8 5,86,87,88,90	Hipertensi portal&profilaksis rebleedin Propranolol 20mg 2x1 Nadolol 20mg 1x1( dosis maksimal propranolol 320mg ≠ ascites dan 160mg dgn ascites) dan nadolol 160mg ≠ ascites,	√	76	83,51
Ceftriaxone 2gr/hr iv	4,5,7,9,15,17,18,20, 21,22,23,34,36,45,4 7,50,51,58,59,61,62, 63,64,66,68,69,72,7 3,79,89	SBP: -Ceftriaxone 1g/hr i.v selama 7 hari Oral. -nofloxacin /ofloxacin 400mg/hr selama 8 hari. -cefotaxime +albumin iv (AASLD, 2012)	√	27	29,67



Vitamin K 5mg sc	7,8,12,14,17,20,27,32,38,39,40,41,42,44,54,55,56,57,58,59,63,65,66,74,75,76,82,83,88	Koagulapati: Vitamin K 5-10 mg subcutan (AASLD, 2011).	√	29	31,86
Albumin 100cc iv	19,26,30,49,87	Hipoalbumin: Albumin	√	5	5,49
Vipalbumin po	24,91		√	2	2,19
Ciprofloxacin 200mg/12jam 15-20 juni 2016	82(alergi ciprofloxacin) -	Ciprofloxacin 500mg/8jam	√	1	1,09

Kriteria dosis rendah dalam penelitian ini yaitu pemakaian dosis dibawah dosis yang tertera pada standar yang digunakan. Pada penelitian ini didapati sebagian besar pasien sirosis hepatic yang memperoleh propranolol dikatakan underdose karena frekuensi yang diberikan hanya 10 mg 2xsehari sedangkan mengacu standar yang digunakan dosis propranolol 20 mg 2x1 ditingkatkan sampai 320mg tanpa ascites dan 160mg dengan ascites (Runyon, 2012). Pasien yang mengalami overdose terjadi pada pasien yang menerima antibiotik ceftriaxone. Dosis ceftriaxone yang diberikan sebesar 2 g sedangkan di guideline AASLD tahun 2012 dosis ceftriaxone 1 gr. Dampak dari overdose ini pasien bisa mengalami resistensi. Resistensi yaitu tidak terhambatnya pertumbuhan bakteri dengan pemberian antibiotik secara sistemik dengan dosis normal yang seharusnya atau kadar hambat minimalnya (Tripathi, 2003)

Dampak dari tidak tepat dosis ada dua. Dosis berlebih khususnya untuk obat dengan rentang terapeutik sempit yaitu resiko timbulnya efek samping dan sebaliknya dosis kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan (Depkes, 2011).

### c. Interaksi obat

#### 1. Potensi Interaksi Obat

Distribusi pasien sirosis hepatic berdasarkan potensi interaksi obat di RSUD "X" tahun 2016.

Tabel 6. Persentase potensi interaksi obat pada pasien sirosis hepatic di RSUD "X" tahun 2016

No	Interaksi	Jumlah	% N=91
1	Tidak berpotensi interaksi obat	1	1,0

2	Berpotensi interaksi obat		
	a. 1 macam interaksi	57	62,6
	b. >1 macam interaksi	33	36,2
	Total	91	100

Distribusi potensi interaksi obat pada pasien sirosis hepatic pada tabel 6 diketahui 57 pasien berpotensi mengalami 1 macam interaksi obat kemudian 33 pasien berpotensi mengalami interaksi obat > 1 macam interaksi obat. Interaksi obat secara klinis penting jika berakibat peningkatan toksisitas dan pengurangan efektivitas obat jadi perlu diperhatikan keamanan obat tersebut (Mariam, 2016). Interaksi obat merupakan salah satu masalah yang serius karena dapat mempengaruhi keberhasilan terapi dan berpotensi menyebabkan kegagalan terapi. Meningkatnya kejadian interaksi obat dengan efek yang serius dikarenakan sering muncul penggunaan obat-obat banyak atau polifarmasi atau *multiple drug therapy* (Manik, 2014).

## 2. Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan

Distribusi interaksi obat pada pasien sirosis hepatic berdasarkan tingkat keparahan di RSUD "X" tahun 2016.

Tabel 7. Persentase interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan pada pasien sirosis hepatic di RSUD "X" tahun 2016

Tingkat keparahan	Obat A	Obat B	Jumlah	% N=128
Moderate	Furosemide	Ceftriaxone	9	7,03
		Metformin	5	3,90
		Aspirin	2	1,56
Minor	Spirolakton	Ca Gluconas	4	3,12
	Spirolakton	Propranolol	50	39,06
		Furosemide	49	38,28
	CaCo3	Laktulosa	5	3,90
	Propranolol	Insulin aspart	1	0,78
	Nadolol	Valsartan	1	0,78
	Furosemide	Sukralfat	2	1,56
Total			128	100

Distribusi pasien dengan interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan diketahui pada tabel 7 didapati hasil paling banyak pada tingkat minor. Pada kasus obat spironolakton dengan propranolol dan spironolakton furosemide pada 49 pasien. Interaksi obat merupakan dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu bersamaan dapat memberikan efek masing-masing atau saling berinteraksi. Interaksi tersebut bisa bersifat potensial atau antagonis satu obat oleh obat lainnya, atau kadang dapat memberikan efek yang lain. Tingkat keparahan suatu interaksi obat terbagi menjadi minor (dapat diatasi dengan baik), moderat (efek sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ), mayor

(efek fatal, dapat menyebabkan kematian). Dapat diatasi dengan baik artinya dapat dimodifikasi dalam waktu minunya atau dalam bentuk sediaannya ( Tatro, 2014).

Beberapa interaksi obat tidak berbahaya tetapi banyak juga interaksi yang potensial berbahaya hanya terjadi pada sebagian pasien. Derajat keparahan suatu interaksi obat bervariasi dari satu pasien ke pasien lain. Penatalaksanaan pada tingkat moderat diperlukan adanya monitoring dan pembatasan pemberian obat dalam jangka panjang. Tingkat minor dalam penatalaksanaanya diperlukan monitoring kadar obat dalam darah dan jeda pemberian obat yang dapat mengalami interaksi jika diberikan bersamaan (Tatro, 2014).

### 3. Interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakologi

Distribusi interaksi obat pada pasien sirosis hepatic berdasarkan mekanisme farmakologi di RSUD “X” tahun 2016.

Tabel 8. Persentase interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakologi pada pasien sirosis hepatic di RSUD “X” tahun 2016

Mekanisme	Obat A	Obat B	Jumlah	% N=128
<b>Farmakodinamik</b>	Spironolakton	Propranolol	50	39,06
		Furosemide	49	38,28
	Furosemide	Ceftriaxone	9	7,03
		Aspirin	2	1,56
	CaCo3	Laktulosa	5	3,90
	Propranolol	Insulin aspart	1	0,78
	Nadolol	Valsartan	1	0,78
<b>Farmakokinetik</b>				
Absorpsi	-			
Distribusi	-			
Metabolisme	Furosemide	Metformin	5	3,90
	Spironolakton	Ca Gluconas	4	3,12
	Furosemide	Sukralfat	2	1,56
Ekskresi	-			
<b>Total</b>			128	100

Berdasarkan tabel 8 diketahui bahwa pasien dengan interaksi obat pada fase farmakodinamik lebih banyak dibandingkan pada fase farmakokinetik. Fase farmakodinamik sebanyak 117 kasus dan fase farmakokinetik sebanyak 11 kasus. Fase farmakodinamik merupakan interaksi dari suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksinya. Interaksi ini merupakan sebagian besar dari interaksi obat yang penting dalam klinik (Setiawati, 2007). Fase farmakokinetik merupakan interaksi obat yang salah satu obatnya mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi akibatnya terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat (Tatro, 2014).

Penggunaan spironolakton dengan propranolol secara bersamaan akan menyebabkan terjadinya interaksi obat. Spironolakton dengan propranolol akan menurunkan serum potassium

maka dari itu pengatasannya dengan memonitoring kadar potassium pada pasien yang mendapatkan spironolakton dengan propranolol ( Tatro, 2014). Spironolakton dengan furosemide juga memiliki interaksi obat yang mempengaruhi serum potassium jadi perlunya monitoring kadar potassium pada pasien yang menerima obat spironolakton+furosemide ( Tatro, 2014).

Interaksi obat secara farmakokinetik pada fase metabolisme pada penelitian ini terjadi pada pemberian obat diuretik furosemide dengan metformin. Dampaknya naiknya level metformin dalam tubuh menimbulkan hipoglikemi. Pengatasannya dengan memonitor kadar gula dalam darah atau hipoglikemi. Spironolakton dengan Ca Gluconas juga mengalami interaksi obat pada fase metabolisme dengan menurunkan Ca Gluconas. Pengatasannya dengan pantau nilai klirens. Furosemide dengan sukralfat ada interaksi obat farmakokinetik dengan dampak mengurangi efek furosemide pengatasannya dengan jeda minum sekitar 2 jam.

d. Hubungan jumlah faktor resiko klinis dengan jumlah DRPs

Tabel 9. Hubungan Jumlah Faktor Resiko Klinis dengan Jumlah DRPs pada pasien Sirosis Hepatik di RSUD Dr.Moewardi Surakarta tahun 2016

No.Kasus	Faktor resiko	Jumlah DRPs
19,26,30,49,67,87	1(DM)	2(salah dosis, interaksi obat)
24,25,29,60,80,81,90,91	1(CKD)	2(salah dosis, interaksi obat)
9,30,68,79,89	1(CHF)	2(salah dosis, interaksi obat)
76,82	1(Alergi obat)	3(salah obat, salah dosis, interaksi obat)
1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17,18,20,21,22,23,27,28,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,51,52,53,54,55,56,57,58,59,61,62,63,64,65,66,69,70,71,72,73,74,75,77,78,82,83,84,85,86,	Tidak ada	2(salah dosis, interaksi obat)

Berdasarkan tabel 9 diketahui pasien yang memiliki faktor resiko lebih banyak mengalami kejadian DRPs. Pasien dengan adanya faktor resiko alergi mengalami 3 DRPs (salah obat, salah dosis dan interaksi obat). Pada pasien CKD mengalami 2 DRPs yaitu salah dosis dan interaksi obat. Fungsi ginjal yang mengalami penurunan perlu dilakukan monitoring dalam pemberian obat dan dosis obat untuk menghindari kejadian DRPs lebih banyak dan mengakibatkan kerugian bagi pasien.

Hubungan jumlah faktor resiko klinis terhadap jumlah DRPs diuji normalitas dengan *Kolmogorov-smirnov test* didapatkan hasil terdistribusi tidak normal dan diuji korelasinya dengan *spearman*. Nilai R=0,171 kekuatan hubungannya sangat lemah dan arah korelasinya positif yang

berarti meningkatnya faktor resiko klinis maka kejadian DRPs juga akan meningkat. Kekuatan korelasi faktor resiko klinis terhadap kejadian DRPs sebesar 2,92%. Dapat disimpulkan tidak ada hubungan antara jumlah faktor resiko klinis terhadap jumlah DRPs.

	Jumlah DRPs
Jumlah Faktor Resiko	R= 0,171 R <sup>2</sup> =0,029 P>0,05

Keterangan: jumlah subyek total 91

Data dianalisis menggunakan uji korelasi spearman

#### **4. PENUTUP**

##### **4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap 91 pasien sirosis hepatic di RSUD “X” tahun 2016 dapat disimpulkan tidak ada hubungan antara jumlah faktor resiko klinis terhadap jumlah DRPs pada pasien sirosis hepatic.

##### **4.2 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian di RSUD “X” tahun 2016, penulis menyarankan perlu dilakukan penelitian secara *prospektif* untuk mengetahui secara langsung dampak dari adanya faktor resiko klinis terhadap DRPs pada pasien agar didapatkan hasil yang lebih akurat.

##### **4.3 Keterbatasan penelitian**

Tidak dapat melihat keadaan ascites pada pasien secara lengkap dan tidak disebutkan dalam hasil laboratorium jumlah cairan ascites pada setiap pasien.

#### **PERSANTUNAN**

Naskah publikasi ini, peneliti persembahkan kepada kedua orang tua peneliti tercinta yang selalu mendoakan, memberi dukungan baik moril dan materiil. Saudara dan teman-teman penulis tanpa terkecuali yang selalu memberikan motivasi dan doa.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA., Liverfunction abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure., *European Journal of Heart Failure* 11:170-177.

Baratawidjaja, KG., Rengganis, Iris. *Alergi Dasar Edisi ke-10*. Jakarta: FKUI; 2009, hal.459-920.

- Blix, H., Vitkil, K., Asmund, R., Tron, M., Bodil, H., Pii, P., Vraalsen T.F., and Walset, E.K., 2004, Majority of Hospitalised Patients Have Drug-Related Problems: Result from A Prospective Study in General Hospitals, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 9.
- Bootman, L., 2007, Drug Related Morbidity and Mortality Impact of Pharmaceutical Care, *World Health Organization: Essential Medicines and Policy Department (EDM): International Conferences on Improving Use of Medicines (ICIUM)*.
- Cipolle, R.J., Strand, L., & Morley, P., 2012, *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Third Edition*, McGraw-Hill, New York.
- Embrey, 2012, *Toward Sustainable Access to Medicine* in Quick, J. D., *Managing Access to Medicine and Health Technologies*. MDS 3, Arlington, VA.
- Garcia-tsaio G., Abraldes J.G., Berzigotti A. and Bosch J., 2017, Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management, Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases A. Purpose and Scope, 65 (1), 310–335.
- Hani M.W., Martin L. 2006, Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1:1066-79.
- Kencana, Y. Probiotik sebagai terapi profilaksis pada ensefalopati hepatikum. 2015, Jakarta: *Skripsi Universitas Indonesia*.
- Kusumobroto H.O. 2007, Sirosis Hati. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 1. Jakarta: Jayabadi.
- Lorensia, A. 2011, Hubungan Jumlah Drug-Related Problems dengan Jumlah Faktor Risiko Klinis pada Pasien Sirosis Hepatik, *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(3).223-238.
- Manik, U., Harahap, U., Tjipta, G. 2014, A Retrospective Study on Drug Interaction For Pediatric InPatients at Central Public Hospital Haji Adam Malik, Medan For The Period of January-June 2012. *International Journal of Basic Clinical Pharmacology* 3, 512.
- Mariam, S. 2016, Evaluasi Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung. *Skripsi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi dan Industri*, Bogor
- Moscatiello, S., Manini. R. & Marchesini. G., 2007, Diabetes and liver disease: An ominous association. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 17, pp. 63-70.
- Munoz SJ. 2008, *Hepatic Encephalopathy*. *Medical Clinics of North America*. 92(4):795-812.
- Nurdjanah, S., 2009, Sirosis Hati dalam A.W. Sudoyo, b.Setyohadi, I. Alwi, M. Sumadibrata, S.Setiati(editor), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke- 5. Jakarta. FKUI.
- Pratama, H. 2015, *Continuing Medical Education*, 42 (1), 30–34.
- Setiawati, A., dan Nafrialdi, 2008, Obat Gagal Jantung, dalam Gunawan, G. S., Setiabudy, R., Nafrialdi., dan Elysbeth, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi V, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sibuea NA. 2014, Karakteristik penderita sirosis hati rawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Tahun 2012. *Karya tulis ilmiah* Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

- Sreelalitha N.E.V., Narayana G., Padmanabha Y., Reddy R.M. 2012, Review of Pharmaceutical Care Services Provided by The Pharmacist. 3(4):78-79.
- Runyon B.A., 2012, Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis : Update 2012.
- Tarigan P. 2009, Sirosis Hati. Dalam : *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. edisi ketiga. Gaya Baru. Jakarta.
- Timm, E.G, and Stragand, J.J, 2005, Portal Hypertension and Cirrhosis, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6 ed, McGrawHill, United States, 693-709.
- Tripathi, K. D. 2003, Antimicrobial drugs : general consideration. *Essential of medical pharmacology*. Fifth edition. Jaypee brothers medical publishers.
- Vidyani A, & Denny V. 2011, Faktor risiko terkait perdarahan varises esofagus berulang pada penderita sirosis hati. *Jurnal Penyakit Dalam* 12(3): 56-62
- Viktil, K., Blix, H., Moger, T., and Reikvam, A., 2006, Polypharmacy as Commonly Defined is an Indicator of Limited Value in the Assessment of Drug-Related Problems, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63, 187-195.