

# **SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA  
PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS  
MELENA DAN ATAU *SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS*  
(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**



**AYUNING DIMAS PUTRI**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK  
SURABAYA**

**2016**

# **SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA  
PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS  
MELENA DAN ATAU *SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS*  
(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

**AYUNING DIMAS PUTRI**

**NIM. 051211133032**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK  
SURABAYA  
2016**

## **LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN SIROSIS  
HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS MELENA DAN ATAU  
*SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS*  
(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 7 Agustus 2016



**Avuning Dimas Putri**

**NIM: 051211133032**

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini.

Nama : Ayuning Dimas Putri

NIM : 051211133032

Fakultas : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN SIROSIS  
HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS MELENA DAN ATAU  
*SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS***

**(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 7 Agustus 2016

The image shows an official stamp from Universitas Airlangga (UNAIR) with the text "UNIVERSITAS AIRLANGGA" and "6000 SURABAYA". Overlaid on the stamp is a handwritten signature in black ink that reads "Ayuning Dimas Putri".

**Ayuning Dimas Putri**

**NIM: 051211133032**

**Lembar Pengesahan**

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA  
PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS  
MELENA DAN ATAU *SPONTANEOUS BACTERIAL  
PERITONITIS***

**(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi  
Di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
2016**

**Oleh :**

**AYUNING DIMAS PUTRI**

**NIM. 051211133032**

**Skripsi ini Telah Disetujui**

**Oleh :**

**Pembimbing Utama**

**Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si**

**NIP. 196111141987012001**

**Pembimbing Serta I**

**Pembimbing serta II**

**dr. Ulfa Kholili, Sp.PD, FINASIM Dra. Endang Martiniani, M.Pharm, Apt**

**NIP. 197504042008012017**

**NIP. 196809102006042009**

## **KATA PENGANTAR**

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Dengan selesainya skripsi yang berjudul “STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS MELENA DAN ATAU SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS (Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)” ini, perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si sebagai pembimbing utama yang dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan selalu mendukung selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. dr. Ulfa Kholili, Sp.PD, FINASIM dan Dra. Endang Martiniani, M.Pharm, Apt sebagai pembimbing serta yang dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Dr. Suharjono, Apt., MS dan Dewi Wara Shinta, M.Farm.Klin., Apt sebagai dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk perbaikan skripsi ini.
4. I Nyoman Wijaya, S.Si., Sp.FRS selaku dosen wali yang dengan penuh perhatian, bimbingan dan dukungan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. Hj. Umi Athijah, M.S., Apt yang memberikan segala fasilitas selama penulis menjalani studi maupun melakukan penelitian ini.

6. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Kepala bidang Litbang, serta seluruh karyawan dan staf di SMF Penyakit Dalam, Divisi Gastro Hepatologi, IRNA Medik Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan Wangi atas izin, kesempatan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan penelitian ini.
7. Orang tua terutama ibu, kakak dan seluruh keluarga atas dukungan, kasih sayang, motivasi dan doa yang selalu dipanjatkan untuk penulis.
8. Laily Sofia Adiba yang selalu menemani dalam suka dan duka ketika penelitian ini berlangsung.
9. Armila Fatma Setyaningrum dan Rika Nur Fadhilah yang selalu menyemangati selama penyusunan skripsi ini.
10. Seluruh sahabat dan teman-teman atas motivasi, kebersamaan, dan dukungan yang tiada henti hingga skripsi ini terselesaikan.
11. Semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan hingga terselesainya skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa membalas seluruh kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari skripsi ini masih banyak kekurangan, untuk itu segala kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan demi perbaikan pada nantinya.

Surabaya, 7 Agustus 2016

Penulis

## RINGKASAN

**STUDI PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN SIROSIS  
HEPATIK DENGAN HEMATEMESIS MELENA DAN ATAU  
*SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS*  
(Penelitian dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan  
Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya)**

Ayuning Dimas Putri

Sirosis didefinisikan sebagai suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatic yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi arsitektur hepar dan pembentukan nodul regeneratif. Pada pasien sirosis hepatic dapat mengalami berbagai komplikasi diantaranya perdarahan GI dan SBP. Perdarahan GI dapat ditandai sebagai hematemesis dengan atau tanpa melena yang merupakan salah satu faktor risiko utama infeksi bakteri pada sirosis hepatic. Pasien ini rentan terhadap infeksi karena gangguan barier mukosa usus. Antibiotik profilaksis yang diberikan pada pasien sirosis hepatic dengan HM secara signifikan dapat mengurangi infeksi bakteri, mortalitas karena infeksi bakteri dan lama perawatan di rumah sakit. SBP merupakan komplikasi yang serius dan umum terjadi pada pasien sirosis dengan ascites. Pilihan terapi antibiotik empiris yang diberikan untuk SBP adalah sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim, seftriakson) dan amoksisilin-asam klavulanat.

Terapi antibiotik pada pasien sirosis harus digunakan dengan hati-hati karena rentan terjadi resistensi bakteri dan beberapa antibiotik cenderung menyebabkan kerusakan hepar dan ginjal. Penyesuaian dosis harus dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan hepar terutama antibiotik yang mengalami metabolisme fase 1, ikatannya dengan protein tinggi, atau yang memiliki frekuensi tinggi hepatotoksitas.

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mendeskripsikan pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP) serta mengidentifikasi adanya DRP (*Drug Related Problem*) yang mungkin terjadi. Penelitian ini dilakukan di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan Wangi pada periode 22 Maret - 22 Juni 2016 yang dilakukan dengan pengumpulan data secara *cross-sectional*. Metode penelitian telah dinyatakan layak etik.



Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien sebanyak 25 orang dengan jenis kelamin laki-laki (52%) lebih banyak daripada perempuan (48%). Mayoritas pasien berusia antara 54-63 tahun (32%) dan rata-rata pasien dirawat selama 7 hari. Pasien dengan child B paling banyak yaitu sebesar 48% dan kondisi KRS pasien mayoritas dipulangkan (48%). Komplikasi lain yang banyak dialami yaitu hipoalbuminemia (52%) dan anemia (44%). Antibiotik profilaksis yang banyak digunakan yaitu seftriakson i.v 2x1g (28%) dengan lama penggunaan kurang dari 7 hari. Mayoritas *outcome* terapi dari antibiotika profilaksis adalah tidak terjadi infeksi (94,12%). Antibiotik empiris yang banyak digunakan yaitu sefotaksim i.v 3x2g (8%) dan siprofloksasin i.v 2x400mg (8%) dengan lama penggunaan lebih dari 5 hari. Mayoritas *outcome* terapi antibiotika terapeutik yaitu meninggal karena syok sepsis (75%).

Pada penelitian ini DRP yang teridentifikasi yaitu dosis antibiotik sefotaksim, metronidazol, seftazidim yang tidak sesuai (24%) serta interaksi potensial antibiotik siprofloksasin dengan fenitoin (4%).

Berdasarkan uraian diatas, diperlukan peran farmasis untuk mencegah terjadinya DRP sehingga tercapai *outcome* terapi antibiotik yang optimal.

## **ABSTRACT**

### **Antibiotic Utilization Study For Hepatic Cirrhosis Patients With Hematemesis Melena And/Or Spontaneous Bacterial Peritonitis (Observation at IRNA Pandan 1 , Pandan 2 and Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya )**

Ayuning Dimas Putri

Cirrhosis is a late stage of progressive hepatic fibrosis characterized by distortion of the hepatic architecture and the formation of regenerative nodules. Hepatic cirrhosis can cause various complications, including GI bleeding and spontaneous bacterial peritonitis. GI bleeding usually presents with hematemesis with or without melena, which was one of major risk factors for bacterial infection in hepatic cirrhosis. SBP was a serious complication and it was commonly seen in cirrhotic patients with ascites. Antibiotic therapy in patients with cirrhosis should be used with caution because it susceptible to bacterial resistance and some antibiotics tend to cause liver and kidney damage. The purpose of this research is to describe the antibiotic profile in hepatic cirrhosis patients with hematemesis melena and or spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and the possibility of Drug Related Problem (DRP) in antibiotic therapy. This research was conducted in IRNA Pandan 1, Pandan 2 and Pandan Wangi in the period of March 22 to June 22, 2016 with cross-sectional methods. The result was shown 25 patients were mostly male. Prophylactic antibiotics that mostly used was ceftriaxone IV 2x1g (28 %) while the empiric antibiotics were cefotaxim IV 3x2g (8%) and ciprofloxacin i.v 2x400mg (8%). Identified DRP in this research included inappropriate doses of antibiotics (24%) and potential drug interaction between ciprofloxacin-phenytoin (4%).

Keywords : antibiotic utilization study, hepatic cirrhosis, hematemesis melena, spontaneous bacterial peritonitis

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	vii
RINGKASAN .....	iviii
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar belakang masalah .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	4
1.3 Tujuan penelitian .....	5
1.4 Manfaat penelitian .....	5
1.4.1 Teoritis .....	5
1.4.2 Praktis .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Tinjauan tentang hepar .....	6
2.1.1 Anatomi dan struktur epar .....	6
2.1.2 Fungsi liver .....	9
2.1.3 Sirkulasi hepatic .....	12
2.2 Tinjauan tentang sirosis hepatic .....	13
2.2.1 Definisi .....	13
2.2.2 Epidemiologi .....	13
2.2.3 Etiologi .....	14

2.2.4 Patogenesis.....	15
2.2.5 Patofisiologi .....	16
2.2.6 Manifestasi klinik.....	17
2.2.7 Data laboratorium .....	17
2.2.8 Diagnosis sirosis hepatic.....	20
2.2.9 Penilaian derajat keparahan sirosis hepatic.....	20
2.2.10 Komplikasi sirosis.....	21
2.3 Tinjauan tentang hematemesis melena .....	26
2.3.1 Definisi.....	26
2.3.2 Etiologi.....	26
2.3.3 Patogenesis.....	26
2.3.4 Tanda dan gejala .....	27
2.3.5 Diagnosis laboratorium .....	27
2.3.6 Manajemen terapi.....	27
2.4 Tinjauan tentang <i>spontaneous bacterial peritonitis</i> (SBP).....	29
2.4.1 Definisi.....	29
2.4.2 Etiologi.....	30
2.4.3 Patofisiologis.....	30
2.4.4 Faktor resiko SBP .....	31
2.4.5 Tanda dan gejala SBP .....	32
2.4.6 Diagnosis SBP .....	32
2.4.7 Manajemen terapi.....	32
2.5 Tinjauan tentang antibiotik.....	34
2.5.1 Prinsip penggunaan antibiotik.....	34
2.5.2 Jenis antibiotik .....	36
2.5.3 Interaksi obat.....	42
2.5.4 Regimen antibiotik.....	44

2.5.5 Efek samping antibiotik .....	46
2.5.6 Antibiotik yang kontra indikasi dengan sirosis hepatic .....	48
2.6 <i>Drug Related Problems</i> (problem terkait obat) .....	48
2.6.1 Definisi .....	48
2.6.2 Klasifikasi DRP .....	49
2.7 Studi penggunaan obat ( <i>Drug Utilization Study</i> ).....	51
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN OPERASIONAL.....</b>	<b>53</b>
3.1 Kerangka konseptual .....	53
3.2 Kerangka operasional .....	56
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>57</b>
4.1 Rancangan penelitian .....	57
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	57
4.3 Populasi dan sampel penelitian .....	57
4.3.1 Populasi penelitian .....	57
4.3.2 Sampel.....	57
4.3.3 Teknik pengambilan sampel .....	58
4.4 Kriteria inklusi dan eksklusi .....	58
4.5 Instrumen penelitian .....	58
4.6 Definisi operasional.....	59
4.7 Prosedur pengumpulan data .....	60
4.8 Pengolahan data.....	60
4.9 Analisis data .....	61
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>62</b>
5.1 Karakteristik pasien .....	62
5.2 Lama perawatan .....	63
5.3 Derajat keparahan sirosis hepatic .....	64
5.4 Kondisi KRS pasien .....	65

5.5 Penyakit penyerta/ <i>comorbid</i> .....	65
5.6 Komplikasi .....	66
5.7 Terapi antibiotika .....	67
5.8 <i>Outcome</i> terapi antibiotika .....	70
5.8.1 Antibiotika profilaksis.....	70
5.8.2 Antibiotika terapeutik .....	70
5.9 Identifikasi <i>Drug Related Problem</i> (DRP).....	71
5.9.1 Kesesuaian dosis .....	71
5.9.2 Interaksi obat.....	74
5.10 Jumlah pasien yang dilakukan kultur .....	74
5.11 Data terapi lain .....	75
BAB VI PEMBAHASAN .....	78
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	96
7.1 Kesimpulan.....	96
7.2 Saran.....	97
DAFTAR PUSTAKA .....	98
LAMPIRAN 1 .....	112
LAMPIRAN 2 .....	113
LAMPIRAN 3 .....	119
LAMPIRAN 4 .....	121
LAMPIRAN 5 .....	123

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel II.1 Penyebab sirosis hepatic .....	14
Tabel II.2 Penilaian prognosis sirosis metode <i>child-turcotte-pugh score</i> .	21
Tabel II.3 Klasifikasi penilaian numerik dan kelas <i>child-turcotte-pugh score</i> .....	21
Tabel II.4 Antibiotik profilaksis pada pasien sirosis dengan HM.....	29
Tabel II.5 Terapi antibiotik empiris untuk SBP .....	27
Tabel II.6 Antibiotik golongan penisilin.....	37
Tabel II.7 Farmakokinetik antibiotik golongan penisilin.....	37
Tabel II.8 Parameter farmakokinetik sefalosporin.....	38
Tabel II.9 Parameter farmakokinetika antibiotik golongan kuinolon .....	40
Tabel II.10 Interaksi antibiotik golongan aminoglikosida .....	42
Tabel II.11 Interaksi antibiotik golongan penisilin .....	42
Tabel II.12 Interaksi antibiotik golongan sefalosporin .....	43
Tabel II.13 Interaksi antibiotik golongan kuinolon .....	43
Tabel II.14 Interaksi antibiotik metronidazol .....	44
Tabel II.15 Efek samping antibiotik .....	46
Tabel V.1 Data umur dan jenis kelamin pasien .....	62
Tabel V.2 Lama perawatan pasien .....	63
Tabel V.3 Derajat keparahan sirosis hepatic pada pasien .....	63
Tabel V.4 Kondisi krs pasien.....	64
Tabel V.5 <i>Comorbid</i> pada pasien .....	65
Tabel V.6 Komplikasi pada pasien selain HM dan SBP.....	65
Tabel V.7 Penggunaan antibiotika .....	66
Tabel V.8 Jenis antibiotik yang diterima pasien .....	66
Tabel V.9 Rute, dosis dan frekuensi antibiotika .....	67

Tabel V.10 Lama penggunaan antibiotika .....	68
Tabel V.11 Analisa kesesuaian dosis antibiotik pada pasien dengan gangguan hepar dan ginjal .....	72
Tabel V.12 Interaksi potensial antibiotik dengan obat lain.....	73
Tabel V.13 Terapi cairan yang diterima pasien .....	74
Tabel V.14 Terapi obat lain yang diterima pasien .....	75



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Anatomi hepar dalam posisi anterior dan posterior .....	7
Gambar 2.2 Segmen hepar .....	8
Gambar 2.3 Lobulus hepar .....	9
Gambar 2.4 Struktur dalam hepar yang menunjukkan aliran darah hepar	13
Gambar 2.5 Patofisiologis SBP .....	31
Gambar 2.6 Algoritme terapi SBP .....	33
Gambar 3.1 Kerangka konseptual .....	52
Gambar 3.2 Kerangka operasional .....	55
Gambar 5.1 Jenis kelamin pasien .....	61
Gambar 5.2 Diagnosa utama pasien .....	62
Gambar 5.3 Jumlah pasien yang memiliki penyakit penyerta .....	64
Gambar 5.4 <i>Outcome</i> terapi antibiotik profilaksis .....	69
Gambar 5.5 <i>Outcome</i> terapi antibiotik terapeutik .....	70

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Keterangan kelaikan etik .....	111
2. Tabel induk .....	112
3. Tabel penggunaan antibiotika .....	118
4. Respon terapi antibiotik terapeutik dari data klinis dan laboratoris .....	120
5. Tabel nilai normal data laboratoris .....	122

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: Anti Diuretik Hormon
AST	: Aspartat aminotransferase
ALT	: Alanin aminotransferase
BM	: Berat Molekul
DRP	: <i>Drug Related Problem</i>
ESBL	: <i>Extended Spectrum <math>\beta</math>-Laktamase Enterobacteriaceae</i>
GGT	: Gammaglutamyl transpeptidase
GI	: Gastro Intestinal
HBV	: Hepatitis B Virus
HM	: Hematemesis melena
HRS	: <i>Hepatorenal syndrome</i>
IgG	: Immunoglobulin G
IM	: Intra Muskular
IV	: Intra Vena
INR	: <i>International Normal Ratio</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resistant</i>
MELD	: <i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
PMN	: Polimorfonuklear
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SBP	: <i>Spontaneous Bacterial Peritonitis</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Sirosis merupakan penyebab meningkatnya morbiditas dan mortalitas di negara-negara maju. Berdasarkan data WHO (2013) sirosis hepatic merupakan penyebab kematian ke dua belas di dunia dengan prevalensi 1,8 %. Di Amerika sirosis hepatic menyebabkan kematian pada 33.539 pasien per tahunnya (Hoyert dan Xu, 2014). Rata-rata prevalensi sirosis hepatic di Indonesia sebesar 3,5 % dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam (Kusumobroto, 2013). Penyebab utama sirosis di negara maju adalah infeksi virus hepatitis C, penyalahgunaan alkohol dan penyakit hepar non-alkohol (Tsochatzis, 2014). Di Indonesia, sirosis banyak disebabkan oleh virus hepatitis B yaitu sebesar 40-50% kasus, diikuti oleh virus hepatitis C dengan 30-40% kasus, sedangkan 10-20% sisanya disebabkan oleh hal lain yang bukan termasuk kelompok virus hepatitis B dan C (Nurdjanah, 2009).

Sirosis didefinisikan sebagai suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatic yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi arsitektur hepar dan pembentukan nodul regeneratif (Goldberg dan Chopra, 2015). Metabolisme obat yang umumnya diperantarai oleh enzim P450 terutama CYP1A, 2C19 dan 3A menjadi terganggu pada kondisi sirosis karena kerusakan hepatoseluler (Liddle dan Stedman, 2007).

Prinsip yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik yaitu mencegah resistensi, farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik, kombinasi antibiotik sinergis untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan

efek samping antibiotik (Brunton, 2011). Terapi antibiotik pada pasien sirosis harus digunakan dengan hati-hati karena beberapa antibiotik dapat menginduksi kerusakan hepar (Stine dan Lewis, 2013). Antibiotik yang lipofilik atau ikatan dengan proteinnya tinggi akan mengalami metabolisme yang luas oleh hepar sehingga metabolitnya mudah dieliminasi. Disfungsi hepar akan mengganggu metabolisme ini dengan penurunan fungsi hepatosit dan ekskresi empedu sehingga terjadi akumulasi antibiotik yang berpotensi toksik bagi hepar (Cotta *et al.*, 2015). Penyesuaian dosis harus dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan hepar terutama antibiotik yang mengalami metabolisme fase 1, ikatannya dengan protein tinggi, atau yang bersifat hepatotoksik (Halilovic dan Heintz, 2014).

Faktor resiko klinis terkait dengan terjadinya infeksi bakteri pada sirosis yaitu skor *child-pugh* tinggi, perdarahan gastrointestinal, ascites dan keadaan ini mengawali terjadinya SBP (Fernandez dan Gustot, 2012). Perdarahan GI adalah salah satu faktor risiko utama infeksi bakteri pada sirosis (Borzio *et al.*, 2001). Perdarahan GI terjadi di 25-40% pasien dengan sirosis dan mortalitas bervariasi dari 10% sampai 50%. Perdarahan GI dapat ditandai sebagai hematemesis dengan atau tanpa melena yang merupakan salah satu komplikasi paling umum dari sirosis dengan hipertensi portal (Colle *et al.*, 2015). Hematemesis didefinisikan sebagai muntah darah sedangkan melena didefinisikan sebagai feses yang berwarna gelap dengan bau tajam yang khas (Garcia-Tsao, 2012). Hematemesis melena berhubungan dengan infeksi bakteri hingga 66% dari pasien sirosis. Pasien ini rentan terhadap infeksi karena gangguan barrier mukosa usus (Po Ho *et al.*, 2010).

Antibiotik profilaksis yang diberikan pada pasien sirosis hepatik dengan HM secara signifikan dapat mengurangi infeksi bakteri, mortalitas

karena infeksi bakteri dan lama perawatan di rumah sakit (Chavez-Tapia *et al.*, 2010). Penggunaan antibiotik profilaksis jangka pendek telah terbukti tidak hanya menurunkan kejadian infeksi tetapi juga meningkatkan kelangsungan hidup (Garcia-Tsao, 2007). Antibiotik yang digunakan adalah neomisin yang termasuk golongan aminoglikosida yang diabsorpsi dengan buruk (Garcia-Tsao dan Lim, 2009). Penggunaan jangka panjang neomisin dapat bersifat nefrotoksik dan berpotensi terjadi sindrom hepatorenal sehingga penggunaannya dibatasi (Horinek dan Fish, 2009). Fluorokuinolon (norfloksasin dan siprofloksasin) merupakan pilihan terapi profilaksis karena efektif terhadap enterobakteria dan basil gram negatif (Lee *et al.*, 2014). Lama penggunaan antibiotik profilaksis ini maksimal 7 hari (Garcia-Tsao *et al.*, 2008).

*Spontaneous bacterial peritonitis* adalah infeksi cairan ascites yang disebabkan oleh bakteri enterik (Horinek dan Fish, 2009). SBP merupakan komplikasi yang serius dan umum terjadi pada pasien sirosis dengan ascites (Barreales dan Fernandez, 2011). Prevalensi SBP pada pasien sirosis dengan ascites yaitu 10-30% dan mortalitasnya sebesar 10-46% (Dever dan Sheikh, 2015). Proses terjadinya SBP melalui translokasi bakteri yaitu proses bakteri enterik menembus barrier usus, menginfeksi kelenjar getah bening mesenterika dan melalui sirkulasi darah menginfeksi cairan ascites (Barreales dan Fernandez, 2011). Peningkatan translokasi bakteri usus terjadi melalui tiga mekanisme patofisiologis yaitu pertumbuhan bakteri usus berlebih karena penurunan motilitas usus, peningkatan permeabilitas usus serta gangguan imunitas lokal (Horinek dan Fish, 2009). Patogen penyebab SBP terutama bakteri Gram negatif (72-80% kasus) yaitu *Escherichia coli* dan kokus Gram-positif (20%) terutama *Streptococcus sp* (Garcia-Tsao, 2012).

Pilihan terapi antibiotik empiris yang diberikan untuk SBP adalah sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim, seftriakson) dan amoksisilin-asam klavulanat (Gines *et al.*, 2010). Sefotaksim berpenetrasi baik dalam cairan asites dan membunuh bakteri hingga 94% setelah pemberian dosis awal antibiotik (Dever dan Sheikh, 2015). Lamanya terapi antibiotik untuk SBP yaitu minimal 5 hari (Stojan dan Lukela, 2014).

Peningkatan prevalensi *multidrug resistant* (MDR) bakteri juga terjadi pada pasien sirosis (Merli dan Lucidi, 2012). Patogen dari MDR yaitu *extended-spectrum  $\beta$ -laktamase Enterobacteriaceae* (ESBL), bakteri Gram negatif non fermentasi seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* atau *Acinetobacter baumannii*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *vancomycin-susceptible* atau *resistant enterococci* (VSE, VRE) (Jalan *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian diatas, mendorong perlunya diadakan penelitian profil penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau *spontaneous bacterial peritonitis* terkait jenis antibiotik, rute pemberian, dosis obat, frekuensi dan lama penggunaannya. Pada akhir penelitian ini, diharapkan dapat diperoleh gambaran nyata mengenai pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau *spontaneous bacterial peritonitis* sesuai dengan pedoman terapi yang ada.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau *spontaneous bacterial peritonitis* di ruang rawat inap Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- (1). Mendeskripsikan pola penggunaan antibiotik pada:
  - a. Pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena sebagai antibiotik profilaksis
  - b. Pasien sirosis hepatic dengan *spontaneous bacterial peritonitis* meliputi jenis, dosis, rute pemakaian, frekuensi dan lama pemberian antibiotik
- (2). Mengidentifikasi adanya DRP (*Drug Related Problem*) yang mungkin terjadi pada pasien sirosis hepatic.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Teoritis**

Di bidang ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan edukasi mengenai pola pemberian antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan HM dan atau SBP.

#### **1.4.2 Praktis**

- (1). Untuk pelayanan/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Hasil penelitian ini diharapkan dapat sebagai sumber informasi dan masukan bagi klinisi dan farmasis tentang pola pemberian antibiotik dalam rangka peningkatan mutu pelayanan.

- (2). Untuk masyarakat

Memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang antibiotik yang digunakan pada pasien sirosis hepatic dengan HM dan atau SBP.

- (3). Untuk peneliti lain

Menjadi referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.



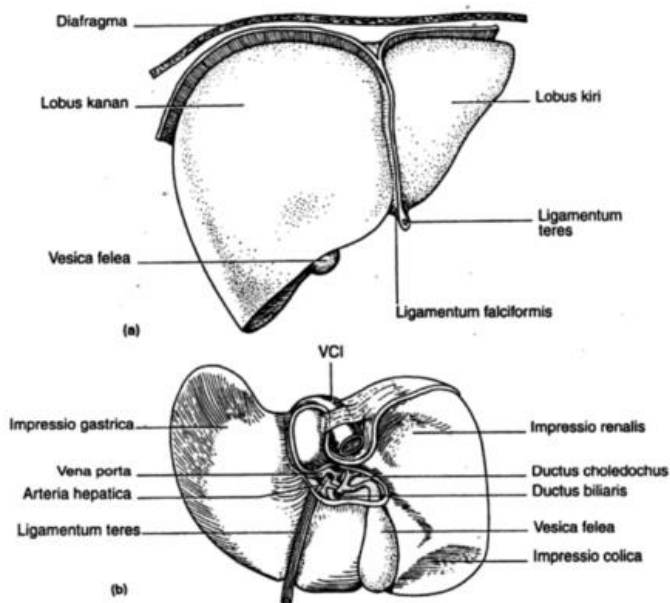
## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Tentang Hepar**

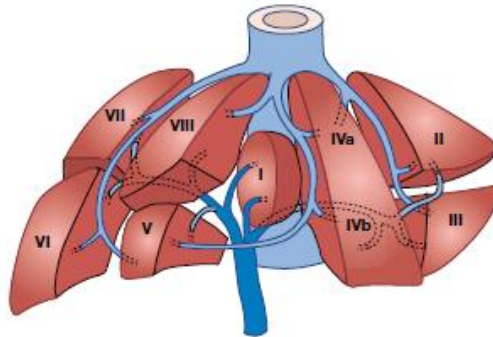
##### **2.1.1 Anatomi dan Struktur Hepar**

Hepar adalah kelenjar terbesar dalam tubuh. Hepar normal orang dewasa yang sehat beratnya sekitar 1,3-1,5 kg. Hepar menyumbang sekitar 2% dari berat badan pada orang dewasa, dan 5% dari berat badan di anak-anak (Dancygier, 2010). Pada pria dewasa beratnya antara 1,4-1,6 kg (1/36 berat badan), sedangkan pada wanita dewasa antara 1,2-1,4 kg. Ukuran hepar normal pada dewasa yaitu panjang kanan-kiri = 15 cm, tinggi bagian yang paling kanan (ukuran superior-inferior) = 15-17 cm, tebal (ukuran anterior-posterior) setinggi ren dekstra yaitu 12-15 cm (Sofwanhadi, 2012). Organ ini terletak di kuadran kanan atas rongga perut dan terletak langsung di bawah diafragma di region hipokondria dan dilindungi oleh tulang rusuk (Dancygier, 2010). Warna permukaan hepar adalah cokelat kemerahan dan konsistensinya padat kenyal. Hepar mempunyai 5 permukaan, yaitu fasies superior, fasies dektra, fasies anterior, fasies posterior, dan fasies inferior (Sofwanhadi, 2012).



**Gambar 2.1** Anatomi hepar dalam posisi anterior dan posterior (Gibson, 2002)

Hepar mengandung dua lobus yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan yang lebih besar terdiri dari lobus kaudat (permukaan posterior) dan lobus kuadrat (permukaan inferior). Dua lobus anterior dipisahkan oleh ligamentum falciformis, posterior oleh ligamentum venosum dan inferior oleh ligamentum teres. Vena hepatica berada diantara lobus kanan dan kiri. Hepar dapat dibagi lagi menjadi delapan segmen berdasarkan pembagian vena hepatica kanan dan kiri. Saluran empedu bagian kanan dan kiri keluar dari hepar dan bersatu di hilus untuk membentuk duktus hepatica. Kantong empedu terletak di atas usus besar. Kantong empedu menyempit sebelum menjadi duktus kistik kemudian bergabung untuk membentuk saluran empedu (Joshi *et al.*, 2015).

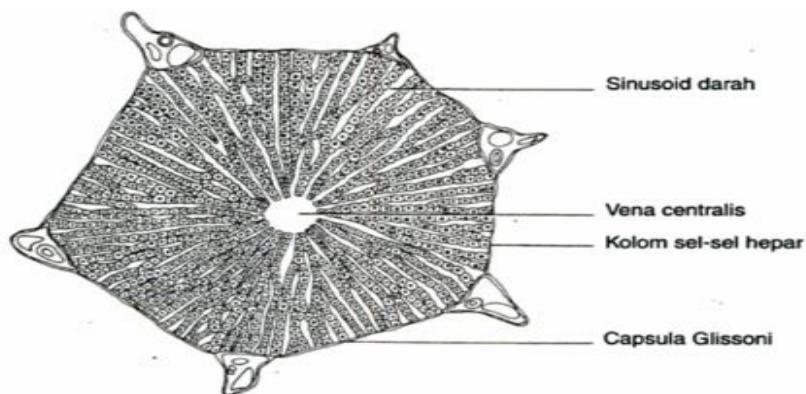


**Gambar 2.2** Segmen Hepar (Joshi *et al.*, 2015)

Lobus hepar terdiri dari unit mikroskopis yang disebut lobulus. Lobulus merupakan *plate* hepatosit yang tersusun rapi di sekitar vena sentral dalam bentuk heksagonal dengan triad porta yang terdiri dari vena porta, arteri hepatica dan saluran empedu di ujung-ujungnya (Khalili dan Burman, 2014). Asinus adalah unit struktur fungsional hepar. Asinus berbentuk elips dengan triad portal di pusat, vena sentral pada setiap pangkal dan memiliki tiga zona yaitu periportal (zona 1) yang mengandung darah yang banyak oksigen, zona tengah (zona 2) dan sentrilobular (zona 3) yang paling dekat dengan vena sentral dan yang paling rentan terhadap kerusakan iskemik (Joshi *et al.*, 2015). Hepatosit zona 1 aktif dalam glukoneogenesis dan metabolisme energi, juga tempat utama untuk sintesis urea. Hepatosit zona 3 lebih aktif dalam glikolisis dan lipogenesis. Hepatosit zona 2 menunjukkan aktivitas hepatosit zona 1 dan 3 (Khalili dan Burman, 2014).

Parenkim hepar terdiri dari *plate-plate* hepatosit yang didukung oleh sel penyangga yang disebut sel retikuloendotelial. *Plate* hepatosit ini tebalnya hanya selapis sel dan masing-masing sel terpisah dari sel yang lain

oleh ruang vaskular yang disebut sinusoid. Dalam sinusoid ini, darah dari arteri hepatika bercampur dengan darah dari vena porta, dan kemudian menuju ke vena sentral. Sel-sel retikuloendotelial memiliki tipe sel yang berbeda-beda yaitu sel endotelial yang membentuk dinding sinusoid, makrofag yaitu sel Kupffer yang berada di ruang sinusoid dan liposit yaitu sel penyimpan lemak yang terlibat dalam metabolisme vitamin A, berada di antara hepatosit dan sel endotelial (Khalili dan Burman, 2014).



**Gambar 2.3** Lobulus hepar (Gibson, 2002)

### 2.1.2 Fungsi Liver

(1). Pembentukan energi dan konversi substrat

a. Metabolisme karbohidrat

Setelah makan, hepar mengambil sebagian besar konsumsi glukosa misalnya untuk sintesis glikogen. Hal ini terjadi sebagai akibat dari perubahan jumlah substrat, yaitu peningkatan glukosa di dalam vena porta dan perubahan tingkat hormon (peningkatan insulin) yang kemudian meningkatkan jumlah dan aktivitas enzim yang mengatur jalur penggunaan glukosa di dalam hepatosit (Khalili dan Burman, 2014).

### b. Metabolisme protein

Hepar adalah tempat utama untuk proses deaminasi oksidatif dan transaminase. Siklus urea menyebabkan nitrogen diekskresi dalam bentuk urea yang kurang toksik daripada gugus amino bebas dalam bentuk ion amonium (Khalili dan Burman, 2014).

### c. Metabolisme lemak

Hepar membentuk hampir 80% kolesterol yang disintesis dalam tubuh dari asetil CoA lewat jalur yang menghubungkan metabolisme karbohidrat dan lipid. Hepar dapat mensintesis, menyimpan, dan mensuplai trigliserida. Hepar juga merupakan tempat produksi asam keto lewat jalur oksidasi asam lemak (Khalili dan Burman, 2014).

#### (2). Sintesis dan sekresi protein plasma

Hepar membentuk dan mensekresi protein-protein plasma, termasuk albumin, beberapa faktor pembekuan, sejumlah protein pengikat dan beberapa hormon serta hormon prekursor. Karena fungsi ini, maka hepar mempunyai peranan penting dalam mempertahankan tekanan onkotik plasma (serum albumin), koagulasi (sintesis dan modifikasi faktor pembekuan), tekanan darah (angiotensinogen), pertumbuhan (*insulin-like growth factor I*) dan metabolisme (protein pengikat hormon steroid dan tiroid) (Khalili dan Burman, 2014).

#### (3). Fungsi solubilisasi, transpor, dan penyimpanan

Empedu merupakan bahan seperti deterjen yang disintesis oleh liver untuk melarutkan bahan yang tidak larut dan ditransport masuk maupun keluar tubuh. Ketika berada dalam sitoplasma hepatosit, banyak asam empedu yang dikonjugasikan dengan gula untuk meningkatkan kelarutannya. Dalam duodenum, asam empedu berfungsi untuk melarutkan lipid dan absorpsi lemak. Sebagian besar enzim yang memperlancar proses

metabolisme untuk detoksifikasi dan ekskresi obat dan bahan-bahan lain berada dalam retikulum endoplasma hepatosit. Biotransformasi terdiri dari 2 fase, fase 1 melibatkan reaksi reduksi oksidasi yaitu terjadi penambahan gugus fungsional ke bahan yang diekskresikan. Fase 2 merupakan peristiwa pengikatan obat dengan senyawa yang larut air seperti asam glukuronat atau glutathione peptida (Khalili dan Burman, 2014).

Pada jalur detoksifikasi dan transpor empedu hepatosit dapat mengubah senyawa dengan BM rendah yang hidrofobik seperti obat dan bilirubin menjadi senyawa yang lebih hidrofil dan larut air sehingga dapat diekskresikan melalui ginjal. Untuk membawa lemak keluar dari jaringan, lemak harus terdispersi secara halus sehingga dapat dibawa oleh aliran darah. Untuk tujuan ini, hepatosit mensintesis suatu golongan yang disebut apolipoprotein (Khalili dan Burman, 2014).

#### (4). Fungsi protektif dan klirens

##### a. Fungsi fagositik dan endositik sel Kupffer

Hepar membantu proses penghilangan bakteri dan antigen yang berhasil menembus pertahanan intestinal. Reseptor khusus pada permukaan sel Kupffer mengikat glikoprotein atau partikel dengan imunoglobulin atau komplemen, sehingga menyebabkan protein plasma rusak, faktor pembekuan aktif, kompleks imun, dan sebagainya untuk dikenali dan kemudian dieliminasi.

##### b. Fungsi endositik hepatosit

Hepatosit mempunyai sejumlah reseptor spesifik untuk protein plasma yang rusak. Fungsi ini berbeda dengan reseptor yang ada pada sel Kupffer.

c. Metabolisme amonia

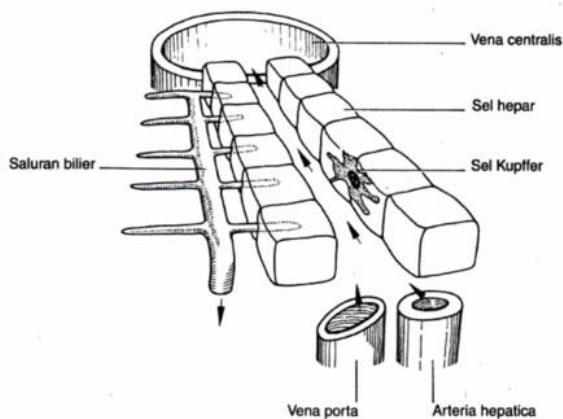
Amonia dibentuk dari deaminasi asam amino, yang kemudian di dalam hepatosit diubah menjadi urea.

d. Sintesis glutation

Glutation adalah bahan pereduksi intrasel yang penting untuk mencegah kerusakan oksidatif protein sel. Glutation adalah substrat untuk reaksi detoksifikasi obat (reaksi fase 2) (Khalili dan Burman, 2014).

### 2.1.3 Sirkulasi Hepatik

Hepar memiliki suplai darah ganda dari vena portal dan arteri hepatica. Sekitar 25% dari pasokan darah hepar dipasok oleh arteri hepatica, yang berasal dari *coeliac*. Vena portal menyediakan 75% dari pasokan darah hepar dan darah dari saluran pencernaan dan limpa. Kedua pembuluh darah memasuki hepar melalui porta hepatica (liver hilus). Di dalam hilus, vena portal dan arteri hepatica membagi ke dalam cabang kanan dan kiri memasok masing-masing lobus sebelum didistribusikan ke segmen hepar dan mengalir ke sinusoid melalui saluran portal. Darah meninggalkan sinusoid dan kemudian memasuki vena hepatica (tengah, kanan dan kiri) sebelum memasuki vena kava inferior. Lobus kaudat menerima suplai darah dari vena portal dan arteri hepatica sementara saluran vena hepatica secara langsung masuk ke dalam vena kava inferior. Arteri kistik menyediakan suplai darah kantong empedu sedangkan drainase melalui vena kistik. Sebagian besar suplai darah ke saluran-saluran empedu adalah dari retroduodenal hepar dan arteri kanan (Joshi *et al.*, 2015).



**Gambar 2.4** Struktur dalam hepar yang menunjukkan aliran darah hepar (Gibson, 2002).

## 2.2 Tinjauan Tentang Sirosis Hepatik

### 2.2.1 Definisi

Sirosis berasal dari bahasa Yunani, *kirrhos* yang berarti oranye atau kuning kecoklatan dan *osis* yang berarti kondisi (Cheney, 2012). Sirosis didefinisikan secara anatomis sebagai proses difus dengan fibrosis, pembentukan nodul dan merupakan hasil akhir dari fibrogenesis yang terjadi karena cedera hepar kronis (McCormick, 2011).

### 2.2.2 Epidemiologi

Sirosis merupakan penyebab kematian ke dua belas pada orang dewasa di seluruh dunia dengan angka kematian sebanyak 1028 per tahun (WHO, 2013). Prevalensi sirosis seluruh dunia diperkirakan 100 (kisaran 25-400) per 100.000 subyek, dengan rasio perempuan dan laki-laki 1:1 (Amico dan Malizia, 2012). Di Amerika Serikat, sirosis dapat menimbulkan 33.539 kematian per tahun (Hoyert dan Xu, 2012). Penyebab yang paling



sering adalah infeksi virus hepatitis C 47,7%, alkohol 8,7% dan infeksi virus hepatitis B 3,4% (Amico dan Malizia, 2012). Di Indonesia, belum ada data resmi nasional tentang sirosis hepatic. Namun dari beberapa laporan rumah sakit umum pemerintah, prevalensi sirosis hepatic yang di rawat di bangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3,6 - 8,4 % di Jawa dan Sumatra, sedangkan di Sulawesi dan Kalimantan di bawah 1 %. Secara keseluruhan rata-rata prevalensi sirosis adalah 3,5 % dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam atau rata-rata 47,4 % dari seluruh pasien penyakit hepar yang dirawat dengan perbandingan pria dan wanita adalah 2,1 : 1 dan usia rata-rata 44 tahun (Kusumobroto, 2012).

### 2.2.3 Etiologi

**Tabel II.1** Penyebab sirosis hepatic (Amico dan Malizia, 2012).

a.	Infeksi kronis virus hepatitis B, C, D	f.	Obstruksi aliran keluar vena: - Sindrom Budd Chiari - Penyakit Veno-oklusif - Gagal jantung
b.	Hepatitis autoimun	g.	Obat-obatan (amiodaron, metotreksat) dan toksin
c.	Alkohol	h.	<i>Intestinal bypass</i>
d.	Gangguan metabolisme: - Hemokromatosis - <i>Wilson Disease</i> - Defisiensi $\alpha_1$ -antitripsin - Steatohepatitis non-alkohol - Diabetes - Penyakit yang berhubungan dengan penyimpanan glikogen - Abetalipoproteinemia - Porfiria	i.	Obesitas
e.	Penyakit bilier: - Sirosis bilier primer - <i>Primary sklerosing cholangitis</i> - Obstruksi bilier intrahepatik atau ekstrahepatik	j.	<i>Indian childhood cirrhosis</i>
		k.	Sirosis kriptogenik

#### 2.2.4 Patogenesis

Gangguan sintesis kolagen dan komponen jaringan ikat atau membran basal matriks ekstrasel berperan dalam terbentuknya fibrosis. Fibrosis terjadi pada tiga kondisi, yaitu sebagai suatu respon imun, sebagai bagian dari proses penyembuhan luka dan sebagai respons terhadap agen yang menginduksi fibrogenesis primer. HBV dan spesies *schistosoma* adalah contoh yang menyebabkan fibrosis dengan dasar imunologis. Karbon tetraklorida atau hepatitis A yang menyerang hepatosit secara langsung adalah contoh yang menyebabkan fibrosis sebagai bagian dari penyembuhan luka. Pada respon imun dan penyembuhan luka, fibrosis dipicu secara tidak langsung oleh efek sitokin yang dilepaskan oleh sel-sel radang. Etanol dan zat besi dapat menyebabkan fibrogenesis primer yang secara langsung meningkatkan transkripsi gen kolagen sehingga meningkatkan jumlah jaringan ikat yang disekresikan oleh sel (Khalili dan Burman, 2014).

Penyebab utama dari mekanisme fibrogenesis adalah sel penyimpan lemak di sistem retikuloendotelial hepar. Fibrosis hepar berlangsung dalam dua tahap yaitu tahap pertama ditandai oleh perubahan komposisi matriks ekstrasel dari kolagen yang tidak membentuk fibril menjadi kolagen yang lebih padat. Pada tahap ini, cedera hepar masih reversibel. Tahap kedua melibatkan pembentukan ikatan-silang kolagen sub endotel, proliferasi sel mioepitel dan distorsi arsitektur liver dan regenerasi nodul. Tahap kedua ini bersifat irreversibel. Perubahan pada keseimbangan kolagen berperan dalam perkembangan cedera hepar kronik dari bentuk reversibel ke irreversibel yang berpengaruh pada fungsi hepatosit (Khalili dan Burman, 2014).

### 2.2.5 Patofisiologi

Transisi dari penyakit hepar kronis menjadi sirosis melibatkan peradangan, aktivasi sel stellata hepar disertai fibrogenesis, angiogenesis, dan kerusakan parenkim lesi disebabkan oleh tersumbatnya pembuluh darah. Proses ini menyebabkan hepar mengalami perubahan mikrovaskuler, ditandai dengan remodeling sinusoidal (deposisi matriks ekstraseluler dari sel stellata yang aktif berproliferasi), pembentukan *intra hepatic shunt* (karena angiogenesis dan hilangnya sel parenkim), dan disfungsi endotel hepar yang ditandai dengan rilisnya vasodilator, yaitu *nitric oxide*. Pelepasan *nitric oxide* dihambat oleh rendahnya aktivitas *endothelial nitric oxide synthetase* (hasil dari insufisiensi fosforilasi protein kinase-B, kurangnya kofaktor, meningkatnya *radical scavenging* akibat *oxidative stress* dan peningkatan konsentrasi inhibitor endogen *nitric oxide*), bersamaan dengan peningkatan produksi vasokonstriktor (terutama stimulasi adrenergik dan tromboksan A2, aktivasi renin-angiotensin sistem, hormon antidiuretik dan endotelin). Peningkatan resistensi aliran darah portal adalah faktor utama terjadinya hipertensi portal pada sirosis (Tsochatzis dan Burroughs, 2014).

Vasodilatasi *splanchnik* dengan peningkatan aliran darah ke dalam sistem vena portal akan memperburuk peningkatan tekanan portal. Vasodilatasi *splanchnik* adalah respon adaptif terhadap perubahan hemodinamik intrahepatik pada sirosis dengan mekanisme yang berlawanan dengan peningkatan tonus pembuluh darah hepar. Pada sirosis tingkat lanjut, vasodilatasi *splanchnik*, sirkulasi hiperdinamik dan hipertensi portal memiliki peran utama dalam patogenesis ascites dan *hepatorenal syndrome*. Vasodilatasi sistemik selanjutnya menyebabkan ventilasi atau perfusi paru, pada kasus yang berat dapat menyebabkan *hepatopulmonary syndrome* dan

hipoksemia arteri. Hipertensi portopulmonari ditandai dengan vasokonstriksi paru yang disebabkan oleh disfungsi endotel paru-paru (Tsochatzis dan Burroughs, 2014).

Pembentukan dan peningkatan ukuran varises karena faktor anatomi, hipertensi portal dan aliran darah kolateral, faktor angiogenesis sehingga dapat terjadi perdarahan varises. Pelebaran pembuluh darah mukosa lambung mengarah pada terjadinya *portalhypertensive gastropathy*. Selain itu, *shunting* dari darah portal ke sirkulasi sistemik melalui *portosystemic* kolateral adalah penentu utama terjadinya ensefalopati, penurunan *first-pass effect* dari obat per oral dan penurunan fungsi sistem retikuloendotelial. Kapilarisasi sinusoid dan *intrahepatic shunt* juga penting karena perubahan ini mengganggu perfusi hepatosit yang merupakan penyebab utama terjadinya gagal hepar (Tsochatzis dan Burroughs, 2014).

### **2.2.6 Manifestasi Klinik**

Manifestasi klinis dari disfungsi hepatoseluler yang progresif pada sirosis mirip dengan hepatitis akut atau kronis dan termasuk gejala dengan tanda kelelahan, kehilangan semangat, penurunan berat badan, gangguan GI dengan tanda-tanda mual, muntah, *jaundice*, hepatomegali dan gejala ekstrahepatik dengan tanda-tanda eritema palmaris, spider angioma, atrofi otot, parotis dan pembesaran kelenjar lakrimal, ginekomastia dan atrofi testis pada pria, gangguan menstruasi pada wanita dan koagulopati (Khalili dan Burman, 2014).

### **2.2.7 Data Laboratorium**

Kelainan yang umum pada pasien sirosis yaitu serum bilirubin, aminotransferase yang abnormal, alkali fosfatase / gammaglutamil

transpeptidase yang tinggi, waktu protrombin yang panjang / rasio INR yang tinggi, hiponatremia, dan trombositopenia. Berdasarkan *Liver Function Tests* (LFTs), Data laboratorium yang dijumpai pada pasien sirosis antara lain:

- Aminotransferase: Aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) biasanya cukup tinggi pada pasien sirosis. AST lebih sering meningkat daripada ALT. Namun, tidak selalu terjadi peningkatan pada pasien sirosis (Goldberg dan Chopra, 2015).
- Alkaline fosfatase: Alkaline fosfatase biasanya meningkat pada sirosis, tetapi kurang dari dua sampai tiga kali dari nilai normal. (Goldberg dan Chopra, 2015).
- Gammaglutamyl transpeptidase: Gammaglutamyl transpeptidase (GGT) berkorelasi cukup baik dengan alkali fosfatase pada penyakit hepar dan bersifat spesifik. GGT biasanya jauh lebih tinggi pada penyakit hepar kronis yang disebabkan oleh alkohol dibandingkan penyebab lain (Goldberg dan Chopra, 2015).
- Bilirubin: Pada pasien sirosis terkompensasi kadar bilirubin normal. Namun, kadar akan meningkat sesuai progresivitas penyakit (Goldberg dan Chopra, 2015).
- Albumin: Albumin disintesis secara eksklusif di hepar. Kadar albumin menurun menunjukkan fungsi sintesis dari hepar yang menurun akibat sirosis. Kadar albumin dapat digunakan untuk mengetahui tingkat keparahan sirosis. Hipoalbuminemia tidak spesifik untuk penyakit hepar, karena kondisi lain juga dapat terjadi hipoalbuminemia seperti gagal jantung, sindrom nefrotik, protein kehilangan enteropati, atau malnutrisi (Goldberg dan Chopra, 2015).

- *Prothrombin time*: Sebagian besar protein yang terlibat dalam proses koagulasi diproduksi di hepar. Waktu protrombin menunjukkan tingkat disfungsi sintesis di hepar. *Prothrombin time* yang memanjang berarti kemampuan hepar untuk mensintesis faktor pembekuan berkurang akibat sirosis (Goldberg dan Chopra, 2015).
- Tes lain fungsi hati: Kemampuan hati untuk mengangkut anion organik dan memetabolisme obat sehingga terdapat banyak tes untuk menilai fungsi hati. Tes tersebut dilakukan secara tidak rutin, meliputi :
  - Hiponatremia, umum terjadi pada pasien sirosis. Berbagai faktor dapat berkontribusi pada terjadinya hiponatremia. Faktor yang paling penting adalah vasodilatasi sistemik, yang menyebabkan aktivasi vasokonstriktor endogen termasuk hormon antidiuretik (ADH), ADH menyebabkan retensi air sehingga terjadi penurunan natrium (Sterns dan Runyon, 2014).
  - Trombositopenia terutama disebabkan oleh hipertensi portal dan splenomegali kongestif. Pembesaran limpa dapat mengakibatkan penyerapan trombosit hingga 90 persen. Penurunan kadar trombopoietin juga dapat berkontribusi terjadinya trombositopenia (Goldberg dan Chopra, 2015).
  - Anemia biasanya akut dan terjadi karena perdarahan kronis gastrointestinal, defisiensi folat, toksisitas langsung karena alkohol, hipersplenisme, penekanan sumsum tulang (anemia aplastik), anemia penyakit kronis (inflamasi), dan hemolisis (Goldberg dan Chopra, 2015).
  - Leukopenia dan neutropenia karena hipersplenisme dengan marginasi limpa (Goldberg dan Chopra, 2015).
  - Kelainan lain - Globulin cenderung meningkat pada sirosis karena peralihan antigen bakteri dalam darah vena porta keluar dari hepar ke

jaringan limfoid menginduksi produksi immunoglobulin (Goldberg dan Chopra, 2015).

### 2.2.8 Diagnosis Sirosis Hepatik

Pada pasien yang diduga menderita sirosis, gambaran abdominal (biasanya USG) diperlukan untuk mengevaluasi parenkim hepar dan untuk mendeteksi manifestasi ekstrahepatik dari sirosis. Biopsi hepar diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis. Namun, umumnya tidak diperlukan jika data klinis, laboratorium, dan radiologis memberikan gambaran tentang adanya sirosis. Serologi noninvasif dan metode radiografi juga untuk mendiagnosis sirosis yang saat ini telah banyak dikembangkan (Goldberg dan Chopra, 2015).

### 2.2.9 Penilaian Derajat Keparahan Sirosis Hepatik

Sistem penilaian derajat keparahan sirosis dapat menggunakan metode *Child-Turcotte-Pugh score* ataupun metode *Model for End Stage Liver Disease (MELD) score*. Penilaian *MELD score*, yang menggabungkan kriteria bilirubin serum, kadar kreatinin, serta INR, juga dapat memberikan ukuran resiko mortalitas pasien pada kerusakan hepar stadium akhir dan berguna untuk memprediksi kelangsungan hidup jangka pendek dan jangka menengah pada pasien sirosis dengan komplikasi (misalnya SBP). Penilaian *MELD score* yaitu:

$$\text{MELD} = 11.2 \log (\text{INR}) + 3.78 \log (\text{bilirubin [mg/dL]}) \\ + 9.57 \log (\text{kreatinin [mg/dL]}) + 6.43. \text{ (Rentang 6–40).}$$

INR, *international normalized ratio* (Papadakis *et al.*, 2016).

Penilaian derajat keparahan sirosis menggunakan metode *Child-Turcotte-Pugh score* yaitu:

**Tabel II.2** Penilaian prognosis sirosis metode *Child-Turcotte-Pugh score* (Papadakis *et al*, 2016).

Parameter	Penilaian numerik		
	1	2	3
Ascites	Tidak ada	Ringan	Sedang hingga parah
Hepatik ensefalopati	Tidak ada	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin, mg/dL (mcmol/L)	<2,0 (<34,2)	2-3 (34,2-51,3)	>3,0 (>51,3)
Albumin, g/dL (g/L)	>3,5 (35)	2,8-3,5 (28-35)	<2,8 (28)
Prothrombin Time (detik)	1-3	4-6	>6

**Tabel II.3** Klasifikasi penilaian numerik dan kelas *Child-Turcotte-Pugh score* (Papadakis *et al*, 2016)

Skor	Kelas
5-6	A
7-9	B
10-15	C

### 2.2.10 Komplikasi Sirosis

#### - Hipertensi portal

Hipertensi portal didefinisikan sebagai gradien tekanan vena porta lebih besar dari 5 mmHg. Hipertensi portal terjadi karena kenaikan resistensi vaskuler intrahepatik. Tekanan darah dalam sinusoid meningkat ditransmisikan kembali ke pembuluh darah portal. Karena vena portal tidak memiliki katup, tekanan tinggi ini ditransmisikan kembali ke vaskular lainnya, sehingga terjadi splenomegali, *portal-to-systemic shunting*, dan komplikasi sirosis lainnya (Khalili dan Burman, 2014).



- Ascites

Ascites adalah akumulasi cairan dalam rongga peritoneal. Penyebab paling umum adalah hipertensi portal yang berhubungan dengan sirosis. Peningkatan resistensi intrahepatik menyebabkan peningkatan tekanan portal, tetapi juga terjadi vasodilatasi dari sistem arteri splanknikus, mengakibatkan arus masuk vena porta meningkat. Perubahan hemodinamik ini menyebabkan retensi natrium oleh aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan terjadi hiperaldosteronisme. Peningkatan aldosteron menyebabkan retensi natrium yang berkontribusi terhadap ascites. Retensi natrium menyebabkan akumulasi cairan dan ekspansi volume cairan ekstraseluler sehingga terjadi edema perifer dan asites. Hipoalbuminemia dan tekanan onkotik plasma berkurang sehingga berkontribusi juga pada hilangnya cairan dari kompartemen vaskular ke dalam rongga peritoneum. Hipoalbuminemia terjadi akibat penurunan fungsi sintesis dalam sirosis (Bacon, 2010).

- *Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)*

SBP merupakan infeksi yang paling umum terjadi pada pasien sirosis, dengan prevalensi sekitar 3,5% dari pasien sirosis kompensata dan 10% sampai 30% pada pasien sirosis dekompensata. Mortalitas di rumah sakit diperkirakan mencapai 10% sampai 30% (Gustot dan Moreau, 2015a). Terjadinya SBP diduga karena mekanisme translokasi bakteri yang melintasi usus ke kelenjar getah bening mesenterika, menyebabkan bakteremia dan infeksi pada cairan asites. Organisme penyebab yang paling umum adalah *Escherichia coli* dan bakteri usus lainnya (Bacon, 2010).

- *Hepatorenal syndrome*

*Hepatorenal syndrome (HRS)* adalah bentuk fungsional gagal ginjal tanpa patologi ginjal yang terjadi pada sekitar 10% pasien dengan sirosis

lanjut atau gagal hepar akut. Ada gangguan yang ditandai dalam sirkulasi arteri ginjal pada pasien dengan HRS, termasuk peningkatan resistensi pembuluh darah disertai oleh penurunan resistensi vaskular sistemik (Bacon, 2010). Insiden HRS pada pasien dekomensasi penyakit hepar adalah 18% dalam waktu 1 tahun dan hingga 40% dalam 5 tahun. Gangguan ini umumnya terjadi pada pasien sirosis dan ascites yang ditandai oleh kenaikan progresif kreatinin serum ( $> 1,5$  mg / dL) dengan tidak ada perbaikan setelah 48 jam (Khalili dan Burman, 2014).

- Hipoalbuminemia dan edema perifer

Memburuknya fungsi hepatoseluler yang progresif pada sirosis dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi albumin dan protein lainnya yang disintesis oleh hepar. Konsentrasi protein plasma yang menurun menyebabkan tekanan onkotik plasma juga menurun sehingga keseimbangan dari kekuatan hemodinamik terganggu yang mengakibatkan berkembangnya edema perifer dan ascites (Khalili dan Burman, 2014).

- Ensefalopati hepatic

Ensefalopati didefinisikan sebagai perubahan status mental atau neuropsikiatrik dan fungsi kognitif yang terjadi karena gagal hati (Bacon, 2010). Perubahan pola tidur dimulai dengan hipersomnia dan pembalikan siklus tidur-bangun seringkali merupakan tanda awal. Perubahan kognitif dari kebingungan, apatis dan agitasi, *obtundation*, dan bahkan koma (Khalili dan Burman, 2014). Pemicu umum ensefalopati adalah timbulnya perdarahan GI, peningkatan intake protein dan meningkatnya katabolik akibat infeksi termasuk SBP (Khalili dan Burman, 2014).

Salah satu mekanisme terjadinya ensefalopati hepatic terkait racun dalam usus seperti ammonia yang berasal dari metabolisme protein atau degradasi urea, glutamin yang berasal dari degradasi ammonia, atau

merkaptan yang berasal dari degradasi senyawa yang mengandung sulfur dan mangan. Paparan racun ini dapat menyebabkan pembengkakan astrosit dan perubahan struktural dalam neuron (Khalili dan Burman, 2014).

- Koagulopati

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap koagulopati pada sirosis yaitu kehilangan faktor pembekuan. Hepatosit secara fungsional terlibat dalam pemeliharaan dari kaskade koagulasi normal melalui penyerapan vitamin K yang diperlukan untuk aktivasi dari beberapa faktor pembekuan (II, VII, IX, X). Tanda dari keparahan penyakit hepar adalah koagulopati yang tidak merespon vitamin K parenteral, menunjukkan kekurangan sintesis faktor pembekuan dan gangguan penyerapan vitamin K karena malabsorpsi lemak. Akhirnya, kapasitas hepar untuk menghilangkan aktivasi faktor-faktor pembekuan berkurang (Khalili dan Burman, 2014).

- Splenomegali dan Hipersplenism

Pembesaran limpa merupakan konsekuensi dari hipertensi portal dan akibatnya terjadi pembesaran organ. Trombositopenia dan anemia hemolitik terjadi karena destruksi dari sel-sel darah di limpa (Khalili dan Burman, 2014).

- Varises gastroesofageal dan perdarahan

Aliran darah melalui hepar secara progresif terhambat, tekanan vena porta hepatic meningkat sehingga terjadi penurunan ketebalan dinding pembuluh darah dan pembesaran pembuluh darah vena portal, pada permukaan usus dan esofagus bagian bawah. Pembesaran pembuluh darah ini disebut varises gastroesofageal. Varises gastroesofageal dan perdarahan terjadi pada 25-40% pasien dengan sirosis dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien. Perdarahan GI dari varises dan sumber-sumber lain (misalnya ulkus duodenum dan gastritis) pada pasien

dengan sirosis sering diperburuk oleh koagulopati (Khalili dan Burman, 2014).

- Komplikasi paru-paru

Sepertiga pasien dengan sirosis dekompensasi memiliki masalah terkait dengan oksigenasi yang ditandai dengan sesak napas. Tiga komplikasi utama paru-paru yaitu *hepatopulmonary syndrome*, *portopulmonary syndrome*, dan *hepatic hydrothorax*. Selain itu, hipoksemia ringan dapat disebabkan oleh besarnya asites, dengan elevasi diafragma dan ventilasi/perfusi *mismatch*. *Hepatopulmonary syndrome* terdiri dari triad gagal hepar yaitu hipoksemia, pelebaran pembuluh darah intrapulmonary dan *shunting*. Penyebab vasodilatasi prekapiler dan kapiler paru tidak diketahui, tetapi *nitric oxide*, endotelin dan asam arakidonat diperkirakan terlibat. Sebagai hasil dari ketidakseimbangan ventilasi-perfusi, pasien sering mengalami *platypnea* dan *dyspnea* yang memburuk dalam posisi tegak. *Portopulmonary syndrome* mengacu pada hipertensi pulmonal pada pasien dengan penyakit hepar lanjut dan hipertensi portal. Pasien mengalami hipoksia, *dyspnea* saat aktivitas, kelelahan, dan bahkan tanda-tanda gagal jantung kanan (Khalili dan Burman, 2014).

- Manifestasi lain-lain

Manifestasi lain pada pasien sirosis yaitu spider angioma (pembuluh darah yang menonjol dengan arteriol pusat yang terlihat pada kulit, terutama pada wajah), *Dupuytren contractures* (fibrosis dari fascia palmaris), atrofi testis, *gynecomastia* (pembesaran jaringan payudara pada pria), eritema palmaris, lakrimal, pembesaran kelenjar parotid, berkurangnya rambut ketiak dan kemaluan. Hal ini merupakan konsekuensi dari kelebihan estrogen yang dihasilkan dari penurunan klirens estrogen endogen oleh

hepar dan penurunan sintesis hormon steroid pengikat globulin (Khalili dan Burman, 2014).

## **2.3 Tinjauan Tentang Hematemesis Melena**

### **2.3.1 Definisi**

Hematemesis didefinisikan sebagai muntah darah dan disebabkan oleh perdarahan saluran cerna atas dari kerongkongan, lambung, atau usus kecil proksimal. Melena didefinisikan sebagai bagian dari tinja berwarna hitam dan berbau busuk. Warna hitam merupakan sifat dari melena yang disebabkan oleh degradasi darah di usus proksimal dan bersifat khas dari perdarahan saluran pencernaan bagian atas (Rockey, 2005).

### **2.3.2 Etiologi**

Hematemesis melena disebabkan oleh perdarahan dari hipertensi portal karena varises esofagus, varises lambung, hipertensi portal gastropati atau varises ektopik (Ahmad, 2014).

### **2.3.3 Patogenesis**

Sistem portal memiliki kapasitas aliran dua kali lipat tanpa peningkatan tekanan sehingga dapat terjadi obstruksi aliran yang menyebabkan hipertensi portal. Hal ini sering terjadi pada tingkat sinusoidal dari sirosis yaitu terjadi pada pre-sinusoidal (fibrosis portal) atau paska sinusoidal (sindrom obstruksi sinusoidal). Peningkatan aliran masuk portal juga terjadi karena vasodilatasi *splanchnic* arteriolar sehingga menyebabkan peningkatan tekanan portal yang dapat terjadi di beberapa lokasi tetapi biasanya di esofagus distal dan lambung proksimal. Apabila gradien tekanan portal  $> 12$  mmHg maka akan terjadi perdarahan dari varises esofagus (Ahmad, 2014).

### **2.3.4 Tanda dan Gejala**

Muntah darah segar adalah tanda terpercaya bahwa pasien sedang mengalami perdarahan aktif. Dikatakan hematemesis jika muntah darah merah segar dengan jumlah yang signifikan ( $> 200$  ml) (Jairath dan Barkun, 2012). Muntah seperti kopi juga merupakan tanda klasik terjadinya perdarahan saluran cerna atas. Tanda ini menunjukkan perdarahan yang kurang parah. Muntahan seperti kopi ini terjadi karena komponen darah yaitu zat besi teroksidasi dalam asam lambung. Melena terjadi karena hemoglobin diubah menjadi hematin atau hemokrom lain dengan degradasi bakteri. Jika volume perdarahan pada GI atas dengan jumlah besar, pasien mungkin mengalami *hematochezia* (mencret darah segar). Sebaliknya, jika volume perdarahan GI kecil dan hemoglobin mengalami degradasi, motilitas kolon cukup lambat dan terjadi perdarahan dari usus kecil atau kolon proksimal sehingga dapat menyebabkan melena (Teoh dan Lau, 2012).

### **2.3.5 Diagnosis Laboratorium**

Semua pasien yang diduga mengalami perdarahan varises harus memiliki data laboratorium berikut ini yaitu :

- Tes darah lengkap
- Waktu protrombin (Ahmad, 2014).

### **2.3.6 Manajemen Terapi**

Tujuan utama dalam manajemen terapi perdarahan varises akut yaitu untuk mengontrol perdarahan, mencegah perdarahan ulang dan mengobati komplikasi dan penyakit penyerta sehingga memungkinkan pasien untuk bertahan hidup.

- Resusitasi cairan harus dimulai sesegera mungkin pada pasien dengan tanda-tanda syok (takikardia > 100/menit, tekanan darah sistolik <100 mmHg atau peningkatan kadar laktat) dengan target rata-rata arteri tekanan (MAP) > 65 mmHg dan dapat diberikan albumin 5% (Colle *et al.*, 2015).
- Obat vasoaktif (terlipressin dan somatostatin) bertujuan untuk vasokonstriksi *splanknik*, sehingga mengurangi tekanan portal dan mengurangi atau menghentikan perdarahan. Pilihan pertama yaitu terlipressin IV 1 - 2mg (<50 kg = 1 mg; 50-70 kg = 1,5mg; > 70 kg = 2mg) setiap 4 jam selama 48 jam dan kemudian 1 mg setiap 4 jam sampai 5 hari. Alternatif terapi lain yaitu somatostatin infus IV 6 mg lebih dari 24 jam dilanjutkan oleh bolus 250 mg dalam waktu 5 menit. Bolus dapat diulang sampai tiga kali selama satu jam pertama jika perdarahan tidak terkendali. Dosis dapat ditingkatkan menjadi 12mg pada lebih dari 24 jam dalam kasus perdarahan aktif (Colle *et al.*, 2015).
- Penggunaan antibiotik profilaksis wajib pada pasien dengan perdarahan varises karena dapat mengurangi angka kematian. Antibiotika profilaksis dapat mencegah infeksi dan perdarahan ulang (Po Ho *et al.*, 2010). Neomisin dapat digunakan sebagai antibiotik profilaksis. Penggunaan antibiotik ini akan mengurangi bakteri yang memproduksi amonia sehingga mencegah terjadinya ensefalopati hepatic. Neomisin diberikan dengan dosis 1-3g per oral setiap 6 jam selama 5 hari (Mullen dan Prakash, 2012).
- Efek samping neomisin yaitu nefrotoksik dan ototoksik sehingga penggunaannya dibatasi tidak untuk terapi lini pertama (Schiano, 2010). Pilihan terapi lainnya yaitu siprofloksasin 500 mg per oral dua kali sehari selama 3-7 hari atau siprofloksasin 400 mg IV setiap 12jam untuk hari

pertama atau kedua. Seftriakson 1g/hari IV harus dipertimbangkan untuk pasien dengan setidaknya 2 hal berikut yaitu gizi buruk, asites, ensefalopati, atau serum bilirubin  $> 3$  mg / dl (Maddix *et al.*, 2015).

**Tabel II.4** Antibiotik profilaksis pada pasien sirosis dengan hematemesis melena

Antibiotik	Lama terapi
Neomisin 1 - 3g setiap 6 jam PO; (Mullen dan Prakash, 2012).	5 hari
Siprofloksasin 500 mg per oral setiap 12 jam atau Siprofloksasin 400 mg IV setiap 12 jam untuk hari pertama atau kedua; Seftriakson 1g/hari IV harus dipertimbangkan untuk pasien dengan gizi buruk, asites, ensefalopati atau serum bilirubin $> 3$ mg / dl (Maddix <i>et al.</i> , 2015).	3-7 hari
Norfloksasin 400mg PO setiap 12 jam atau Siprofloksasin IV; Seftriakson 1g/hari IV (Garcia-Tsao, 2007)	Maksimum 7 hari
Ampisilin 1g/dosis IV tiap 4-6 jam + Gentamisin 1,5-2mg/kgBB/dosis IV tiap 12 jam; Seftriakson 1-2g tiap 8 jam (PPAB RSUD Dr.Soetomo, 2009).	5-7 hari

## 2.4 Tinjauan Tentang *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP)

### 2.4.1 Definisi

SBP didefinisikan sebagai infeksi yang terjadi pada cairan asites yang disebabkan oleh bakteri enterik (Horinek dan Fish, 2009).

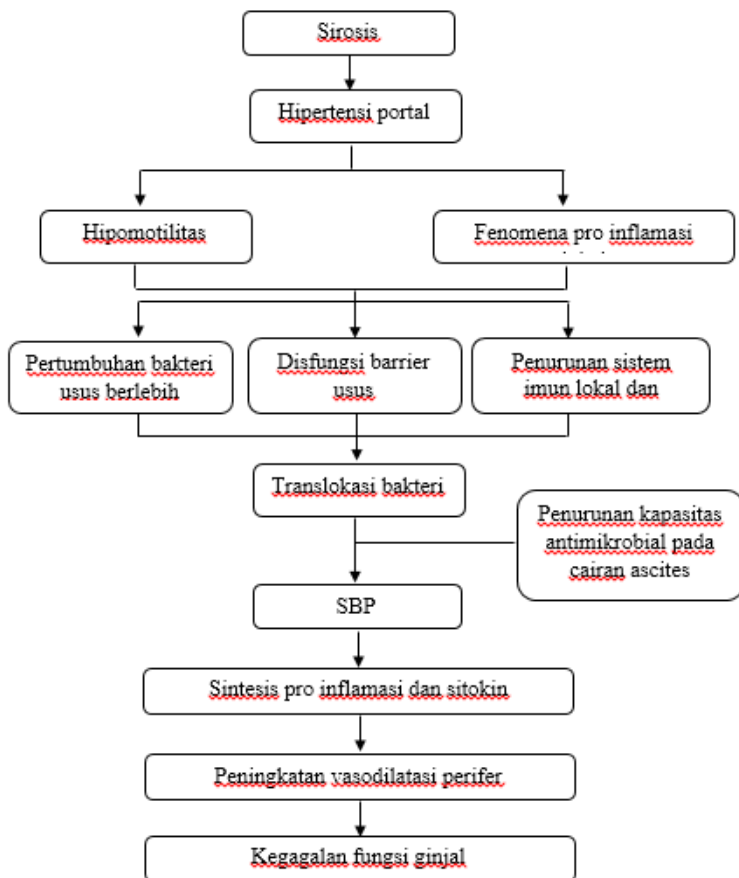


### 2.4.2 Etiologi

- Bakteri aerob Gram-negatif adalah penyebab yang paling umum (80% kasus) dan didominasi oleh *Escherichia coli* dibandingkan *Klebsiella pneumoniae*.
- Kokus Gram-positif terutama *Streptococcus sp.* yaitu *Streptococcus pneumoniae* terjadi pada 20% kasus.
- Bakteri anaerob terjadi pada < 5% dari pasien.
- 90% dari semua kasus SBP disebabkan oleh monomikrobial.
- Epidemiologi infeksi bakteri berbeda antara infeksi *community acquired* (didominasi Gram negatif) dan infeksi nosokomial (didominasi Gram positif) (Dancygier, 2014).

### 2.4.3 Patofisiologis

Mekanisme terjadinya SBP yaitu translokasi bakteri yang merupakan perpindahan bakteri usus ke kelenjar getah bening mesenterika kemudian melalui sirkulasi darah akan menginfeksi cairan asites. Tiga mekanisme utama terjadinya translokasi bakteri yaitu disfungsi imun, pertumbuhan bakteri usus berlebih dan disfungsi barrier usus (Horinek dan Fish, 2009). Pada sirosis tahap lanjut, motilitas usus berkurang karena hiperaktifasi sistem saraf simpatis yang menyebabkan pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan. Pada pasien juga terjadi peningkatan permeabilitas mukosa usus akibat dari hipertensi portal dan proinflamasi lokal terutama dipicu oleh rilisnya endotoksin. Selain itu pada pasien terjadi disfungsi imun sehingga neutrofil dan fagositosis oleh makrofag berkurang. Hal ini karena fungsi efektor sel imunokompeten beredar dalam darah, yang membatasi kemampuan bakteriostatik serum (Barreales dan Fernandez, 2011).



**Gambar 2.5** Patofisiologis SBP (Barreales dan Fernandez, 2011).

#### 2.4.4 Faktor resiko SBP

Risiko SBP meningkat pada pasien sirosis dengan kondisi :

- perdarahan GI
- konsentrasi total protein cairan ascites rendah (<1-1,5 g / dL)
- disfungsi hepar berat dan sebelumnya mengalami SBP (Dancygier, 2014).

#### 2.4.5 Tanda dan Gejala SBP

Tanda-tanda dan gejala klinis dari SBP yaitu :

- Asimtomatik
- Demam, sakit perut, nyeri perut, perubahan status mental (50-60%)
- Diare, ileus paralitik, hipotensi, hipotermia ( $\leq 50\%$  dari pasien) (Dancygier, 2014).

#### 2.4.6 Diagnosis SBP

- Hasil pemeriksaan klinis yang dipercaya
- Diagnosis SBP didasarkan pada hasil analisis cairan asites yaitu jumlah sel neutrofil asites  $> 250 / \text{mm}^3$  ( $> 0,25 \times 10^9 / \text{L}$ ) dan kultur cairan asites positif (Gustot dan Moreau, 2015a).

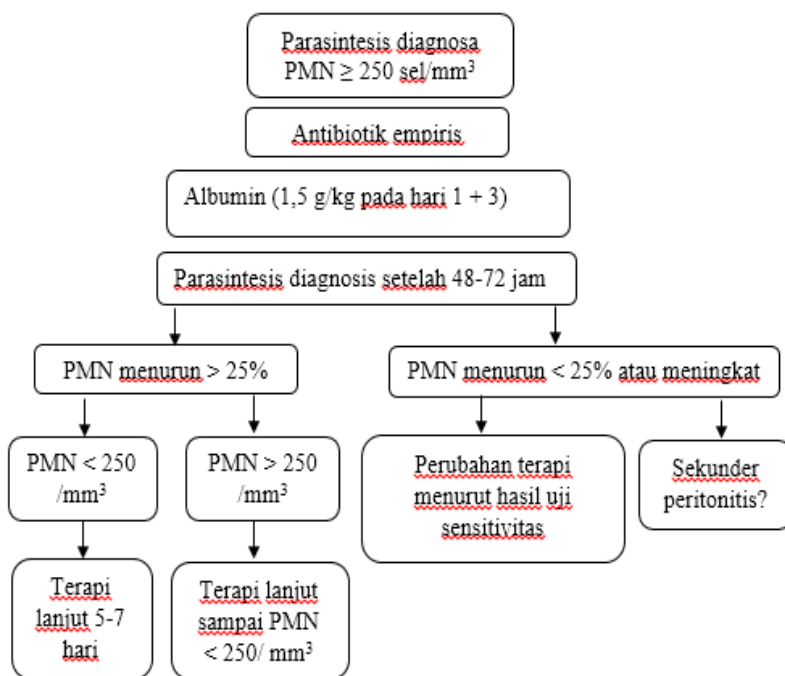
#### 2.4.7 Manajemen terapi

Setelah diagnosa SBP dibuat, mulai terapi dengan antibiotik sefalosporin generasi ketiga (yaitu, sefotaksim 2 g/8-12 jam IV atau seftriakson 1 g/24 jam IV) kecuali terdapat faktor risiko multi resisten bakteri. Infus albumin (1,5 g/kg dan 1 g/kg 48 jam kemudian). Terapi antibiotik diberikan selama 5 hari atau sampai hilangnya tanda-tanda infeksi. Tindak lanjut paracentesis membantu mengevaluasi respon terhadap terapi (Dever dan Syeikh, 2015).

Pasien dengan asites yang sebelumnya mengalami SBP, diberikan norfloksasin 400 mg / hari. Pasien dengan asites dan penyakit hepar lanjut yang sebelumnya tanpa SBP dan konsentrasi protein cairan asites rendah ( $< 15 \text{ g / liter}$ ) diberikan norfloksasin 400 mg / hari (Gustot dan Moreau, 2015a). Untuk infeksi nosokomial pada SBP dapat diberikan tazobaktam-pipersilin 4g/6jam IV dan meropenem 1g/8jam IV (Gustot dan Moreau, 2015b).

**Tabel II.5** Terapi antibiotik empiris untuk SBP

Infeksi	Antibiotik
SBP	<p>Sefotaksim 2g/6jam atau 2g/12jam IV  Amoksisilin - Asam klavulanat 1-0,2g/8jam lalu 0,5-0,125 g/8jam PO  (Gustot dan Moreau, 2015b).</p> <p>Sefotaksim 2g setiap 8jam IV; Seftriakson 1g setiap 12 jam IV (Runyon, 2012).</p> <p>Ampisilin 1g/dosis IV tiap 4-6 jam +  Gentamisin 1,5-2mg/kgBB/dosis IV tiap 12 jam;  Seftriakson 1-2g tiap 8 jam; Sefprozidim 1g tiap 8 jam (Pilihan terakhir) (PPAB RSUD Dr.Soetomo, 2009).</p>

**Gambar 2.6** Algoritme terapi SBP (Dancygier, 2014).

## 2.5 Tinjauan Tentang Antibiotik

### 2.5.1 Prinsip Penggunaan Antibiotik

Prinsip – prinsip yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik meliputi:

#### (1). Mencegah resistensi

Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan cara yaitu:

- Mengurangi masuknya antibiotik ke dalam patogen

Membran luar bakteri gram-negatif bersifat permeabel yang menyebabkan molekul polar berukuran besar tidak dapat memasuki sel. Molekul polar kecil, termasuk antibiotik masuk ke dalam sel melalui saluran protein yang disebut porin. Mutasi atau hilangnya saluran porin dapat memperlambat laju atau mencegah masuknya obat ke dalam sel dan efektif mengurangi konsentrasi obat di tempat target. Jika target adalah intraseluler dan obat memerlukan transpor aktif untuk melintasi membran sel namun terjadi mutasi yang memperlambat atau mengganggu transport ini maka dapat terjadi resistensi.

- Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel oleh *efflux pump*

*Efflux pump* merupakan mekanisme resistensi yang menonjol dari mikroba. Efflux pump yang terjadi diawal, akan meningkatkan MIC hanya sedikit. Namun, peningkatan MIC ini cukup untuk memungkinkan replikasi mikroba lebih lanjut dan peningkatan frekuensi mutasi sehingga terjadi resistensi melalui mutasi kromosom yang lebih kuat.

- Pelepasan enzim mikroba yang merusak antibiotik

Inaktivasi antibiotik adalah mekanisme umum resistensi obat. Resistensi bakteri terhadap aminoglikosida dan antibiotik  $\beta$ -laktam biasanya

disebabkan oleh produksi enzim modifikasi aminoglikosida atau  $\beta$ -laktamase.

- Perubahan protein mikroba yang mengubah *prodrug* menjadi gugus efektif

Perubahan ini menyebabkan berkurangnya afinitas obat untuk target atau enzim yang mengubah *prodrug* menjadi obat aktif. Perubahan tersebut mungkin disebabkan karena mutasi (resistensi fluorokuinolon) atau modifikasi sasaran (resistensi terhadap makrolida dan tetrasiklin) (Brunton, 2011).

## (2). Farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik

Pada kondisi infeksi, patogen penyebabnya tidak di seluruh tubuh, tapi di organ tertentu. Agar efektif, antibiotik harus sampai ke tempat patogen dan menembus ke dalam kompartemen yang terinfeksi. Oleh karena itu, dalam memilih antibiotik pertimbangan penting adalah obat tersebut dapat menembus ke tempat infeksi. Penetrasi obat ke dalam kompartemen anatomi tergantung pada barier fisik yang dilintasi molekul, sifat kimia dari obat, dan adanya transporter *multidrug* (Brunton, 2011). Secara umum terdapat dua kelompok antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu

- Time dependent killing*: aktivitas anti-mikroba terjadi setelah mencapai ambang maksimum kemudian berhenti setelah konsentrasi jatuh di bawah MIC. Beta-laktam (penisilin, sefalosporin dan karbapenem) mencapai puncaknya pada konsentrasi sekitar 4-5 kali di atas MIC dan konsentrasi yang lebih tinggi tidak mengakibatkan peningkatan aktivitas bakterisida. Besarnya pembunuhan patogen ditentukan oleh lamanya paparan bakteri terhadap obat tersebut (Finberg dan Guharoy, 2012).

b. *Concentration dependent killing*: contoh antibiotik golongan ini adalah aminoglikosida dan kuinolon. Semakin tinggi konsentrasi makin cepat efek bakterisidanya namun dibatasi oleh keamanannya (Finberg dan Guharoy, 2012).

(3). Meningkatkan keberhasilan terapi dengan kombinasi antibiotik yang sinergis

Dua antibiotik yang diberikan bersama-sama memiliki efek penghambatan lebih besar daripada antibiotik tunggal. Contohnya adalah penggunaan penisilin dan gentamisin untuk mengobati endokarditis enterokokal. Dua antibiotik yang sinergis *in vitro* dan klinis lebih efektif daripada penisilin saja (Finch, 2009).

(4). Efek samping antibiotik

Reaksi alergi merupakan reaksi merugikan yang ditimbulkan oleh antibiotik. Reaksi alergi atau hipersensitivitas dapat berupa langsung (*IgE-mediated*) atau ditunda dan biasanya bermanifestasi sebagai ruam; anafilaksis adalah manifestasi yang paling parah (Leekha *et al.*, 2011).

## 2.5.2 Jenis Antibiotik

a. Antibiotik  $\beta$ -laktam

- Penisilin

Penisilin menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidase sintesis dinding sel bakteri (Deck dan Winston, 2014). Konsentrasi penisilin dalam jaringan dan sekresi seperti cairan sendi, cairan pleura, cairan perikardial, dan empedu tercapai dengan mudah. Konsentrasi rendah ditemukan dalam sekresi prostat, jaringan otak, dan cairan intraokular. Penisilin dieliminasi dengan cepat, terutama dengan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular ginjal (Brunton, 2011).

**Tabel II.6** Antibiotik golongan penisilin (Brunton, 2011).

Golongan	Contoh	Aktivitas
Aminopenisilin	Ampisilin Amoksisilin	Selain mempunyai aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, juga mempunyai aktivitas yang luas terhadap Gram-negatif, seperti <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , dan <i>Proteus mirabilis</i> .
Ureidopenisilin	Piperasilin	Aktivitas antibiotik terhadap <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , dan Gram negatif lainnya. Golongan ini dirusak oleh beta-laktamase.

**Tabel II.7** Tabel farmakokinetik antibiotik golongan penisilin (Masoud *et al.*, 2014).

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	% Ikatan Protein	% Metabolit
Ampisilin	Oral, IM, IV	0,5	17	10
Amoksisilin	Oral	1	17	10
Piperasilin	IM, IV	1,3	30	-

Amoksisilin dan piperasilin tersedia dalam kombinasi dengan inhibitor  $\beta$ -laktamase yaitu asam klavulanat dan tazobaktam. Penambahan inhibitor  $\beta$ -laktamase untuk memperluas aktivitas termasuk *S. aureus* yang memproduksi  $\beta$ -laktamase serta beberapa bakteri gram negatif yang memproduksi  $\beta$ -laktamase (Deck dan Winston, 2014).

#### - Sefalosporin

Sefalosporin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mekanisme serupa dengan penisilin (Brunton, 2011). Sefalosporin umumnya lebih tahan terhadap  $\beta$ -laktamase dari penisilin.  $\beta$ -Laktamase yang aktif terhadap penisilin tetapi tidak aktif terhadap sefalosporin disebut penisilinase. Beta-laktamase yang menonaktifkan sefalosporin yaitu sefalosporinase (Gallager dan Macdougall, 2012). *Escherichia coli* dan



*Klebsiella* sp mengekspresikan *extended-spectrum*  $\beta$ -laktamase yang dapat menghidrolisis sefalosporin (Deck dan Winston, 2014).

Golongan sefalosporin yang digunakan pada pasien sirosis dengan infeksi bakteri adalah generasi ketiga yaitu sefotaksim dan seftriakson. Antibiotik ini memiliki aktivitas kurang aktif terhadap kokus Gram-postif dibanding generasi I, tapi lebih aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk strain yang memproduksi  $\beta$ -laktamase (Brunton, 2011).

**Tabel II.8** Parameter farmakokinetik sefalosporin generasi ketiga (Masoud *et al*, 2014).

Obat	Cara Pemberian	Waktu Paruh (jam)	Ekskresi Ginjal (%)	Ikatan Protein (%)
Sefotaksim	IM, IV	0,9-1,3	40-60	40
Seftriakson	IM, IV	6-9	40-65	95
Seftazidim	IM,IV	1,8-2,2	80-90	10

#### - Inhibitor $\beta$ -laktamase

Inhibitor  $\beta$ -laktamase melindungi antibiotik beta-laktam dengan cara menginaktivasi  $\beta$ -laktamase sehingga mencegah kerusakan antibiotik  $\beta$ -laktam. Asam klavulanat merupakan *suicide inhibitor* yang mengikat  $\beta$ -laktamase dari bakteri Gram positif dan Gram negatif secara ireversibel. Obat ini dikombinasi dengan amoksisilin untuk pemberian oral dan dengan tikarsilin untuk pemberian parenteral. Kombinasi asam klavulanat dan tikarsilin memperluas spektrumnya terhadap basil Gram negatif, *S.aureus*, *Bacterioides spp* (Brunton, 2011).

Tazobaktam adalah asam sulfon penisilinat inhibitor  $\beta$ -laktamase. Dibandingkan dengan inhibitor lain, tazobaktam memiliki aktivitas yang buruk terhadap kromosom  $\beta$ -laktamase yang diinduksi dari *Enterobacteriaceae* tetapi memiliki aktivitas yang baik terhadap banyak

plasmid  $\beta$ -laktamase. Tazobaktam dikombinasi dengan piperasilin untuk penggunaan parenteral. Waktu paruhnya memanjang dengan kombinasi ini namun aktivitasnya tidak meningkat terhadap *P. aeruginosa* karena resisten terhadap kromosom  $\beta$ -laktamase (Brunton, 2011).

- Karbapenem

Secara struktural antibiotik golongan karbapenem terkait dengan antibiotik  $\beta$ -laktam. Karbapenem digunakan untuk infeksi yang serius termasuk sepsis dan pneumonia. Meropenem merupakan salah satu antibiotika golongan karbapenem yang memiliki spektrum luas dengan aktivitas yang baik terhadap banyak batang gram-negatif, termasuk *P.aeruginosa*, dan organisme anaerob. Antibiotika ini tahan terhadap  $\beta$ -laktamase tapi tidak karbapenemase atau *metallo*  $\beta$ -laktamase. Karbapenem menembus jaringan tubuh dan cairan dengan baik, termasuk cairan cerebrospinal. Antibiotik ini dieliminasi melalui ginjal, dan dosis harus disesuaikan pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Dosis meropenem IV adalah 0,5-1 g setiap 8 jam. Karbapenem juga merupakan terapi pilihan untuk infeksi serius yang disebabkan oleh ESBL bakteri gram negatif (Deck & Winston, 2014).

b. Penghambat DNA girase

- Fluorokuinolon

Kuinolon bekerja dengan memblokir sintesis DNA bakteri yaitu menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV bakteri. Penghambatan topoisomerase IV mengganggu pemisahan replikasi kromosom DNA selama pembelahan sel (Deck & Winston, 2014). Pada bakteri gram positif (seperti *S. aureus*), yang dihambat oleh kuinolon adalah

topoisomerase IV. Sebaliknya, DNA girase yang dihambat oleh kuinolon pada bakteri gram negatif seperti *E. coli* (Brunton, 2011).

Antibiotik golongan kuinolon yang digunakan pada pasien sirosis dengan infeksi bakteri yaitu norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin. Antibiotik ini bersifat bakterisida dan efektif melawan *E. coli* dan berbagai jenis *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* dan *Neisseria*. Fluorokuinolon juga memiliki aktivitas yang baik terhadap *staphylococci* tetapi tidak terhadap strain *methicillin-resistant*. Siprofloksasin lebih aktif daripada norfloksasin terhadap *P. aeruginosa* (Brunton, 2011).

**Tabel II.9** Parameter farmakokinetika antibiotik golongan kuinolon (Deck & Winston, 2014).

Antibiotik	Waktu paruh (jam)	Bioavailabilitas oral (%)	Rute ekskresi primer
Siprofloksasin	3-5	70	Renal
Norfloksasin	3,5-5	80	Renal
Levofloksasin	5-7	95	Renal

### c. Aminoglikosida

Aminoglikosida bersifat bakterisida dan termasuk antibiotika *concentration dependent* yaitu pada konsentrasi yang lebih tinggi akan lebih besar bakteri yang dibunuh (Brunton, 2011). Aminoglikosida adalah inhibitor ireversibel sintesis protein. Di dalam sel, aminoglikosida mengikat spesifik 30S-subunit protein ribosom sehingga sintesis protein terhambat. Sebagian besar aminoglikosida efektif melawan bakteri Gram negatif aerobik (Deck & Winston, 2014).

Gentamisin efektif terhadap organisme Gram positif maupun Gram negatif. Kombinasi gentamisin dengan antibiotik  $\beta$ -laktam bersifat sinergis sehingga efektif terhadap bakteri Gram-negatif yang mungkin resisten

dengan antibiotik lain. Streptokokus dan enterokokus mudah resisten terhadap gentamisin karena kegagalan obat untuk menembus ke dalam sel. Namun, kombinasi gentamisin dengan vankomisin atau penisilin akan menghasilkan efek bakterisida kuat karena disebabkan oleh peningkatan absorpsi obat yang terjadi dengan penghambatan sintesis dinding sel (Deck & Winston, 2014).

Neomisin diabsorpsi dengan buruk di saluran pencernaan. Setelah pemberian oral, flora usus dibunuh dan obat diekskresikan dalam feses. Ekskresi obat terutama melalui filtrasi glomerulus ke dalam urin. Waktu paruh normal aminoglikosida di serum 2-3 jam, meningkat menjadi 24-48 jam pada pasien dengan penurunan yang signifikan dari fungsi ginjal (Deck & Winston, 2014).

#### d. Nitroimidazol

Nitroimidazol merupakan obat antiprotozoal yang juga memiliki aktivitas antibakteri yang ampuh melawan bakteri anaerob, termasuk spesies *Bacteroides* dan *Clostridium*. Metronidazol merupakan golongan nitroimidazol yang digunakan pada pasien. Metronidazol diserap secara selektif oleh bakteri anaerob dan protozoa yang sensitif. Obat ini dimetabolisme di hepar dan dapat terakumulasi pada pasien dengan gangguan hepar. Metronidazol diindikasikan untuk pengobatan anaerobik atau infeksi intra-abdomen (kombinasi dengan antibiotika lainnya dengan aktivitas terhadap organisme aerobik), vaginitis (trikomona infeksi, vaginosis bakteri), infeksi *Clostridium difficile*, dan abses otak. Ikatan metronidazol dengan protein yaitu 10-20% dan waktu paruh obat 7,5 jam (Deck & Winston, 2014).

### 2.5.3 Interaksi Obat

#### a. Aminoglikosida

**Tabel II.10** Interaksi antibiotik golongan aminoglikosida (Tatro, 2009; Baxter, 2010)

Obat	Interaksi	Tingkat Kejadian	Derajat Keparahan
Diuretik kuat (Furosemid)	Dapat meningkatkan efek nefrotoksik dan ototoksik	<i>Suspected</i>	Mayor
Penisilin	Penggunaan piperasilin menjadi faktor resiko terkait nefrotoksitas aminoglikosida	<i>Probable</i>	Moderat
Sefotaksim, Seftriakson	Dapat meningkatkan efek nefrotoksik	<i>Suspected</i>	Moderat
Vankomisin	Nefrotoksitas meningkat.	<i>Possible</i>	Minor

#### b. Penisilin

**Tabel II.11** Interaksi antibiotik golongan penisilin (Tatro, 2009; Baxter, 2010; Piscitelli, 2011)

Obat	Interaksi	Tingkat Kejadian	Derajat Keparahan
Allopurinol	Peningkatan risiko ruam kulit bila amoksisilin diberikan bersama allopurinol.	<i>Suspected</i>	Moderat
Metotreksat	Piperasilin dapat menurunkan ekskresi metotreksat	<i>Probable</i>	Mayor
Nifedipin	Nifedipin meningkatkan absorpsi amoksisilin.	<i>Probable</i>	Minor

## c. Sefalosporin

**Tabel II.12** Interaksi antibiotik golongan sefalosporin (Tatro, 2009; Baxter, 2010; Piscitelli, 2011)

Obat	Interaksi	Tingkat Kejadian	Derajat Keparahan
Suplemen kalsium	Pembentukan endapan kalsium di paru paru atau ginjal bila diberikan dengan seftriakson	<i>Probable</i>	Mayor
Metotreksat	Seftriakson, Seftazidim meningkatkan ekskresi metotreksat	<i>Possible</i>	Mayor
Aminoglikosida	Dapat meningkatkan nefro-toksisitas	<i>Suspected</i>	Moderat

## d. Kuinolon

**Tabel II.13** Interaksi antibiotik golongan kuinolon (Tatro, 2009; Baxter, 2010)

Obat	Interaksi	Level Kejadian	Derajat Keparahan
Antasida	Menurunkan efek farmakologi siprofloksasin	<i>Probable</i>	Moderat
Antagonis reseptor H <sub>2</sub>	Famotidin dapat mengurangi kadar serum norfloksasin.	<i>Possible</i>	Moderat
Sukralfat	Sukralfat menyebabkan berkurangnya absorpsi siprofloksasin, norfloksasin.	<i>Probable</i>	Moderat
Fenitoin	Siprofloksasin menurunkan konsentrasi serum fenitoin	<i>Possible</i>	Moderat

## e. Metronidazol

**Tabel II.14** Interaksi antibiotik metronidazol (Tatro, 2009).

Obat	Interaksi	Level Kejadian	Derajat Keparahan
Fenitoin	Meningkatkan efek farmakologi fenitoin	<i>Possible</i>	Moderat
Fenobarbital	Kegagalan terapi dari metronidazol	<i>Suspected</i>	Moderat

**2.5.4 Regimen Antibiotik**

Dosis antibiotik pada pasien dengan disfungsi hepar menjadi masalah karena tidak ada *counterpart* hepar seperti klirens kreatinin untuk menilai fungsi hepar secara akurat. Penyesuaian dosis biasanya tidak diperlukan pada insufisiensi hepar yang ringan sampai moderat. Insufisiensi hepar yang berat diperlukan penyesuaian dosis pada antibiotik yang mempunyai potensi hepatotoksik. Penurunan dosis total harian sebesar 50% pada insufisiensi hepar yang berat (Cunha, 2015). Dosis antibiotik pada pasien sirosis hepatik dengan *child-pugh* B harus diturunkan 25% untuk antibiotik yang dimetabolisme di hepar ( $\geq 60\%$ ) dan *child-pugh* C harus diturunkan 50% dari dosis standarnya (Dipiro, 2008).

## a. Penisilin

Penisilin dieliminasi melalui sekresi tubular ginjal dan juga diekskresi dalam empedu kecuali nafsilin karena dieliminasi melalui empedu dalam jumlah kecil (Halilovic dan Heintz, 2014). Amoksisilin-asam klavulanat merupakan antibiotik yang umum menginduksi kerusakan hepar sehingga harus digunakan dengan hati-hati (Stine dan Lewis, 2013).

## a. Sefalosporin

Sefotaksim dimetabolisme dalam hepar 40-50% menjadi metabolit aktif deasetilasi. Waktu paruh sefotaksim pada pasien sirosis menjadi tiga

kali lipat dibanding pada pasien tanpa gangguan hepar dan total klirens sefotaksim juga menurun akibat gangguan metabolisme di hepar. Seftriakson mengikat protein dengan baik serta disekresi dalam empedu (30-60% total klirens). Dosis tunggal seftriakson pada pasien sirosis dengan *child-pugh* B atau C tidak memiliki perbedaan waktu paruh dan klirens yang signifikan dibanding subyek sehat. Pada pasien sirosis dengan atau tanpa asites juga tidak ditemukan perbedaan waktu paruh yang signifikan namun fraksi obat terikat dalam plasma meningkat sebesar 84% pada pasien sirosis tanpa asites dan 222% pada pasien dengan asites. Volume distribusi dan total klirens obat meningkat sebesar 35-60% pada pasien sirosis dengan asites. Para peneliti menunjukkan satu *outlier* bahwa pasien sirosis dengan insufisiensi ginjal memiliki klirens obat terikat hanya 0,752 ml/min/kg sehingga penurunan dosis seftriakson tidak diperlukan karena indeks terapinya lebar. Penurunan dosis sebesar 50% dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit hepar yang berat. Penyesuaian dosis juga direkomendasikan pada pasien gangguan hepar bersamaan dengan gagal ginjal (Halilovic dan Heintz, 2014).

#### b. Fluorokuinolon

Semua fluorokuinolon dalam plasma berikatan dengan protein dengan ikatan yang lemah dan dalam hepar mengalami metabolisme yang bervariasi pada antibiotik tertentu. Levofloksasin sebagian besar diekskresi melalui ginjal dan mengalami metabolisme dalam hepar yang terbatas. Norfloksasin dan siprofloksasin diekskresi oleh hepar dan ginjal. Dua antibiotik ini dimetabolisme dalam hepar menjadi beberapa metabolit dan memiliki aktivitas antimikroba yang kecil. Penyesuaian dosis siprofloksasin tidak diperlukan karena farmakokinetikanya tidak berubah pada pasien



sirosis sehingga dapat dengan aman diberikan dalam dosis biasa pada pasien tersebut (Halilovic dan Heintz, 2014).

### 2.5.5 Efek Samping Antibiotik

**Tabel II.15** Efek samping antibiotik yang digunakan pada pasien (Pflomm, 2011).

Antibiotik	Efek samping		
	Sering terjadi	Sesekali terjadi	Jarang terjadi
Amoksisilin-Asam klavulanat	Alergi, mual-muntah, diare, <i>Steven Johnson Syndrome</i> , ruam.	Anemia hemolitik, neutropenia, hepatitis kolestasis.	Kerusakan hati dan ginjal, granulositopenia/agranulositosis.
Piperasilin-Tazobaktam	Alergi, <i>Steven Johnson Syndrome</i> .	Disfungsi trombosit pada dosis tinggi.	Kerusakan hati dan ginjal, granulositopenia/agranulositosis.
Sefotaksim Seftriakson	Tromboplebitis	Alergi, anafilaksis, nyeri di tempat suntik, gangguan GI, hipoprotrombinemia dan kolelitiasis (seftriakson).	Anemia hemolitik, kelainan hematologi, disfungsi hepar, kerusakan ginjal, kejang, ensefalopati.
Siprofloksasin Levofloksasin Norfloksasin	-	Gangguan GI, sakit kepala, tremor; gelisah, bingung, ruam, infeksi <i>candida</i> eosinofilia, neutropenia, leukopenia, insomnia.	Halusinasi, anemia, psikosis, vertigo, kejang, parestesia, penglihatan kabur dan fotofobia, hepatitis, hiper dan hipoglikemia

**Tabel II.15** (Lanjutan) Efek samping antibiotik yang digunakan pada pasien (Pflomm, 2011).

Antibiotik	Efek samping		
	Sering terjadi	Sesekali terjadi	Jarang terjadi
Neomisin	-	Kerusakan saraf kedelapan dan ginjal, gangguan GI.	Blokade neuro-muskular dan apnea.
Gentamisin	-	Kerusakan vestibular dan ginjal, ruam	Kerusakan pendengaran, blokade neuromuskular dan apnea, neurotoksisitas, polineuropati, anafilaksis.
Metronidazol	Mual, sakit kepala, anoreksia.	Muntah, diare, mulut kering, stomatitis, insomnia, kelemahan, vertigo, tinnitus, paresthesia, ruam, air seni gelap, uretra terbakar, kandidiasis	Leukopenia, pankreatitis, kejang, neuropati perifer, ensefalopati, sindrom serebelar dengan ataksia.
Meropenem	-	Flebitis, nyeri di tempat suntikan, demam, urtikaria, ruam, pruritus, diare, mual, muntah dan hipotensi sementara selama infus intravena	Sedikit menimbulkan kejang

### 2.5.6 Antibiotik Yang Kontra Indikasi Dengan Sirosis Hepatik

Beberapa antibiotik yang kontra indikasi dengan pasien sirosis yaitu

- Kloramfenikol – beresiko tinggi menekan sumsum tulang
- Eritromisin – menyebabkan kolestasis
- Tetrasiklin – bersifat hepatotoksik
- Asam Nalidiksat
- Nitrofurantoin – toksik pada penggunaan jangka panjang  
(Amarapurkar, 2011).

## 2.6 Drug Related Problems (Problem Terkait Obat)

### 2.6.1 Definisi

*Drug Related Problem* (DRP) adalah setiap kejadian yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat dan mempengaruhi pencapaian tujuan terapi dan membutuhkan pertimbangan dan keputusan dari profesional untuk menyelesaikan permasalahannya. Komponen dari *Drug Related Problem* (DRP) yaitu :

- (1) Kejadian yang tidak diharapkan atau resiko kejadian yang dialami pasien. Permasalahannya dapat berupa *medical complaint*, tanda, gejala, diagnosis, penyakit, ketidakmampuan, kegagalan hasil laboratorium yang tidak normal. Kejadian tersebut dapat menjadi hasil dari kondisi fisiologis, psikologis, sosiokultural, atau ekonomi.
- (2) Terapi obat (produk atau regimen dosis) terkait dengan permasalahan
- (3) Adanya keterkaitan antara kejadian yang tidak diharapkan pasien dengan terapi obat. Hubungan tersebut berupa:
  - a. Konsekuensi terapi obat, baik berupa keterkaitan langsung ataupun hubungan sebab akibat.

b. Perlunya tambahan atau modifikasi terapi obat sebagai solusi (Cipolle, 2012).

### **2.6.2 Klasifikasi DRP**

(1). Tidak membutuhkan terapi obat

- Adanya terapi duplikat
- Tidak ada indikasi medis
- Terapi non obat lebih tepat
- Ketergantungan / reaksi penggunaan narkotika
- Mengobati efek samping

(2). Membutuhkan terapi tambahan

- Terapi pencegahan
- Kondisi yang tidak diterapi
- Terapi sinergis

(3). Obat tidak efektif

- Tersedia obat yang lebih efektif
- Bentuk sediaan tidak tepat
- Adanya kontraindikasi
- Obat tidak diindikasikan untuk kondisi yang dialami

(4). Dosis terlalu rendah

- Dosis tidak efektif
- Frekuensi tidak tepat
- Rute pemberian yang salah

- Interaksi obat
- Penyimpanan yang salah
- Durasi pemberian yang tidak tepat

(5). Reaksi yang merugikan

- Efek yang tidak diinginkan
- Obat tidak aman bagi pasien
- Adanya interaksi obat
- Rute pemberian yang salah
- Reaksi alergi
- Peningkatan atau penurunan dosis terlalu cepat

(6). Dosis terlalu tinggi

- Dosis terlalu berlebihan bagi pasien sehingga dapat menyebabkan toksisitas
- Frekuensi terlalu pendek
- Durasi pemberian terlalu lama
- Adanya interaksi obat

(7). Kepatuhan

- Tidak memahami instruksi
- Pasien lebih suka untuk tidak mengambil terapi
- Produk obat tidak tersedia
- Pasien lupa untuk minum obat.
- Pasien tidak mampu menelan obat

(Cipolle, 2012).

## 2.7 Studi Penggunaan Obat (*Drug Utilization Study*)

Studi penggunaan obat didefinisikan oleh WHO sebagai pemasaran, pendistribusian, peresepan dan penggunaan obat dalam masyarakat dengan penekanan khusus pada hasil medis, sosial, dan konsekuensi ekonomi. Studi penggunaan obat tidak hanya mengatasi aspek medis dan nonmedis yang mempengaruhi resep, pengeluaran, administrasi, dan penerimaan obat, tetapi juga efek penggunaan obat di semua sistem pelayanan kesehatan (Lee *et al.*, 2013).

Tujuan dari DUS adalah untuk mengukur penggunaan obat pada keadaan sekarang, perkembangan tren, dan waktu pemakaian obat di berbagai tingkat sistem pelayanan kesehatan, baik nasional, regional, lokal, atau institusional. Data dari penggunaan obat suatu penelitian tersebut dapat digunakan untuk memperkirakan penggunaan obat pada populasi meliputi usia, jenis kelamin, kelas sosial, morbiditas, dan karakteristik lain serta untuk mengidentifikasi daerah yang mungkin berlebihan atau *underutilization*. Selain itu, juga dapat digunakan sebagai data untuk menghitung tingkat reaksi obat merugikan, untuk memantau penggunaan terapi obat kategori tertentu (narkotika dan psikotropika) (Lee *et al.*, 2013)..

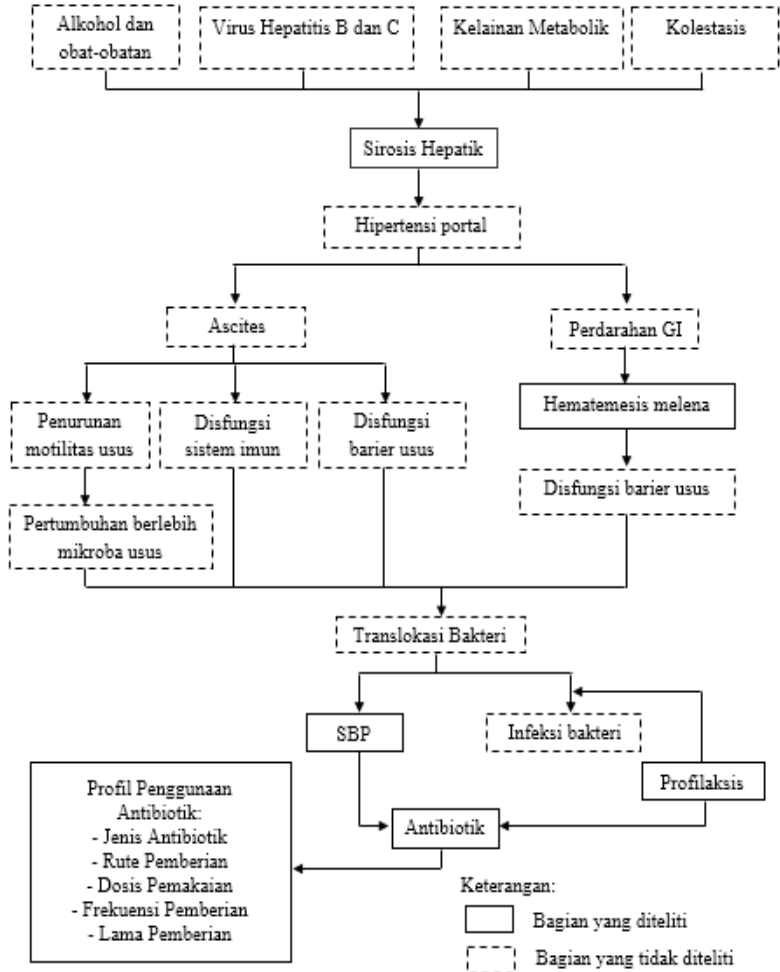
Studi penggunaan obat dapat bersifat kualitatif dan kuantitatif. Studi kualitatif menilai kesesuaian penggunaan obat, biasanya dengan menghubungkan data resep dengan alasan ditulisnya resep tersebut. Studi kuantitatif menghitung jumlah pasien dalam populasi tertentu yang menggunakan obat selama jangka waktu tertentu (Lee *et al.*, 2013). Tiga kategori dari DUS yaitu:

- a. Retrospektif, yaitu data dikumpulkan dan dianalisis setelah peresepan, penyaluran dan penggunaan obat telah terjadi.

- b. *Concurrent review*, yaitu tinjauan yang dilakukan bersamaan dengan proses penyaluran.
- c. *Prospektif*, yaitu berdasarkan obat yang lengkap dan riwayat medis yang diperoleh dari wawancara dan memungkinkan praktisi untuk mengevaluasi terapi pasien (Truter, 2008).

**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL DAN OPERASIONAL**

**3.1 Kerangka Konseptual**



**Gambar 3.1** Kerangka konseptual



Sirosis adalah kerusakan difus hepar yang ditandai dengan fibrosis dan perubahan arsitektur hepar normal menjadi nodul struktural yang abnormal. Hasil akhirnya adalah penggantian sel hepatosit dengan jaringan fibrosa. Sirosis dapat disebabkan oleh alkohol, virus hepatitis B dan C, kelainan metabolik dan kolestasis.

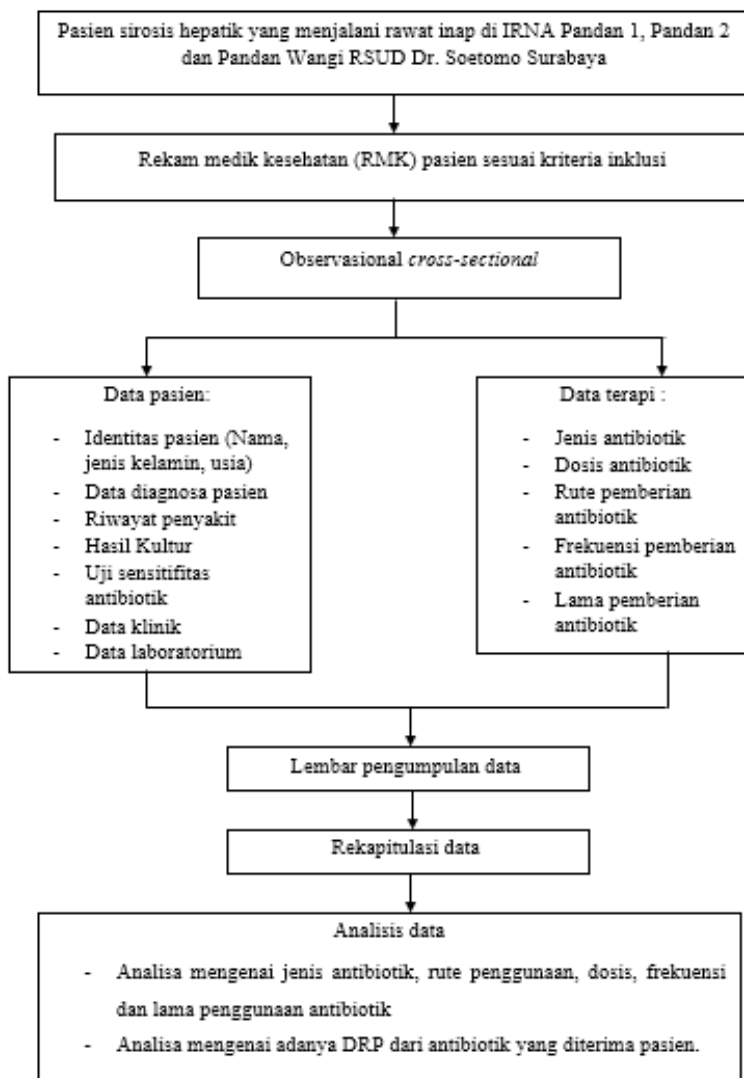
Pada pasien sirosis terjadi penurunan motilitas usus yang selanjutnya terjadi peningkatan pertumbuhan bakteri usus. Penurunan motilitas usus terjadi karena stimulasi simpatis, peningkatan sintesis nitrit oksida, kerusakan struktur dinding usus dan kerusakan oksidatif usus. Pertumbuhan bakteri usus yang berlebih menyebabkan translokasi bakteri. Translokasi bakteri adalah migrasi bakteri atau fragmen bakteri dari lumen usus ke kelenjar getah bening mesenterika. Translokasi bakteri terjadi pada 25-30% pasien dengan sirosis dan dapat disebabkan oleh bakteri atau fragmen bakteri, seperti endotoksin atau DNA bakteri, yang menyebabkan pelepasan sitokin pro inflamasi dan *nitric oxide*. Pelepasan sitokin pro inflamasi dan *nitric oxide* menyebabkan perubahan struktur dan permeabilitas mukosa usus. Mekanisme lain translokasi bakteri yaitu karena disfungsi sistem imun. Disfungsi sistem imun menyebabkan penurunan kemampuan imun untuk membersihkan sitokin, bakteri, dan endotoksin dari peredaran darah. Kondisi ini menyebabkan pasien mengalami infeksi *spontaneous bacterial peritonitis*.

Infeksi bakteri juga rentan terjadi pada pasien sirosis dengan perdarahan GI. Pada perdarahan GI, infeksi disebabkan oleh peningkatan translokasi bakteri karena peningkatan permeabilitas mukosa, perdarahan usus yang berhubungan dengan iskemia dan pertumbuhan bakteri berlebih karena adanya darah di lumen usus. Antibiotik profilaksis diperlukan pada

pasien dengan perdarahan GI untuk mengurangi kejadian infeksi yang disebabkan oleh bakteri enterik.

Pada penggunaan antibiotik harus dipantau karena rentan terjadi resistensi bakteri dan beberapa antibiotik cenderung menyebabkan kerusakan hati dan ginjal sehingga penggunaan antibiotik harus hati-hati. Dari uraian tersebut, dilakukan penelitian yang akan mengidentifikasi pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic meliputi jenis antibiotik, rute pemberian, dosis, frekuensi dan lama pemberian antibiotik.

### 3.2 Kerangka Operasional



**Gambar 3.2** Kerangka operasional

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional yang dianalisis secara deskriptif dan pengumpulan data secara *cross-sectional*. Bersifat deskriptif karena bertujuan untuk mendeskripsikan secara sistematis profil pola penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP. *Cross-sectional* merupakan pengumpulan data yang dilakukan pada satu titik waktu tertentu.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Tempat penelitian adalah di IRNA Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan waktu penelitian mulai 22 Maret 2016 – 22 Juni 2016.

#### **4.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang didiagnosis sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP yang telah menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### **4.3.2 Sampel**

Sampel penelitian adalah pasien yang didiagnosis sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 22 Maret 2016 – 22 Juni 2016 yang memenuhi kriteria inklusi.

### 4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diambil dengan teknik *total sampling* dengan metode *time limited sampling* yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yang memasuki rentang waktu yang telah ditentukan yaitu selama periode 22 Maret 2016 – 22 Juni 2016.

### 4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### - Kriteria Inklusi

Pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP yang mendapat terapi antibiotik dan menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang MRS pada periode 22 Maret 2016 – 22 Juni 2016.

#### - Kriteria Eksklusi

Pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP yang mendapat terapi antibiotik dan menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memiliki data rekam medik yang tidak lengkap dikarenakan pasien pulang paksa.

### 4.5 Instrumen penelitian

Instrumen penelitian ini yaitu rekam medis kesehatan (RMK) bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo untuk pasien sirosis hepatic yang menjalani rawat inap pada periode 22 Maret 2016 – 22 Juni 2016 dan memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

#### 4.6 Definisi Operasional

##### a. Pasien sirosis hepatic

Semua pasien yang didiagnosa sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan SBP yang mendapat terapi antibiotik dan menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

##### b. Data klinis

Data yang berhubungan dengan tanda klinis pada hematemesis melena dan SBP yang ditunjukkan pasien, meliputi muntah darah, feses berwarna hitam, demam.

##### c. Data laboratorium

Data hasil analisis pemeriksaan laboratorium pasien dengan hematemesis melena dan SBP selama di rumah sakit meliputi tes darah lengkap, data kultur cairan ascites dan jumlah PMN cairan asites.

##### d. Regimen dosis

Rute pemakaian, dosis dan frekuensi antibiotik serta lamanya terapi yang diberikan untuk pasien.

##### e. Hematemesis melena

Hematemesis didefinisikan sebagai muntah darah sedangkan melena didefinisikan sebagai feses yang berwarna gelap dengan bau tajam yang khas (Garcia-Tsao, 2012). Dikatakan hematemesis jika muntah darah merah segar dengan jumlah yang signifikan ( $> 200$  ml) (Jairath dan Barkun, 2012).

##### f. SBP

Infeksi cairan asites tanpa adanya suatu peristiwa intra-abdomen (seperti sebagai perforasi usus) yang akan memudahkan masuknya organisme patogen ke dalam ruang peritoneal dengan diagnosa jumlah PMN cairan asites  $\geq 250$  sel/mm<sup>3</sup> (Guston dan Moreau, 2015a).

#### f. *Drug Related Problem* (DRP)

Permasalahan yang muncul terkait penggunaan antibiotik, diantaranya interaksi obat, dosis subterapeutik, overdosis, penggunaan obat tanpa indikasi, indikasi tidak diterapi, pemilihan obat yang tidak tepat dan efek samping obat.

### **4.7 Prosedur Pengumpulan Data**

Pengumpulan data dilakukan dengan tahapan sebagai berikut:

- (1). Mencatat data dari rekam medik pasien pada lembar pengumpul data yang meliputi :
  - a. Nomor rekam medik pasien
  - b. Identitas pasien (nama, umur, jenis kelamin)
  - c. Diagnosa dokter
  - d. Data klinik dan data laboratorium
  - e. Terapi pasien
- (2). Mencatat penggunaan antibiotik yang meliputi jenis antibiotik, dosis, rute penggunaan, frekuensi dan lama penggunaan antibiotik. Selain itu perlu diketahui penggunaan obat lain dan indikasi terapinya.
- (3). Melakukan analisis data

### **4.8 Pengolahan Data**

Pengolahan data dilakukan dengan cara melakukan pengelompokan berdasarkan demografi pasien yang meliputi persentase jenis kelamin, usia, dan komplikasi serta penyakit penyerta pada pasien sirosis.

#### 4.9 Analisis Data

Data dari lembar pengumpul data dilakukan rekapitulasi kedalam sebuah tabel induk, kemudian dilakukan analisa data yang disajikan dalam bentuk tabel, grafik atau narasi. Analisa data meliputi :

- a. Tabel berisi distribusi umur dan jenis kelamin pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan SBP.
- b. Tabel dan histogram yang berisi frekuensi penggunaan antibiotik.
- c. Analisa mengenai jenis antibiotik, rute penggunaan, dosis, frekuensi dan lama penggunaan antibiotik pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP.
- d. Analisa mengenai adanya DRP dari antibiotik yang diterima pasien.



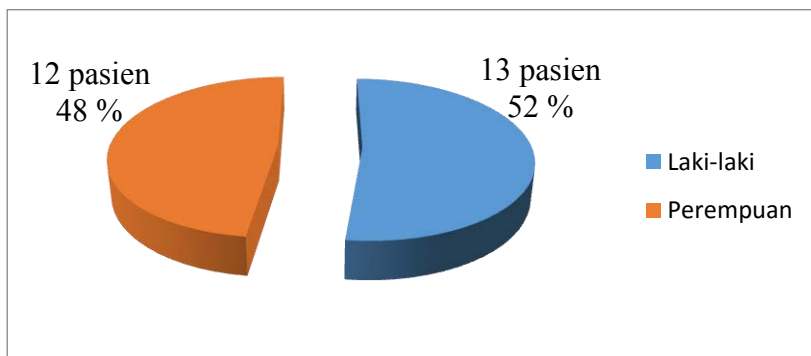
## BAB V

### HASIL PENELITIAN

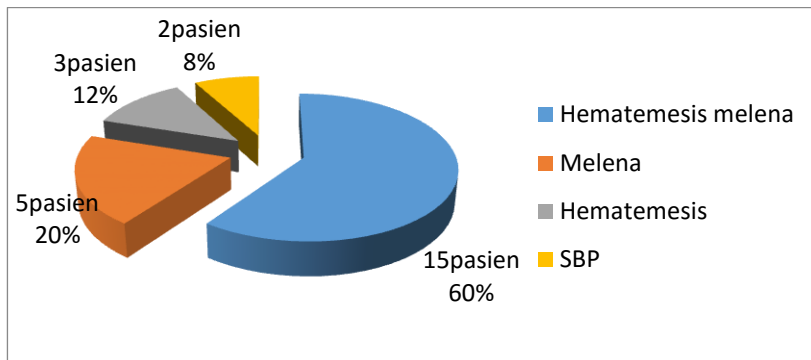
Penelitian tentang studi penggunaan antibiotika pada pasien sirosis hepatik dengan hematemesis melena dan atau SBP yang menjalani rawat inap di ruang Pandan 1, Pandan 2 dan Pandan wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode 22 Maret – 22 Juni 2016 diperoleh sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 25 pasien. Meode penelitian telah dinyatakan laik etik.

#### 5.1 Karakteristik Pasien

Dari keseluruhan pasien, jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu 52% dan perempuan 48%. Pada Gambar 5.1 menunjukkan bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Pada Gambar 5.2 diagnosis terbanyak yaitu sirosis hepatik dengan hematemesis melena sebesar 60%. Diagnosis yang lainnya yaitu melena (20%), hematemesis (12%) dan SBP (8%).



**Gambar 5.1** Jenis kelamin pasien



**Gambar 5.2** Diagnosa utama pasien

Pada Tabel V.1 menunjukkan bahwa mayoritas pasien berusia antara 54-63 tahun (32%). Rata-rata usia pasien yaitu 56 tahun. Usia pasien termuda yaitu 34 tahun sedangkan usia pasien tertua yaitu 89 tahun.

**Tabel V.1** Data umur dan jenis kelamin pasien

Rentang Usia Pasien	Jenis Kelamin		Jumlah	Persentase (%)
	Laki-laki	Perempuan		
34-43	5	0	5	20
44-53	3	2	5	20
54-63	2	6	8	32
64-73	3	3	6	24
74-83	0	0	0	0
84-93	0	1	1	4
Total	13	12	25	100

Rata – rata usia : 56 tahun

Usia termuda : 34 tahun

Usia tertua : 89 tahun

## 5.2 Lama Perawatan

Lama pasien yang dirawat dapat dilihat pada Tabel V.2. Mayoritas pasien sebesar 36% dirawat selama 5 - 7 hari. Rata-rata lama perawatan

pasien yaitu 7 hari. Lama perawatan terpendek yaitu 2 hari sedangkan terlama yaitu 14 hari.

**Tabel V.2** Lama perawatan pasien

Lama Perawatan (hari)	Jumlah	Persentase (%)
2 – 4	7	28
5 – 7	9	36
8 – 10	5	20
11 – 13	3	12
14 – 16	1	4
Total	25	100

Rata-rata lama perawatan : 7 hari

Terpendek : 2 hari

Terlama : 14 hari

### 5.3 Derajat Keparahan Sirosis Hepatik

Keparahan dari penyakit sirosis hepatic dapat dinilai melalui *child-pugh score*. Derajat keparahan sirosis hepatic pada pasien dapat dilihat pada Tabel V.3 menunjukkan pasien dengan child B memiliki jumlah yang terbanyak yaitu 48%.

**Tabel V.3** Derajat keparahan sirosis hepatic pada pasien

No.	Derajat Keparahan	Jumlah	Persentase (%)
1.	SH Child A	2	8
2.	SH Child B	12	48
3.	SH Child C	9	36
4.	SH Degenerasi maligna	2	8
Total		25	100

#### 5.4 Kondisi KRS Pasien

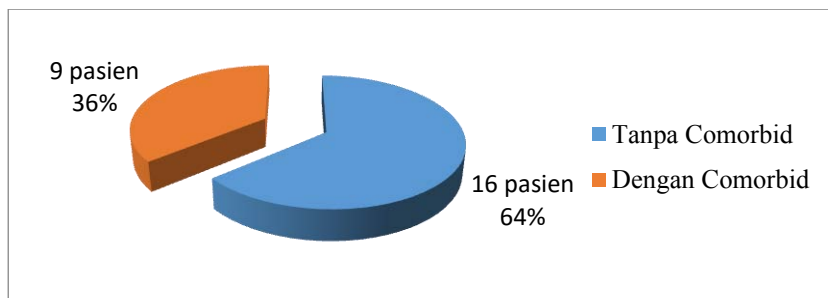
Kondisi KRS pasien yang dirawat di ruang rawat inap RSUD Dr. Soetomo pada periode Maret – Mei 2016 dapat dilihat pada Tabel V.4. Mayoritas kondisi pasien yang KRS yaitu dipulangkan (48%). Jumlah pasien yang meninggal cukup signifikan yaitu sebesar 36%. Pasien yang meninggal ini disebabkan karena mengalami syok sepsis dan syok hipovolemik.

**Tabel V.4** Kondisi KRS pasien

No.	Kondisi KRS	Jumlah	Persentase (%)
1.	Dipulangkan	12	48
2.	Meninggal	9	36
3.	Pindah ruang ke tropik	4	16
	Total	25	100

#### 5.5 Penyakit Penyerta/*Comorbid*

Pada Gambar 5.3 sebanyak 36% pasien memiliki penyakit penyerta dan penyakit yang menyertai diagnosa utama pasien tersebut dapat dilihat pada Tabel V.5. Pada tabel tersebut menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 paling banyak dialami oleh pasien sebesar 16%.



**Gambar 5.3** Jumlah pasien yang memiliki penyakit penyerta

**Tabel V.5** *Comorbid* pada pasien

No.	Penyakit Penyerta/ <i>Comorbid</i>	Jumlah	Persentase (%)
1.	Candidiasis oral	1	4
2.	DM tipe 2	4	16
3.	Gagal ginjal akut (GGA)	2	8
4.	<i>Hypertensive Heart Disease</i>	1	4
5.	Pneumonia	1	4
6.	RBBB komplrit	1	4

Keterangan: Satu pasien bisa mengalami lebih dari satu *comorbid*

### 5.6 Komplikasi

Komplikasi yang menyertai diagnosa utama pasien sirosis hepatic selain hematemesis melena dan atau SBP dapat dilihat pada Tabel V.6. Mayoritas pasien mengalami hipoalbuminemia sebesar 52% dan anemia (44%).

**Tabel V.6** Komplikasi pada pasien selain HM dan SBP

No	Komplikasi	Jumlah	Persentase (%)
1.	Anemia	11	44
2.	Ascites	7	28
3.	Ensefalopati Hepatik	8	32
4.	Efusi Pleura	2	8
5.	Hiponatremia	2	8
6.	Hiperkalemia	5	20
7.	Hipokalemia	3	12
8.	Hipoalbuminemia	13	52
9.	<i>Hepatorenal Syndrome</i>	4	16
10.	Ikhterus	1	4
11.	Sepsis	5	20
12.	Syok sepsis	4	16
13.	Varises Esofagus	8	32

Keterangan: Satu pasien bisa mengalami lebih dari satu komplikasi

### 5.7 Terapi Antibiotika

Antibiotika masuk kedalam salah satu terapi yang direkomendasikan dalam *guidelines* untuk hematemesis melena dan SBP. Antibiotika yang diberikan pada pasien ada yang ditujukan sebagai antibiotika profilaksis dan antibiotika terapeutik (empiris dan definitif). Pada Tabel V.7 antibiotika profilaksis diberikan pada 16 pasien sedangkan antibiotika terapeutik sebagai empiris diberikan pada 8 pasien dan sebagai definitif pada 1 pasien.

**Tabel V.7** Penggunaan antibiotika

No.	Penggunaan Antibiotika	Jumlah	Persentase (%)
1.	Profilaksis	16	64
2.	Terapeutik		
	- Empiris	8	32
	- Definitif	1	4

Jenis terapi antibiotika yang diterima pasien dapat dilihat pada Tabel V.8. Berdasarkan tabel tersebut, antibiotika profilaksis yang banyak diberikan yaitu sefotaksim (28%). Antibiotika terapeutik sebagai terapi empiris yang banyak diberikan yaitu sefotaksim (20%) sedangkan sebagai terapi definitif yaitu meropenem dan levofloksasin (4%).

**Tabel V.8** Jenis antibiotika yang diterima pasien

Terapi Antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
Antibiotika Profilaksis		
Sefalosporin		
- Sefotaksim	7	28
- Seftriakson	6	24
Fluorokuinolon		
- Siprofloksasin	5	20

**Tabel V.8** (Lanjutan) Jenis antibiotika yang diterima pasien

Terapi Antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
<b>Antibiotika Terapeutik</b>		
Sefalosporin		
- Sefotaksim	5	20
- Seftriakson	2	8
- Seftazidim	1	4
Fluorokuinolon		
- Siprofloksasin	3	12
- Levofloksasin	2	8
Karbapenem		
- Meropenem	1	4
Nitroimidazol		
- Metronidazol	3	12

Keterangan : Satu pasien bisa menerima lebih dari satu antibiotika

Pada Tabel V.9 menunjukkan rute, dosis dan frekuensi penggunaan antibiotika tunggal dan kombinasi. Antibiotika tunggal sebagai profilaksis yang banyak diberikan yaitu sefotaksim i.v 3x1g (24%) dan seftriakson i.v 2x1g (24%) sedangkan sebagai antibiotika empiris yang banyak diberikan yaitu sefotaksim i.v 3x2g (8%) dan siprofloksasin i.v 2x400mg (8%) dan sebagai antibiotika definitif yaitu meropenem i.v 2x1g - levofloksasin i.v 750mg/48jam (4%).

**Tabel V.9** Rute, dosis dan frekuensi antibiotika

No.	Nama Antibiotik	Rute	Dosis	Frekuensi	Jumlah	%
<b>Antibiotik Profilaksis</b>						
1.	Sefotaksim	IV	2g 1g 1g	2x 3x 2x	1 6 1	4 24 4
2.	Setriakson	IV	1g	2x	6	24
3.	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	5	20

**Tabel V.9** (Lanjutan) Rute, dosis dan frekuensi antibiotika

No.	Nama Antibiotik	Rute	Dosis	Frekuensi	Jumlah	%
Antibiotika Terapeutik						
Empiris (Tunggal)						
1.	Sefotaksim	IV	2g	3x	2	8
			1g	3x	1	4
			2g	2x	1	4
2.	Seftriakson	IV	1g	2x	1	4
3.	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	2	8
			200mg	2x	1	4
Empiris (Kombinasi)						
4.	Sefotaksim - Metronidazol	IV	2g	2x	2	8
		IV	500mg	3x		
5.	Seftriakson - Metronidazol	IV	1g	2x	1	4
		IV	500mg	3x		
6.	Seftazidim - Levofloksasin	IV	1g	3x	1	4
		IV	750mg	Per 48jam		
Definitif						
7.	Meropenem - Levofloksasin	IV	1g	2x	1	4
		IV	750mg	Per 48jam		

Keterangan : Satu pasien bisa menerima lebih dari satu antibiotika

Pada Tabel V.10 menunjukkan lama penggunaan antibiotika pada pasien. Terapi profilaksis umumnya diberikan <7hari dan terapeutik  $\geq$ 5hari.

**Tabel V.10** Lama penggunaan antibiotika

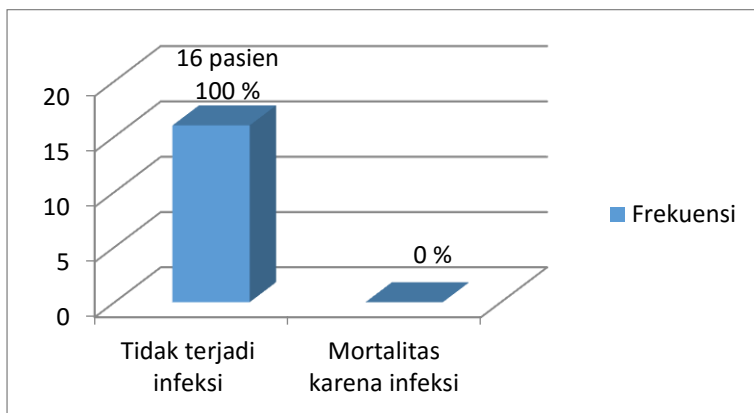
Antibiotika	Lama penggunaan							
	Profilaksis				Terapeutik			
	< 7hari		$\geq$ 7hari		< 5hari		$\geq$ 5hari	
	$\Sigma$	%	$\Sigma$	%	$\Sigma$	%	$\Sigma$	%
Sefotaksim	5	20	2	10	1	4	2	8
Setriakson	6	24	1	4	-	-	-	-
Siprofloksasin	5	24	0	0	1	4	2	8
Sefotaksim - Metronidazol					-	-	2	8
Seftriakson- Metronidazol					-	-	1	4
Seftazidim- Levofloksasin					1	4		
Meropenem- Levofloksasin					1	4		



## 5.8 Outcome Terapi Antibiotika

### 5.8.1 Antibiotika Profilaksis

Antibiotika profilaksis diberikan pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena yang bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri dan mengurangi mortalitas karena infeksi bakteri (Chavez-Tapia, 2011). Pada Gambar 5.3 sebanyak 16 pasien yang menerima antibiotika profilaksis menunjukkan bahwa mayoritas *outcome* terapi dari antibiotika profilaksis adalah tidak terjadi infeksi (100%). Parameter untuk mengetahui keadaan tersebut yaitu dari data klinis meliputi suhu tubuh, *respiration rate*, denyut nadi dan  $pCO_2$ .

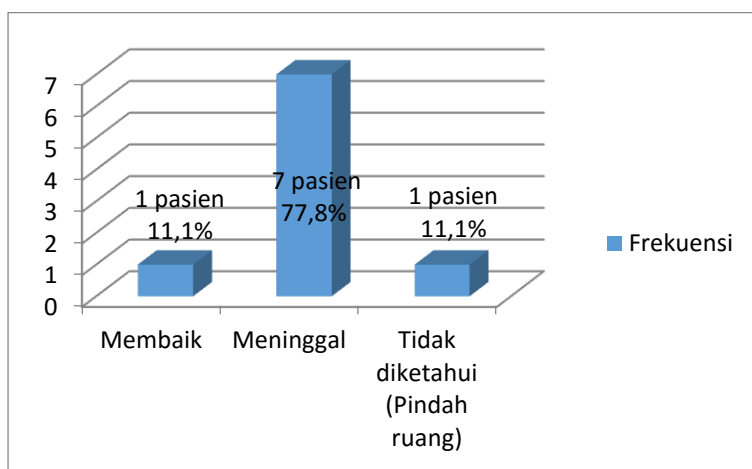


**Gambar 5.3** *Outcome* terapi dari antibiotika profilaksis

### 5.8.2 Antibiotika Terapeutik

Pada penelitian ini, antibiotika terapeutik diberikan pada 9 pasien sirosis hepatic dengan SBP dan HM yang disertai diagnosa infeksi bakteri atau sepsis. *Outcome* terapi dari antibiotika dapat diketahui dengan data klinis dan data laboratoris. Data klinis subjektif dari keluhan pasien sedangkan objektif dari suhu tubuh, *respiration rate*, denyut nadi dan  $pCO_2$

pasien. Data laboratoris untuk melihat respon terapi antibiotika salah satunya adalah leukosit. Dari data-data tersebut dapat dianalisa respon terapi antibiotika yaitu pasien dengan keadaan membaik atau meninggal seperti pada Gambar 5.4. Dikatakan membaik jika keluhan berkurang, tanda vital (suhu tubuh, *respiration rate*, denyut nadi dan  $pCO_2$ ) dalam rentang normal dan jumlah leukosit menurun. Mayoritas *outcome* terapi antibiotika terapeutik pada kondisi pasien yaitu meninggal karena syok sepsis (77,8%).



**Gambar 5.4** *Outcome* terapi dari antibiotika terapeutik

## 5.9 Identifikasi *Drug Related Problem* (DRP)

### 5.9.1 Kesesuaian Dosis

Pasien dengan gangguan hepar seperti sirosis hepatic membutuhkan penyesuaian dosis antibiotika terutama untuk antibiotika yang dimetabolisme di hepar. Dosis antibiotika pada pasien sirosis hepatic dengan *child-pugh* B harus diturunkan 25% untuk antibiotika yang dimetabolisme di hepar ( $\geq 60\%$ ) dan *child-pugh* C harus diturunkan 50%

dari dosis standarnya (Dipiro, 2008). Sefotaksim, siprofloksasin dan metronidazol dimetabolisme terutama di hepar. Pada Tabel V.11 menunjukkan kesesuaian dosis yang diberikan pada pasien sirosis hepatic. Selain mengalami gangguan hepar, pasien yang juga mengalami gangguan ginjal harus dilakukan penyesuaian dosis antibiotika terutama untuk antibiotik yang dieliminasi melalui ginjal. Penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal dapat dilakukan berdasarkan klirens kreatinin pasien. Levofloksasin, meropenem dan seftazidim adalah antibiotika yang harus dilakukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal karena dieliminasi terutama melalui ginjal. Untuk seftriakson penyesuaian dosis dilakukan pada pasien dengan gangguan hepar dan gangguan ginjal. Berdasarkan tabel tersebut diperoleh hasil penggunaan antibiotika yang tepat dosis yaitu sebanyak 19 pasien (76%) dan tidak tepat dosis (24%). Adanya ketidaksesuaian dosis antibiotik yang diterima pasien ini maka teridentifikasi adanya *Drug Related Problem* kategori pemilihan dosis.

**Tabel V. 11** Kesesuaian dosis antibiotika pada gangguan hepar dan atau ginjal

No	Antibiotika	Jumlah pasien	Pemberian		Dosis Standar *	Penyesuaian dosis	Child-pugh	Cl Cr ml/min	Rekomendasi **		Ket.			
			Dosis	Sehari					Dosis	Sehari	√	+	-	
1.	Sefotaksim	1	3x2g	6g	3x1-2g	Ya	Deg. Maligna	-	3x1g	3g			●	
		3	2x2g	4g					3x1g	3g			●	
		2	3x1g	3g					3x1g	3g	●			
		3	3x1g	3g					3x1-2g	3-6g	●			
		1	2x2g	4g					3x1-2g	3-6g	●			
		1	2x1g	2g					3x1-2g	3-6g			●	
1	3x1g	3g	3x1-2g	3-6g	●									
2.	Siprofloksasin	1	2x400mg	800 mg	2x400mg	Ya	A	-	2x400mg	800 mg	●			
		6	2x400mg	800 mg					2x400mg	800 mg	●			
		1	2x200mg	400 mg					2x200mg	400 mg	●			
3.	Metronidazol	3	3x500mg	1500 mg	3x500mg	Ya	C	-	3x250mg	750 mg			●	
4.	Levofloksasin	1	750mg/48jam		500-750 mg/hari	Ya	-	19,20	750mg/48jam*		●			
		1	750mg.48jam								●			
5.	Seftriakson	8	2x1g		1x1-2g	Tidak	-	-	-		●			
6.	Seftazidim	1	3x1g		2-3x1g	Ya	-	19,20	1x1g*				●	
7.	Meropenem	1	2x1g		3x1g	Ya	-	38,81	2x1g *		●			

Keterangan: Satu pasien bisa menerima lebih dari satu antibiotika

(√) = Dosis tepat; (+) = Dosis berlebih; (-) = Dosis kurang

(\*) = (McAuley, 2016);

(\*\*) = Child-pugh A → dosis normal;

Child-pugh B → dosis turun 25% dari dosis normal untuk antibiotika yang dimetabolisme di hepar (≥60%);

Child-pugh C → dosis turun 50% dari dosis normal (Dipiro, 2008).

### 5.9.2 Interaksi Obat

Interaksi antibiotika dengan obat lain yang potensial terjadi pada pasien dapat dilihat dalam Tabel V.12. Adanya interaksi antibiotika dengan obat lain ini maka teridentifikasi adanya *Drug Related Problem* (DRP).

**Tabel V.12** Interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien (Pereira dan Paiva, 2013)

Antibiotik	Obat	Interaksi	Derajat Keparahan	Level Kejadian	Jumlah	%
Siproflok-sasin	Fenitoin	Menurun kan kon-trasi se-rum & peningka-tan fre-kuensi kejang	Moderat	<i>Possible</i>	1	4

### 5.10 Jumlah Pasien yang Dilakukan Kultur

Dari 25 pasien yang mendapatkan terapi antibiotika, pasien yang dilakukan kultur sebanyak 1 orang (4%) dan pasien yang tidak dilakukan kultur sebanyak 24 orang (96%). Berdasarkan hasil kultur dengan bahan air kemih pasien tersebut, antibiotik yang sensitif adalah gentamisin, sefoperazon-sulbaktam, kloramfenikol, fosfomisin, nitrofurantoin, imipenem, meropenem, dan ertapenem. Antibiotik yang resisten yaitu amoksilin-asam klavulanat, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, kotrimoksazol, siprofloksasin dan levofloksasin. Antibiotik yang diberikan ke pasien setelah dilakukan kultur adalah meropenem

bersamaan dengan levofloksasin. Levofloksasin menurut hasil kultur dinyatakan resisten sehingga terapi tersebut masuk ke dalam *Drug Related Problem* (DRP) kategori obat tidak efektif.

### 5.11 Data Terapi Lain

Terapi lain yang diterima pasien sirosis hepatic dengan HM dan atau SBP meliputi terapi cairan dan terapi obat lain. Terapi cairan dapat dilihat pada Tabel V.13. Pada tabel tersebut, terapi dikelompokkan menurut golongan terapinya.

**Tabel V.13** Terapi cairan yang diterima pasien

No.	Golongan	Macam Obat	Jumlah	(%)
<b>Terapi Cairan</b>				
1.	Kristaloid	- Inf. PZ - NaCl 3% - D5 - PZ : D5 - Asering : D5 - PZ : D10 - D10	11 1 1 6 1 2 2	44 4 4 24 4 8 8
2.	Koloid	- Albumin 20%	11	44
3.	Elektrolit	- PZ + KCl - KCl - Tutofusin	1 1 1	4 4 4
4.	Nutrisi Parenteral	- Triofusin : D10 - Triofusin : Ivelip : PZ - PZ : Triofusin : D10 - PZ : Aminofusin - Aminofusin - Aminofluid : PZ - Aminofluid : D5 - Aminofluid : D10 - Aminofusin : D10 - KaenMg3 - Comafusin hepar	2 1 1 2 1 2 1 1 1 2 1	8 4 4 8 4 8 4 4 4 8 4

**Tabel V.13** (Lanjutan) Terapi cairan yang diterima pasien

No.	Golongan	Macam Obat	Jumlah	(%)
Terapi Cairan				
4.	Nutrisi Parenteral	- Aminofusin hepar : PZ	1	4
		- Comafusin hepar : D10	6	24
		- Comafusin hepar : PZ	1	4
		- PZ : D10 : Comafusin hepar	1	4
		- Aminofusin hepar : D10 : PZ	1	4
		- PZ : D5 : Comafusin hepar	1	4
Transfusi Darah				
5.	Komponen darah	- <i>Packed Red Cell</i> (PRC)	13	52

Terapi obat lain dapat dilihat pada Tabel V.14. Pada tabel tersebut, terapi dikelompokkan menurut komplikasi dan penyakit lain yang menyertai diagnosa utama pasien.

**Tabel V.14** Terapi obat lain yang diterima pasien

No.	Golongan Terapi	Macam Obat	Jumlah	Persentase (%)
Terapi Obat Untuk Hematemesis Melena				
1.	Vasokonstriktor <i>splanchnic</i>	- Octreotide	16	64
2.	B-bloker non selektif	- Propranolol	13	52
3.	<i>Proton Pump Inhibitor</i>	- Omeprazol	23	92
		- Lanzoprazol	8	32
4.	Reseptor H <sub>2</sub> Antagonis	- Ranitidin	9	36
5.	Antireflux & Antiulcer	- Sukralfat	21	84
6.	Antifibrinolitik	- As. Traneksamat	6	24
7.	<i>Coagulation agent</i>	- Vitamin K	9	36
8.	Antiemetik	- Metoklopramid	4	16

**Tabel V.14** (Lanjutan) Terapi obat lain yang diterima pasien

No.	Golongan Terapi	Macam Obat	Jumlah	Persentase (%)
Terapi Obat Untuk Ascites				
1.	Diuretik kuat	- Furosemid	5	20
2.	Diuretik hemat kalium	- Spironolakton	8	32
Terapi Obat Untuk Ensefalopati Hepatik				
1.	Disakarida nonabsorpsi	- Lactulosa	25	100
2.	Antidotum	- N-Asetil sistein	1	4
Terapi Obat Untuk Penyakit Penyerta/ <i>Comorbid</i>				
1.	Antitiroid	- Thyrozol	1	4
2.	Antihipertensi	- Amlodipin	2	8
3.	Antikolesterol	- Simvastatin	1	4
4.	Agonis adrenergik	- Dopamin	1	4
5.	adrenergik	- Fenitoin	1	4
6.	Antikonvulsan	- Digoxin	1	4
7.	Antiarritmia	- Ca gluconas	1	4
8.	Hipokalsemia	- UDCA	2	8
9.	Kolelitolitik	- Nistatin	1	4
10.	Antifungi	- Novorapid	1	4
11.	Antidiabetes	- KSR	4	16
12.	Elektrolit	- Parasetamol	1	4
	Antipiretik	- Sistenol	2	8
13.	Bronkodilator	- Ventolin	1	4



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian tentang studi penggunaan antibiotika pada pasien sirosis hepatic dengan hematemesis melena dan atau SBP ini diperoleh sampel yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 25 orang. Berdasarkan persentase jenis kelamin pada Gambar 5.1 pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak (52%) daripada perempuan (48%). Hasil yang sama dilaporkan oleh Fialla *et al* (2012) bahwa laki-laki lebih banyak mengalami sirosis hepatic daripada perempuan. Hal ini karena pada perempuan mengalami perkembangan fibrosis yang lebih lambat dan penurunan kejadian sirosis pretransplantasi (Guy dan Peters, 2013). Pada perempuan, khususnya sebelum menopause bisa menghasilkan antibodi terhadap antigen HBV permukaan dan HbeAg pada jumlah yang lebih tinggi daripada laki-laki. Perkembangan dari hepatitis C kronis menjadi sirosis menjadi lebih lama pada wanita dibandingkan pada laki-laki (Shimizu, 2012). Dari keseluruhan pasien, pada Gambar 5.2 diagnosa terbanyak yaitu hematemesis melena (60%). Diagnosa lainnya yaitu melena (20%), hematemesis (12%) dan SBP (8%).

Pada Tabel V.1 menunjukkan distribusi usia pasien pada penelitian ini. Pasien yang terbanyak berada dalam rentang usia 54-63 tahun (32%), diikuti usia 64-73 tahun (24%), usia 34-43 tahun (20%), usia 44-53 tahun (20%) dan usia 84-93 tahun (4%). Rata-rata usia pasien yaitu 56 tahun, usia termuda 34 tahun dan usia tertua 89 tahun. Menurut Wasim *et al* (2014) salah satu faktor resiko terjadinya sirosis hepatic yaitu pasien yang berumur 45 tahun keatas. Semakin tua usia maka terjadi penurunan jumlah hepatosit, pengecilan ukuran hepar sebesar 25% dan penurunan aliran darah hepar sehingga meningkatkan resiko penyakit hepar (Frith *et al.*, 2009).

Pada Tabel V.2 menunjukkan lama perawatan pasien. Pada penelitian ini mayoritas pasien dirawat selama 5-7 hari (36%), diikuti 2-4 hari (28%), 8-10 hari (20%), 11-13 hari (12%) dan 14-16 hari (4%). Rata-rata lama perawatan pasien yaitu 7 hari, terpendek yaitu 2 hari dan terlama yaitu 14 hari. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al* (2014), jenis kelamin dan usia pasien tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap lama perawatan pasien. Penentu dari lama perawatan pasien adalah skor *child-pugh* (Zhu *et al.*, 2011). Makin tinggi skor *child-pugh* maka makin lama perawatan pasien (Yang *et al.*, 2014). Selain itu, dari penelitian yang dilakukan oleh Poovorawan *et al* (2015) durasi yang lebih panjang dialami pada pasien sirosis dengan komplikasi. Makin banyak komplikasi yang dialami pasien maka makin lama perawatan pasien (Poovorawan *et al.*, 2015).

Pada Tabel V.3 menunjukkan derajat keparahan sirosis pada pasien. Pasien dengan *child B* menunjukkan jumlah yang terbanyak (48%), diikuti *child C* (36%) dan *child A* serta degenerasi maligna masing-masing (8%). Faktor resiko terjadinya mortalitas pada pasien salah satunya derajat keparahan sirosis. Semakin berkembang derajat keparahan penyakitnya (*child-pugh C*) maka kejadian mortalitas pada pasien akan meningkat (Constantin *et al.*, 2008).

Kondisi pasien saat KRS ditunjukkan pada Tabel V.4. Kondisi yang terbanyak yaitu dipulangkan (48%), diikuti meninggal (36%) dan pindah ke ruang tropik (16%). Kondisi pasien yang meninggal ini disebabkan karena pasien mengalami syok sepsis dan syok hipovolemik. Syok sepsis merupakan komplikasi dari infeksi dengan hipotensi yang tidak merespon bila dilakukan resusitasi atau hiperlaktasemia (Cawcutt dan Peters, 2014). Hal ini terjadi ketika tubuh merespon patogen yang dimediasi melalui

pelepasan monosit, makrofag, dan neutrofil akan dirilis sitokin seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin, caspase, protease, leukotrien, kinin, oksigen reaktif spesies, dan *nitric oxide* (NO) yang menghasilkan inflamasi sehingga memicu respon sistemik (Li *et al.*, 2011). Efek yang dihasilkan meliputi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, depresi miokard dan gangguan koagulasi. Pada tahap akhir akan mengakibatkan disfungsi multiorgan (Tupchong *et al.*, 2015). Dari 9 pasien yang meninggal karena syok sepsis (7 pasien) dan syok hipovolemik (2 pasien), terdapat 3 pasien yang didiagnosa infeksi setelah 48 jam MRS. Hal ini kemungkinan pasien mengalami *healthcare-associated infection* (HAI). Infeksi HAI terjadi saat pasien yang menerima perawatan medis di fasilitas kesehatan rumah sakit (CDC, 2016). Infeksi dapat terjadi pada kulit melalui peralatan intravaskular, atau melalui jalur subkutan dari *catheter*. Organisme pada *catheter* yang berkoloni dalam pembuluh darah dapat menyebabkan bakteremia (WHO, 2002). Syok hipovolemik didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik < 90mmHg atau penurunan > 40mmHg bersamaan dengan tanda-tanda hipoperfusi yang tidak responsif terhadap pemberian PRC (*Packed Red Cell*) (Morsy *et al.*, 2014). Hal ini terjadi karena hilangnya volume plasma dan jumlah sel darah merah dapat menginduksi perfusi jaringan yang kurang oksigen sehingga menyebabkan cedera sel secara ireversibel (Villanueva *et al.*, 2014).

Pasien dapat mengalami beberapa penyakit lain yang menyertai kondisi sirosis hepatic. Berdasarkan Tabel V.5 ada beberapa penyakit penyerta/*comorbid* diantaranya gagal ginjal akut, DM tipe 2, pneumonia, candidiasis oral, *hypertensive heart disease* (HHD), *right bundle branch block* (RBBB komplit) dan gagal ginjal akut (GGA). *Comorbid* yang paling banyak dialami pasien adalah DM tipe 2 (16%). Gangguan metabolisme

glukosa yaitu intoleransi glukosa dan diabetes sering terjadi pada pasien dengan penyakit hepar kronis (Elkrief *et al.*, 2016). Sekitar 30% pasien dengan sirosis memiliki diabetes mellitus. Hal ini disebabkan karena gangguan respon dari sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin hepatik (Garcia-compean *et al.*, 2009). Selain DM tipe 2, gagal ginjal akut juga sering terjadi pada pasien sirosis dengan prognosis yang buruk. Sirosis dengan hipertensi portal menyebabkan vasodilatasi *splanchnic* dan penurunan volume efektif arterial sehingga terjadi aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron. Selanjutnya akan terjadi retensi natrium dan air di ginjal dan vasokonstriksi ekstra *splanchnic*. Vasokonstriksi ini menyebabkan penurunan perfusi ginjal sehingga terjadi gagal ginjal akut (Russ *et al.*, 2015). Infeksi paru-paru seperti pneumonia dapat terjadi pada pasien sirosis. Infeksi ini meningkat pada kondisi gangguan kesadaran pada ensefalopati hepatik dan atelektasis basal karena asites (Guston dan Moreau, 2015).

Pasien sirosis hepatik dapat mengalami berbagai komplikasi selain HM dan SBP. Pada Tabel V.6 menunjukkan beberapa komplikasi yang terjadi pada pasien. Komplikasi terbanyak yang dialami pasien yaitu hipoalbumin dengan persentase sebesar 52% diikuti anemia sebesar 44%. Hipoalbumin merupakan ciri dari sirosis yang terjadi karena penurunan sintesis, hemodilusi dan penurunan sekresi albumin (Iredale dan Guha, 2007). Anemia umum terjadi pada pasien HM karena terjadi perdarahan pada saluran pencernaan yang ditunjukkan dengan gejala muntah darah dan BAB hitam. Selain itu anemia juga terjadi pada keadaan splenomegali yang merupakan konsekuensi dari hipertensi portal. Anemia hemolitik dan trombositopenia terjadi karena destruksi dari sel-sel darah di limpa (Khalili dan Burman, 2014). Keadaan ini darurat dan membutuhkan tindakan segera dengan bantuan transfusi darah sampai hemoglobin pasien  $\geq 8$  g/dl (Garcia-

Tsao *et al.*, 2007). Pasien yang diberikan *Packed Red Cell* (PRC) sebesar 52%.

Pasien sirosis dengan perdarahan GI memiliki risiko tinggi mengalami infeksi bakteri (SBP dan infeksi lainnya) yang dapat meningkatkan mortalitas (Garcia-Tsao, *et al.*, 2007). Pasien ini rentan terjadi infeksi bakteri karena meningkatnya translokasi bakteri usus dan depresi dari sistem retikuloendotelial (Fernandez, 2014). *Spontaneous bacterial peritonitis* adalah infeksi cairan ascites yang disebabkan oleh bakteri enterik (Horinek dan Fish, 2009). Organisme yang paling umum di SBP adalah bakteri aerob Gram negatif (80% kasus) yang didominasi oleh *Escherichia coli* dibandingkan *Klebsiella pneumonia*, kokus Gram-positif terutama *Streptococcus sp.* yaitu *Streptococcus pneumoniae* (20% kasus) dan bakteri anaerob (< 5% dari pasien) (Dancygier, 2014). Pada penelitian ini, antibiotik yang diterima pasien ditujukan sebagai antibiotik profilaksis (64%) dan terapeutik sebagai empiris (32%) dan definitif (4%) seperti pada Tabel V.7. Antibiotik profilaksis yang diberikan pada pasien sirosis hepatic dengan HM secara signifikan dapat mengurangi infeksi bakteri, mortalitas karena infeksi bakteri dan lama perawatan di rumah sakit (Chavez-Tapia *et al.*, 2010). Antibiotik terapeutik diberikan pada pasien HM yang disertai infeksi bakteri atau pasien yang mengalami SBP. Antibiotik yang digunakan harus mencakup semua kuman yang menyebabkan SBP (Barreales dan Fernandez, 2011).

Pada Tabel V.8 menunjukkan antibiotik profilaksis yang paling banyak diberikan yaitu sefotaksim (28%) dan seftriakson (24%). Sefalosporin generasi ketiga (sefotaksim, seftriakson) memiliki spektrum luas terhadap bakteri Gram negatif dan efektif terhadap *Citrobacter*, *S. marcescens*, dan *Providencia* (Katzung, 2014). Sefotaksim aktif terhadap

basil Gram-negatif (kecuali *Pseudomonas*) dan kokus Gram-positif (kecuali *Enterococcus*) serta aktif terhadap banyak pneumokokus yang resisten penisilin (Lacy, 2009). Seftriakson memiliki aktivitas invitro yang sangat mirip dengan sefotaksim. Namun, yang membedakannya waktu paruh seftriakson yang lebih panjang yaitu 8 jam (Brunton, 2010). Seftriakson dan sefotaksim adalah sefalosporin yang paling aktif terhadap strain pneumokokus yang resisten penisilin dan dianjurkan sebagai terapi empiris untuk infeksi serius yang mungkin disebabkan oleh strain ini (Katzung, 2014). Selain antibiotik tersebut, siprofloksasin juga diberikan pada pasien (20%). Siprofloksasin bersifat bakterisida kuat terhadap *E. coli* dan berbagai spesies *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, dan *Neisseria* (Brunton, 2010).

Berdasarkan Tabel V.8 antibiotika empiris yang diberikan pada pasien yaitu sefotaksim (20%), seftriakson (8%), seftazidim (4%), siprofloksasin (12%), metronidazol (12%), levofloksasin (4%) dan antibiotika definitifnya yaitu meropenem – levofloksasin (4%). Sefotaksim atau seftriakson merupakan antibiotika pilihan pertama untuk pengobatan empiris pada pasien sirosis dengan SBP atau infeksi bakteri lainnya (Ather *et al.*, 2014). Sefalosporin generasi ketiga ini mencakup 95% dari organisme yang diisolasi dari cairan asites (Dancygier, 2014). Seftazidim memiliki aktifitas terhadap *Enterobacteriaceae* yang mirip dengan sefotaksim. Perbedaannya yaitu seftazidim aktif terhadap *Pseudomonas* (Brunton, 2010). Levofloksasin memiliki aktivitas lebih kuat terhadap organisme Gram positif dan organisme atipikal daripada siprofloksasin. Antibiotika ini juga memiliki aktivitas terhadap patogen Gram-negatif termasuk *P. aeruginosa* (Davis *et al.*, 2010). Metronidazol adalah obat antiprotozoal golongan nitroimidazole yang juga memiliki aktivitas

antibakteri yang ampuh melawan bakteri anaerob, termasuk spesies *Bacteroides* dan *Clostridium* (Katzung, 2014).

Pada Tabel V.9 antibiotika profilaksis dengan regimen paling banyak diberikan yaitu seftriakson rute i.v 2x1g (24%) dan sefotaksim 3x1g (24%), siprofloksasin i.v 2x400mg (20%), sefotaksim i.v 2x2g (4%) dan sefotaksim i.v 2x1g (4%). Berdasarkan *guidelines* AASLD, seftriakson 1g/hari direkomendasikan sebagai antibiotika profilaksis pada pasien sirosis dengan perdarahan GI (Garcia-Tsao, 2008). Dosis seftriakson 1g/hari diberikan pada pasien sirosis lanjut disertai minimal dua kondisi yaitu asites, ikterus, ensefalopati hepatic dan malnutrisi (Fernandez dan Arroyo, 2013). Seftriakson dapat diberikan secara intramuskular atau infus intravena intermiten selama 15-30 menit. Sefotaksim dan seftazidim dapat diberikan secara intramuskular atau intravena selama 3-5 menit langsung ke pembuluh darah. Selain itu, juga dapat diberikan secara infus intravena intermiten selama 20 sampai 30 menit. Siprofloksasin diberikan pada konsentrasi 1 sampai 2 mg/mL sedangkan levofloksasin diberikan hanya pada konsentrasi 5 mg/mL secara intravena perlahan-lahan setidaknya selama 60 menit. Antibiotik golongan fluorokuinolon tidak boleh diberikan secara infus cepat karena berpotensi menyebabkan hipotensi (Trissel, 2009). Efek ini dianggap berhubungan dengan pelepasan histamin karena kuinolon merupakan antagonis parsial oleh pirilamin (antihistamin). Selain itu, infus lambat akan mengurangi ketidaknyamanan pasien dan mengurangi risiko iritasi vena. Pasien akan mengalami mual, diare, gangguan sistem saraf pusat, reaksi lokal tempat injeksi, tes fungsi hati yang abnormal, eosinofilia, sakit kepala, gelisah, dan ruam. Efek samping ini lebih sering terjadi jika waktu pemberian infus 30 menit atau kurang (Bayer, 2007). Meropenem diberikan melalui suntikan intravena dari 5 sampai 20 mL selama 3-5 menit

atau dengan infus intravena yang diencerkan dalam larutan kompatibel selama 15 sampai 30 menit. Metronidazol dapat digunakan secara infus intravena kontinyu atau infus intravena intermiten lebih dari satu jam yang dapat diberikan tanpa pengenceran atau penyangga (Trissel, 2009).

Pemberian antibiotik pada pasien rawat inap biasanya secara parenteral karena kondisi keparahan dari infeksi. Namun, pasien yang awalnya diterapi secara parenteral dapat dengan aman beralih ke antibiotik oral ketika kondisinya menjadi stabil secara klinis. Penggunaan terapi oral ini untuk infeksi invasif (seperti pneumonia, pielonefritis atau abses). Antibiotik yang dipilih adalah antibiotik yang memiliki absorpsi dan bioavailabilitas yang sangat baik seperti fluorokuinolon (Leekha *et al.*, 2011).

Regimen antibiotika empiris yang diberikan pada pasien yaitu siprofloksasin i.v 2x400mg (8%), 2x200mg (4%), seftriakson i.v 2x1g (4%), sefotaksim i.v 3x2g (8%), 3x1g, dan 2x2g masing-masing 4%. Sefotaksim 3x2g direkomendasikan oleh AASLD untuk terapi SBP karena berpenetrasi baik dalam cairan asites (Runyon, 2012). Siprofloksasin bisa menjadi alternatif selain sefotaksim atau seftriakson pada pasien sirosis dengan SBP. Penyelesaian infeksi pada siprofloksasin i.v sebesar 80% dibandingkan dengan seftriakson 83%. Hal ini menunjukkan bahwa siprofloksasin i.v sama efektifnya dengan sefotaksim dan seftriakson dalam terapi empiris SBP atau infeksi lain pada pasien sirosis (Ather *et al.*, 2014). Pada beberapa pasien juga menerima antibiotika kombinasi sebagai terapi empiris diantaranya sefotaksim 2x2g - metronidazol 3x500mg (8%), seftriakson 2x1g - metronidazol 3x500mg (4%), seftazidim 3x1g - levofloksasin 750mg/48jam (4%) dan terapi definitif yaitu meropenem 2x1g - levofloksasin 750mg/48jam (4%). Pemberian antibiotika seftazidim atau



meropenem bersamaan dengan levofloksasin harus hati-hati dan dibutuhkan penyesuaian dosis. Pasien yang menerima regimen tersebut mengalami gangguan ginjal sedangkan meropenem dan levofloksasin dieliminasi terutama melalui ginjal. Selain itu, pada pasien dengan kerusakan hepar lanjut dapat menyebabkan penurunan perfusi ginjal yang berakibat pada penurunan perfusi glomerulus (Nurdjanah, 2009). Gangguan ginjal ini menyebabkan penurunan klirens obat sehingga kadarnya dalam tubuh dan efek samping antibiotik tersebut akan meningkat (McEvoy, 2011). Pemberian antibiotika golongan sefalosporin (sefotaksim dan seftriakson) bersamaan dengan metronidazol direkomendasikan untuk pasien dengan infeksi intra-abdominal yang biasanya disebabkan oleh mikroorganisme yang resisten dengan antibiotika lain, seperti *Staphylococcus aureus*, *enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, spesies *Klebsiella*, spesies *Enterobacter*, spesies *Proteus*, dan spesies *Candida* (Lofmark *et al.*, 2010). Kombinasi ini diberikan pada pasien dengan tingkat keparahan yang tinggi dari infeksi intra abdominal yang didapat dari komunitas (Solomkin *et al.*, 2010).

Berdasarkan Tabel V.10 lama penggunaan antibiotik profilaksis umumnya diberikan selama < 7 hari (64%) sedangkan antibiotik empiris umumnya diberikan minimal 5 hari (32%). Hal ini sesuai dengan pernyataan dari Garcia-Tsao *et al* (2008) bahwa lama penggunaan antibiotik profilaksis maksimal 7 hari. Lamanya terapi antibiotik untuk SBP yaitu minimal 5 hari (Stojan dan Lukela, 2014).

Pada penelitian ini, *outcome* dari antibiotik profilaksis seperti pada Gambar 5.3 yaitu tidak terjadi infeksi bakteri (100%). Kondisi pasien mengalami infeksi bakteri dapat dilihat dari data klinis dan laboratoris pasien yang menerima antibiotik profilaksis. Kriteria infeksi dari data klinis

meliputi suhu tubuh  $\geq 38$  C atau  $\leq 36$  C laju pernapasan  $\geq 20$ x/menit, denyut nadi  $\geq 90$  bpm,  $pCO_2 \leq 32$  mmHg sedangkan dari data laboratoris yaitu leukosit  $\geq 12000$  atau  $\leq 4000/mm^3$  serta neutrofil  $> 10\%$  (Fernandez dan Gustot, 2012).

*Outcome* terapi antibiotik terapeutik dapat dilihat dari data klinis dan laboratoris. Data klinis subjektif dari keluhan pasien sedangkan objektif dari suhu tubuh, *respiration rate*, denyut nadi dan  $pCO_2$  pasien. Data laboratoris untuk melihat respon terapi antibiotik adalah leukosit dan neutrofil (Leekha *et al.*, 2011). Pada Gambar 5.4 menunjukkan *outcome* terapi antibiotik terapeutik yaitu membaik (11,1%) dan meninggal karena syok sepsis (77,8%), tidak diketahui (pindah ruang) (11,1%). Dikatakan membaik jika keluhan berkurang, tanda vital (suhu tubuh, *respiration rate*, denyut nadi dan  $pCO_2$ ) membaik dan jumlah leukosit serta neutrofil menurun.

*Drug Related Problem* (DRP) adalah setiap kejadian yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat dan mempengaruhi pencapaian tujuan terapi. Komponen dari DRP diantaranya terkait terapi obat (regimen dosis) (Cipolle, 2012). Pada pasien dengan gangguan hepar terjadi penurunan ikatan protein, metabolisme, dan eliminasi ginjal dari antibiotik (Halilovic dan Heintz, 2014). Antibiotik yang dimetabolisme terutama di hepar dan dieliminasi di ginjal harus dilakukan penyesuaian dosis. Penyesuaian dosis pada gangguan hepar berdasarkan derajat keparahannya yaitu dosis obat pada pasien sirosis hepatik dengan *child-pugh* B harus diturunkan 25% untuk obat yang dimetabolisme di hepar ( $\geq 60\%$ ) dan *child-pugh* C harus diturunkan 50% dari dosis standarnya (Dipiro, 2008). Antibiotik yang dimetabolisme terutama di hepar diantaranya yaitu sefotaksim, siprofloksasin dan metronidazol. Kesesuaian dosis antibiotik yang

dieliminasi di ginjal berdasarkan klirens kreatinin pasien. Antibiotik tersebut diantaranya levofloksasin, meropenem dan seftazidim. Penyesuaian dosis seftriakson biasanya tidak diperlukan kecuali bila fungsi hepar dan ginjal terganggu maka pemberian seftriakson tidak melebihi 2g/hari karena eliminasi seftriakson melalui rute empedu dan ginjal (Lacy, 2009). Apabila tidak dilakukan penyesuaian dosis maka akan meningkatkan waktu paruh dan resiko hepatotoksitas (McEvoy, 2011; Halilovic dan Heintz, 2014). Pada Tabel V.11 menunjukkan kesesuaian dosis antibiotik pada pasien dengan gangguan hepar dan ginjal. Berdasarkan tabel tersebut, diperoleh hasil penggunaan antibiotik yang tepat dosis (76%) dan tidak tepat dosis (24%). Adanya ketidaksesuaian dosis antibiotik yang diterima pada pasien sehingga teridentifikasi *Drug Related Problem* (DRP) kategori pemilihan dosis.

Sefotaksim dimetabolisme sebagian di hepar menjadi metabolit aktif desasetilsefotaksim yang memiliki aktifitas antibakteri dan selanjutnya dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif di hepar. Waktu paruh sefotaksim akan mengalami perpanjangan pada pasien dengan gangguan hepar. Siprofloksasin dimetabolisme sebagian oleh hepar menjadi paling sedikit 4 metabolit yang mempunyai aktifitas kurang tapi beberapa metabolit juga memiliki aktifitas yang sama bahkan lebih besar dari kuinolon lainnya. Waktu paruh siprofloksasin akan mengalami perpanjangan pada pasien dengan gangguan hepar. Waktu paruh metronidazol pada pasien dengan gangguan hepar akan mengalami perpanjangan karena metronidazol dimetabolisme di hepar sekitar 30-60% melalui hidroksilasi, oksidasi rantai samping, dan konjugasi glukuronida dengan metabolit utama 2-hidroksi metronidazol yang memiliki aktivitas antibakteri dan antiprotozoal (McEvoy, 2011).

Untuk seftazidim, levofloksasin dan meropenem pada gangguan hepar umumnya tidak mempengaruhi farmakokinetiknya (McEvoy, 2011). Farmakokinetik meropenem pada pasien dengan gangguan hepar tidak ada perbedaan yang signifikan dengan pasien normal (Nicolau, 2008). Meropenem dimetabolisme sebagian di hepar menghasilkan minimal 1 metabolit yang mempunyai aktifitas mikrobiologi. Levofloksasin dimetabolisme minimal pada hepar menjadi metabolit inaktif dan seftazidim tidak dimetabolisme (McEvoy, 2011).

Pemberian terapi antibiotik harus digunakan dengan hati-hati karena mudah terjadi resistensi. *Streptococci viridans* dan semua isolat dari MRSA telah dilaporkan resisten terhadap sefotaksim dan seftriakson. Mekanisme resistensinya melalui modifikasi PBP (*Penicillin Binding Protein*), impermeabilitas atau *efflux* dari membran luar organisme Gram negatif dan produksi  $\beta$ -laktamase. Resistensi sefalosporin generasi ketiga terhadap *S. pneumoniae* meningkat karena perubahan dari PBP. Untuk seftazidim, setelah penggunaannya secara luas di rumah sakit, menyebabkan resistensi terhadap *P. aeruginosa* dan beberapa bakteri Gram negatif lainnya seperti *Enterobacter spp.* Mekanisme utama resistensi melalui produksi berbagai jenis  $\beta$ -laktamase. Jumlah AmpC  $\beta$ -aktamase yang dihasilkan tergantung pada mutasi kromosom atau induksi enzim. Ketika enzim ini diproduksi berlebih, maka perlahan-lahan dapat menonaktifkan seftazidim serta sebagian b-laktam lainnya (kecuali karbapenem). Resistensi meropenem muncul terutama pada organisme Gram-negatif seperti *P. aeruginosa*, *A. baumannii* dan *Enterobacteriaceae*. Resistensi terhadap karbapenem melalui degradasi enzimatik dari  $\beta$ -laktamase, perubahan membran (mengurangi permeabilitas obat), meningkatkan *efflux* obat, atau perubahan dalam PBP. Siprofloksasin resisten terhadap bakteri enterik seperti *P.*

*aeruginosa* dengan mekanisme umum resistensi yaitu perubahan sisi target karena mutasi titik pada DNA girase dan atau topoisomerase IV. Untuk levofloksasin, resistensi yang paling umum terhadap MRSA dan *P. aeruginosa*. Resistensi juga mulai meningkat pada bakteri enterik Gram-negatif seperti *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, dan *E. coli* yang berhubungan dengan resistensi *multidrug* (Grayson *et al.*, 2010).

Pasien sirosis menerima berbagai macam terapi obat selain antibiotik sehingga memungkinkan terjadinya *Drug Related Problem* (DRP) kategori interaksi obat. Pada Tabel V.12, antibiotik yang potensial berinteraksi dengan obat lain yaitu siprofloksasin dengan fenitoin (4%). Siprofloksasin dapat menurunkan konsentrasi serum fenitoin sehingga terjadi peningkatan frekuensi kejang (Pereira dan Paiva, 2013). Siprofloksasin menghambat aktivitas sitokrom P450 sehingga dapat menghambat metabolisme obat lain ketika diberikan secara bersamaan. Oleh karena itu, penggunaan siprofloksasin bersama-sama dengan fenitoin dapat mengurangi kapasitas metabolisme fenitoin yang mengakibatkan konsentrasi fenitoin meningkat. Namun, siprofloksasin justru menurunkan konsentrasi plasma fenitoin daripada meningkatkannya. Hal ini terjadi karena selektifitas efek penghambatan siprofloksasin pada bentuk isozim sitokrom P-450 yang berbeda (Al-Humayyd, 1997). Selain itu, efek ini mungkin terjadi karena siprofloksasin menekan flora usus yang umumnya metabolit utama dari fenitoin, 5-(p-hidroksifenil)-5-phenylhydantoin (HPPH) dekonjugasi, dan diekskresikan melalui jalur empedu sebagai konjugat glukuronida, sehingga mengganggu sirkulasi enterohepatik HPPH, yang memfasilitasi eliminasi fenitoin (Dominguez-Gil, 1999). Penggunaan secara bersamaan harus dimonitor kadar serum fenitoin (Tatro, 2009). Adanya interaksi obat ini maka teridentifikasi adanya *Drug Related Problem* (DRP).

Jumlah pasien yang dilakukan kultur sebanyak 1 pasien sedangkan yang tidak dilakukan kultur sebanyak 24 pasien. Pada 1 pasien yang dilakukan kultur dengan bahan air kemih, antibiotik yang sensitif adalah gentamisin, sefoperazon-sulbaktam, kloramfenikol, fosfomisin, nitrofurantoin, imipenem, meropenem, dan ertapenem. Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang bersifat *concentration dependent*. Antibiotik ini bekerja dengan menghambat sintesis protein secara ireversibel dan efektif terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Gentamisin digunakan terutama pada infeksi berat yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif yang cenderung resisten terhadap obat lain, terutama *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp*, *Acinetobacter sp*, dan *Klebsiella sp*. Gentamisin menyebabkan nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Nefrotoksisitas biasanya terjadi pada pasien yang menerima gentamisin selama 3-5 hari sehingga penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal atau pertimbangan ulang dalam menggunakan antibiotik ini. Sefoperazon-sulbaktam memiliki spektrum luas terhadap bakteri Gram negatif dan efektif terhadap *P. aeruginosa*. Antibiotik ini tidak dapat dihidrolisis oleh enzim  $\beta$ -laktamase bakteri karena terdapat sulbaktam sebagai inhibitor  $\beta$ -laktamase yang menginaktivasi  $\beta$ -laktamase sehingga mencegah kerusakan antibiotik. Sefoperazon mengandung gugus metiltiotetrazol yang dapat menyebabkan hipoprombinemia dan gangguan perdarahan (Deck dan Winston, 2014).

Selain antibiotik yang sensitif tersebut, kloramfenikol dan nitrofurantoin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hepar karena kloramfenikol menyebabkan kerusakan hepatoseluler dan nitrofurantoin menyebabkan kerusakan kolestatik (Amarapurkar, 2011). Fosfomisin bekerja dengan cara menghambat tahap awal dari sintesis

dinding sel bakteri dan aktif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif pada konsentrasi  $\geq 125$  mcg/mL (Deck dan Winston, 2014). Fosfomisin menginduksi toksisitas terhadap hepar dengan fibrosis kistik (Grayson *et al.*, 2010). Imipenem memiliki spektrum luas dengan aktivitas yang baik terhadap banyak bakteri basil gram-negatif, termasuk *P. aeruginosa*, bakteri gram positif dan anaerob. Imipenem tidak aktif oleh dehydropeptidases di tubulus ginjal sehingga konsentrasinya di urin rendah. Akibatnya, imipenem diberikan bersama-sama dengan inhibitor dehydropeptidase ginjal (cilastatin) untuk penggunaan klinis. Ertapenem serupa dengan imipenem tetapi ertapenem secara intramuskular menyebabkan iritasi kulit dan obat diformulasikan dengan lidokain 1% untuk pemberian dengan rute ini (Deck dan Winston, 2014). Meropenem memiliki aktifitas yang baik terhadap berbagai macam mikroorganisme aerobik, anaerobik serta *P. aeruginosa* yang resisten imipenem tapi aktivitasnya kurang terhadap kokus Gram-positif dibandingkan dengan imipenem (Brunton, 2010). Dari keseluruhan antibiotik yang sensitif dari golongan karbapenem dengan harga paling terjangkau adalah meropenem. Antibiotik yang resisten yaitu amoksilin-asam klavulanat, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefotaksim, seftriakson, kotrimoksazol, siprofloksasin dan levofloksasin. Terapi antibiotik definitif yang diberikan pada pasien adalah meropenem dan levofloksasin. Pasien mendapatkan antibiotik levofloksasin yang menurut hasil kultur dinyatakan resisten sehingga terapi tersebut masuk ke dalam *Drug Related Problem* (DRP) kategori pemilihan obat tidak sesuai.

Selain terapi antibiotik, pasien juga menerima terapi cairan. Pada Tabel V.13 terapi cairan dikelompokkan menurut golongannya. Terapi cairan dibagi menjadi 4 diantaranya yaitu kristaloid, koloid, elektrolit dan nutrisi. Pada penelitian ini yang termasuk kristaloid yang diberikan pada

pasien yaitu PZ (44%), NaCl 3% (4%), PZ:D5 (24%), PZ:D10 (8%), D10 (8%), Asering:D5 (4%), dan D5 (4%). Koloid yang diberikan pada pasien yaitu albumin (44%). Pemberian intravena albumin mengurangi kejadian gangguan ginjal (dari 33% menjadi 10%) dan meningkatkan kelangsungan hidup (dari 71% menjadi 90%) (Anastasiou dan Williams, 2013).

Cairan yang termasuk kelompok elektrolit yaitu KCl (4%) dan tutofusin (4%). Tutofusin mengandung elektrolit lengkap untuk memenuhi keadaan dehidrasi hipotonis dan sorbitol yang berperan sebagai *nitrogen sparing* untuk melindungi dari pemecahan protein (Kalbemed, 2015).

Pasien sirosis umumnya memiliki kondisi yang lemah sehingga diberikan nutrisi parenteral yaitu nutrisi yang masuk ke dalam tubuh melalui pembuluh darah. Nutrisi yang paling banyak diberikan pada pasien yaitu komafusin hepar:D10 (24%). Komafusin hepar untuk membantu mengembalikan kesadaran pada pasien dengan gangguan fungsi hepar (Kalbemed, 2015). Selain itu pasien juga diberikan aminofusin hepar (4%) yang merupakan larutan asam amino untuk mempertahankan kesadaran (Kalbemed, 2015). Aminofusin hepar dan komafusin hepar mengandung LOLA (L-ornitin dan L-aspartat) sebagai substrat untuk produksi glutamat dalam otot yang akan mengurangi ammonia yang beredar dan mengurangi edema otak pada EH stadium lanjut (Wright *et al.*, 2011). Selain itu, trifusin (8%), aminofusin (4%), aminofluid (4%) juga diberikan pada beberapa pasien ini untuk memenuhi kebutuhan energi ketika pemberian nutrisi secara enteral/oral tidak mencukupi (Kalbemed, 2015).

Selain terapi cairan dan terapi antibiotik, pasien juga menerima terapi obat lain untuk menangani komplikasi dan komorbidnya seperti pada Tabel V.14. Pada pasien dengan hematemesis melena menerima beberapa terapi obat diantaranya octreotide (64%) dan propranolol (52%). Octreotide



merupakan vasokonstriktor yang menyebabkan vasokonstriksi splanknik sehingga mengurangi tekanan dan mengurangi atau bahkan menghentikan perdarahan (Colle *et al.*, 2015). Propranolol merupakan  $\beta$ -bloker non selektif yang bekerja dengan mengurangi tekanan portal dengan menurunkan curah jantung (efek  $\beta_1$ ) dan juga mengurangi aliran darah portal (efek  $\beta_2$ ). Oleh karena itu,  $\beta$ -bloker selektif (atenolol, metoprolol) kurang efektif dan kurang optimal (Garcia-Tsao, 2007).

*Proton pump inhibitor* (PPI) juga sering diberikan pada pasien seperti omeprazol (92%) dan lansoprazol (32%). PPI ini diberikan dengan tujuan untuk mencegah komplikasi esofagus (Lodato *et al.*, 2008). Lansoprazole lebih lipofilik dari omeprazol dan dapat menembus membran sel lebih cepat untuk mengkonversi asam sulfonat dan derivat sulfonil sehingga lebih cepat memberikan efek (Zeng *et al.*, 2015). Selain PPI, untuk profilaksis stress ulcer dapat diberikan antagonis reseptor  $H_2$  seperti ranitidin (34,62%). Pasien sebanyak 84% juga diberikan sukralfat. Terapi ini bertujuan untuk menyembuhkan ulkus esofagus (Mohamed *et al.*, 2007).

Antifibrinolitik seperti asam traneksamat juga diberikan pada pasien (23,08%). Asam traneksamat dapat mengurangi perdarahan saluran cerna atas dan menstabilkan pasien sebelum perawatan endoskopik (Gluud *et al.*, 2008). Selain antifibrinolitik, pasien juga menerima *coagulation agent* seperti vitamin K (36%). Vitamin K berperan dalam pembentukan faktor pembekuan II, VII, IX, dan X dan protein antikoagulan C dan S oleh hepar. Pada penyakit hepar mengalami gangguan sintesis dari faktor-faktor pembekuan darah sehingga menghasilkan waktu protrombin yang berkepanjangan (Martí-Carvajal dan Sola, 2015).

Pada pasien dengan komplikasi ascites diberikan terapi diuretik yaitu furosemid (20%) dan spironolakton (32%). Antagonis aldosteron

(spironolakton) lebih efektif daripada diuretik kuat (furosemid) dalam manajemen asites dan merupakan diuretik pilihan (EASL, 2010). Pemberian furosemid tunggal tidak disarankan karena diperlukan penyesuaian dosis dan suplemen KCl (Bernardi, 2010).

Pasien dengan ensefalopati hepatic menerima terapi lactulosa (100%) dan n-asetil sistein (4%). Laktulosa bertujuan untuk meningkatkan fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien. Laktulosa dimetabolisme menjadi laktat dan asam asetat yang menyebabkan pengasaman lumen gastrointestinal sehingga menghambat produksi amoniak oleh bakteri koliform (Schiano, 2010). N-asetil sistein diberikan pada pasien EH grade III-IV yang dapat meningkatkan kelangsungan hidup karena efek antioksidannya akan memperbaiki tekanan oksidatif yang signifikan terjadi pada gagal hepar (Wright *et al.*, 2011).

Pada beberapa pasien mengalami penyakit lain (*comorbid*) yang menyertai diagnosa utama sehingga diberikan terapi untuk *comorbid* tersebut. Amlodipin (8%) sebagai antihipertensi, simvastatin (4%) sebagai antidislipidemia, nistatin (4%) sebagai antifungi, novorapid (4%) sebagai antidiabetes, Parasetamol (4%) dan sistenol (8%) sebagai antipiretik, digoxin (4%) sebagai antiaritmia, ventolin (4%) sebagai bronkodilator, KSR (16%) sebagai suplemen kalium untuk kondisi hipokalemia, asam ursodeoksikolat (4%) sebagai kolelitolitik.

Pada penelitian ini teridentifikasi beberapa DRP (*Drug Related Problem*) diantaranya kesesuaian dosis dari antibiotik, interaksi antibiotik dengan obat lain dan pemberian terapi levofloksasin yang tidak sesuai karena dinyatakan resisten oleh hasil kultur pasien. Dalam hal ini, peran farmasis sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya DRP sehingga tercapai *outcome* terapi antibiotik yang optimal.

## BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian “Studi Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Sirosis Hepatik Dengan Hematemesis Melena Dan Atau *Spontaneous Bacterial Peritonitis*” di IRNA Pandan 1, Pandan 2, dan Pandan Wangi RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang bersifat *cross-sectional* selama periode 22 Maret – 22 Juni 2016 diperoleh sampel yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 25 pasien. Dari data tersebut dapat disimpulkan dan disarankan:

### 7.1 Kesimpulan

(1) Antibiotika profilaksis yang diberikan pada pasien adalah sefotaksim, seftriakson, siprofloksasin dengan rute, dosis dan frekuensi:

- a. Sefotaksim rute i.v 3x1g, 2x2g, dan 2x1g
- b. Seftriakson rute i.v 2x1g
- c. Siprofloksasin rute i.v 2x400mg

Lama penggunaan antibiotik profilaksis umumnya kurang dari 7 hari.

(2) Antibiotik terapeutik yang diberikan pada pasien adalah sefotaksim, seftriakson, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, meropenem, dan metronidazol dengan rute, dosis dan frekuensi:

- a. Sefotaksim rute i.v 3x2g, 3x1g, dan 2x2g
- b. Siprofloksasin rute i.v 2x 200mg-400mg
- c. Sefotaksim rute i.v 2x2g – metronidazol rute i.v 3x500mg
- d. Seftriakson rute i.v 2x1g – metronidazol rute i.v 3x500mg
- e. Seftazidim rute i.v 3x1g – levofloksasin rute i.v 750mg/48jam
- f. Meropenem rute i.v 2x1 – levofloksasin rute i.v 750mg/48jam

Lama penggunaan antibiotika terapeutik umumnya lebih dari 5 hari.

- (3) *Drug Related Problem* (DRP) yang teridentifikasi pada penelitian ini yaitu:
- a. Dosis dari antibiotik sefotaksim, seftazidim dan metronidazol yang tidak sesuai.
  - b. Interaksi siprofloksasin dengan fenitoin dan propranolol.

## **7.2 Saran**

- (1) Penggunaan antibiotika hendaknya didasarkan pada bakteri yang menginfeksi dengan dilakukan kultur bakteri setelah pemberian antibiotik empiris (3 hari) sehingga penggunaan antibiotika dapat lebih sesuai dengan peta kuman dan data kultur bakteri yang menginfeksi pasien.
- (2) Terapi yang diterima pasien sirosis hepatic cukup kompleks sehingga diperlukan peran aktif farmasis dalam melakukan pelayanan farmasi klinik.
- (3) Kerja sama antara dokter, farmasis dan tenaga kesehatan lainnya perlu ditingkatkan dalam mengoptimalkan penggunaan antibiotika sehingga dapat mencegah terjadinya *Drug Related Problem* (DRP)

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, J. 2014. Portal Hypertensive Bleeding. In: Ahmad, J., Friedman, S.L., & Dancygier, H. *Mount Sinai Expert Guides Hepatology*. UK: John Wiley & Sons, Ltd, 196-208
- Ahya, S. N., Soler, M. J., Levitsky, J., & Batlle, D. 2006. Acid-Base and Potassium Disorders in Liver Disease. *Elsevier*, 466–470.
- Al-Humaydd, 1997. Ciprofloxacin Decreases Plasma Phenytoin Concentrations In The Rat. *European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 22(1), 35-39.
- Amarapurkar, D. N. 2011. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *International Journal of Hepatology*, 2011, 519526, 1-5.
- Amico, G.D., & Malizia, G. 2012. Cirrhosis of the liver. In: Hawkey, C.J., Bosch, J., Richter, J., Garcia-Tsao, G., & Chan, F. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. USA: Wiley Blackwell Publishing, Inc, 719-727.
- Angeli, P., Fasolato, S., Mazza, E., Okolicsanyi, L., Maresio, G., Velo, E., Galioto, A., Salinas, F., D'Aquino, M., Stica, A., & Gatta, A. 2010. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*, (59), 98–104.
- Ather, C. A. A., Chaudhary, S., Khan, I. M. 2014. Comparison of Intravenous Ciprofloxacin and Ceftriaxone in the Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis of Liver at Mayo Hospital, Lahore. *P J M H S*, 8(1), 83-85.
- Bacon, B.R. 2010. Cirrhosis and its complication. In: Longo, D.L., & Fauci, A.S. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 419-433.

- Balzan, S., de Almeida Quadros, C., de Cleve, R., Zilberstein, B., & Ceconello, I. 2007. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(4), 464-471.
- Barreales, M., & Fernandez, I. 2011. Spontaneous bacterial peritonitis. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 103(5), 255-264.
- Barkun, A. N., Epidemiology, C., Bardou, M., Kuipers, E. J., Sung, J., & Hunt, R. H. 2010. Clinical Guidelines International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 152(2), 101-113.
- Baxter, K. 2010. *Stockley's Drug Interaction*. USA: Pharmaceutical Press, 322-395.
- Bayer. 2008. Cipro® I.V. (ciprofloxacin) for intravenous infusion prescribing information. *West Haven*, CT.
- Bernardi, M. 2010. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut*, 59(1), 10-11.
- Bloch, K.C. 2014. Infectious disease. In: Hammer, G.D., McPhee, S.J. *Pathophysiology of Disease: An Introduction To Clinical Medicine*, Ed. 7<sup>th</sup>, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 61-87
- Borzio, M., Salerno, F., Piantoni, L., Cazzaniga, M., Angeli, P., Bissoli, F., & Sangiovanni, A. 2001. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Digestive and Liver Disease*, 33(1), 41-48.
- Brunton, L. 2011. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12<sup>th</sup> Ed. The McGraw-Hills Companies, Inc.
- Cawcutt, K. A., & Peters, S. G. 2014. Overview and Update on Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(11), 1572-1578.

CDC, 2016. Healthcare-associated Infections. <http://www.cdc.gov> Diakses pada tanggal 03 Agustus 2016.

Chavez-Tapia, N. C., Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. 2010. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding (Review). *The Cochrane Library*, 9, 1-69.

Cheney, C.P., Goldberg, E.M., & Chopra, S. 2012. Cirrhosis and portal hypertension: an overview. In: Friedman, L.S., Kheffe, E.B. *Handbook of Liver Disease*. Philadelphia: Elsevier Inc, 136-148.

Cippole, R., Strand, L., & Morley, P. 2012. *Pharmaceutical Care Practice The Clinician's Guide*. Second edition. USA: McGraw-Hill Companies, Inc.

Colle, I., Verhelst, X., Geerts, A., & Vlierberghe, H.V. 2015. In: Lee, S.S., & Moreau, R. *Cirrhosis: A practical Guide To Management*, 1<sup>st</sup> Ed. UK: John Wiley & Sons, 137-150.

Constantin, V. D., Socea, B., Popa, F. 2008. Epidemiological Aspects And Risk Factors In The Outcome Of Variceal Eso-Gastric Bleeding At Cirrhosis Patients. *Journal Of Applied Quantitative Methods*, 3(4), 316-324.

Cotta, M. O., Roberts, J. A., & Lipman, J. 2015. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Medicina Intensiva*, 39(9), 563–572.

Cunha, B.A., 2015. *Antibiotic Essentials*, 14<sup>th</sup> Ed. USA: Jaypee Brothers Medical Publishers, 1-6.

Dancygier, H. 2010. *Clinical Hepatology Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*. USA: Springer International Publishing, 949-965.

Dancygier, H. 2014. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Ahmad, J., Friedman, S.L., & Dancygier, H. *Mount Sinai Expert Guides Hepatology*. UK: John Wiley & Sons, Ltd, 227-234

- Davis, S. L., Neuhauser, M. M., McKinnon, P. S. 2014. Quinolons. <http://www.infectiousdiseaseandantimicrobialagent.html> Diakses pada tanggal 27 Juli 2016.
- Deck, D. H., & Winston, G. L., 2011. Chemotherapeutics drugs. In: Katzung, B. G. ***Basic and Clinical Pharmacology***, 12<sup>th</sup> Ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Inc, 790-1000.
- Dever, J. B., & Sheikh, M. Y. 2015. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. ***Alimentary Pharmacology & Therapeutics***, 41(11), 1116–1131.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M. 2008. ***Pharmacotherapy a Pathophysiology Approach 7<sup>th</sup> Edition***. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc
- Elkrief, L., Rautou, P. E., Sarin, S., Valla, D., Paradis, V., Moreau, R. 2016. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. ***Liver International***, 36, 936-948.
- Fernandez, J., & Arroyo, V. 2013. Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. ***Clinical Liver Disease***, 2(3), 102–105.
- Fernández, J., Arbol, L. R. D., Gómez, C., Durandez, R., Serradilla, R., Guarner, C., Planas, R., Arroyo, V., Navasa, M. 2006. Norfloxacin Vs Ceftriaxone In The Prophylaxis Of Infections In Patients With Advanced Cirrhosis And Hemorrhage. ***Gastroenterology***. 131, 1049-1056.
- Fernández, J., & Gustot, T. 2012. Management of bacterial infections in cirrhosis. ***Journal of Hepatology***, 56(1), 1–12.
- Fernandez, J. 2014 Antibiotics prophylaxis in Acute Variceal Hemorrhage. In: Franchis, R., Dell’Era, A. ***Variceal Hemorrhage***. New York: Springer Science+Business Media, 123-135.



- Fialla, A. D., Lassen, A., Muckadell, O. 2012. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: A population-based cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 47, 702–709.
- Finberg, R.W., & Guharoy, R. 2012. *Clinical Use of Anti-infective Agents*. USA: Springer, 5-9.
- Finch, R. 2009. Antimicrobial therapy: principles of the use. *Elsevier*, 37(10), 545-550.
- Frith, J., Jones, D., & Newton, J. L. 2009. Chronic liver disease in an ageing population. *Age and Ageing*, 38, 11–18.
- Gallagher, J.C., & MacDougall, C. 2012. *Antibiotics Simplified*, 2<sup>nd</sup> Ed. UK: Jones & Bartlett Learning, 53-54.
- Garcia-Compean, D., Jaquez-Quintana, J. O., Gonzalez, J. A., Maldonado-Garza, H. 2009. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World Journal of Gastroenterology*, 15(3), 280-288.
- Garcia-Tsao, G. 2005. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *Journal of Hepatology*, 42(1), S85–92.
- Garcia-Tsao, G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., Carey, W., Shuhart, M. C., Davis, G. L., & Zein, N. 2007. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 46(3), 922–938.
- Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. 2008. Portal hypertension and variceal bleeding - unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology*, 47, 1764–1772.
- Garcia-Tsao G, Lim, J. 2009. Management And Treatment Of Patients With Cirrhosis And Portal Hypertension: Recommendations From The Department Of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program

And The National Hepatitis C Program. *American Journal Of Gastroenterology*, 104, 1802–1829.

- Garcia-Tsao, G. 2012. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Hawkey, C.J., Bosch, J., Richter, J., Garcia-Tsao, G., & Chan, F. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. USA: Wiley Blackwell Publishing, Inc,745-750.
- Gibson, J. 2002. *Fisiologi dan Anatomi Modern untuk Perawat*. Diterjemahkan oleh Sugiarto, B. Jakarta: EGC, 207-216.
- Gines, P., Angeli, P., Lenz, K., Moller, S., Moore, K., Moreau, R., Merkel, C., & Garcia-Tsao, G. 2010. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, 53(May), 397–417.
- Glud, L. L., Klingenberg, S. L., & Langholz, S. E. 2008. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 752–758.
- Goldberg, E., & Chopra, S. 2015. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. *Gazy University*, 1-25.
- Grayson, M. L., Crowe, S. M., McCarthy, J. S., Mills, J., Mouton, J. W., Norrby, S. R., Paterson, D. L., & Pfaller, M. A. 2010. *Kucer's The Use Of Antibiotics 6<sup>th</sup> Edition*. Taylor & Francis Group, 5-1538.
- Gustot, T., & Moreau, R. 2015a. Bacterial infection in patients with cirrhosis. In: Keaveny, A.P., Cardenas A. *Complication of Cirrhosis*. Springer International Publishing, 229-241.
- Gustot, T., & Moreau, R., 2015b. Spontaneous bacterial peritonitis and other infections. In: Lee, S.S., & Moreau, R. *Cirrhosis: A practical Guide To Management*, 1<sup>st</sup> Ed. UK: John Wiley & Sons, 164-174.

- Guy, J., & Peters, M. G. 2013. Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 633-639.
- Halilovic, J., & Heintz, B. H. 2014. Antibiotic dosing in cirrhosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(19), 1621–1634.
- Horinek, E., Fish, D., & Peritonitis, S. B. 2009. Spontaneous bacterial peritonitis. *AACN Advanced Critical Care*, 20(2), 121–125.
- Hoyert, D. L., & Xu, J. 2012. Deaths: preliminary data for 2011. *National Vital Statistics Reports : From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 61(6), 1–51.
- Iredale, J. P., & Guha, I. N. 2007. The evolution of cirrhosis. In: Rodes, J., Benhamou, J., Blei, A. T., Reichen, J., Rizzetto, M. *Textbook of Hepatology. From Basic Science To Clinical Practice 3rd Edition*. Blackwell Publishing, Inc, 581-604.
- Jairath, V., & Barkun, A.N. 2012. Design of clinical trials in gastrointestinal bleeding. In: Sung, J.Y., Kuipers, E.J., & Barkun, A.N. *Gastrointestinal Bleeding*. Blackwell Publishing Ltd, 280-303.
- Jalan, R., Fernandez, J., Wiest, R., Schnabl, B., Moreau, R., Angeli, P., & Ginès, P. 2014. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*, 60(6), 1310–1324.
- Joshi, D., Keane, G., & Brind, A. 2015. *Hepatology at Glance*. Wiley Blackwell, 2-4
- Kalbemed. 2016. Intravenous & Other sterile solutions. <http://www.Kalbemed.com>. Diakses pada tanggal 20 Juli 2016.
- Khalili, M., & Burman, B. 2014. Liver disease. In: Hammer, G.D., McPhee, S.J. *Pathophysiology of Disease: An Introduction To Clinical Medicine*, Ed. 7<sup>th</sup>, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 385-425.

- Kusumobroto, H.O., 2012. Sirosis hati. In: Sulaiman, A.H., Akbar, H.N., Lesmana, L.A., & Noer, H.M.S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: Sagung Seto, 335-364.
- Kim, B. J., Pharm, D., Chant, C., Pharm, D., Pass, S. E., & Pharm, D. 2012. Management and Prevention of Upper GI Bleeding. *PSAP VII Gastroenterology and Nutrition*, 7-26.
- Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., Lance, L. L. 2009. *Drug Information Handbook 17<sup>th</sup> Edition*. USA: Lexi-com, Inc.
- Lee, Y. Y. 2014. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World Journal of Gastroenterology*, 20(7), 1790.
- Lee, D., Majumdar, S. R., Lipton, H. L., Soumerai, S. B., Vellozzi, C., Chen, R. T., Glanz, J., Marinac-Dabic, D., Normand, S. T., Sedrakyan, A., Mitchell, A. A., Pan, G. J. D., Blackburn, S., Manzo, C., Seidling, H. M., Bates, D. W., Robb, M. A., Sherman, R. E., Strom, B. L., Schinnar, R., & Hennessy, S. 2013. Special Applications of Pharmacoepidemiology. In: Strom, B. L., Kimmel, S. E., & Hennessy, S. *Textbook of Pharmacoepidemiology, Second Edition*. JohnWiley & Sons, Ltd, 339-345.
- Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 86(2), 156-67.
- Li, J., Carr, B., Goyal, M., Gaieski, D. M. 2011. Sepsis: The Inflammatory Foundation of Pathophysiology and Therapy. *Hospital Practice*, 39(3), 99-111.
- Liddle, C., & Stedman, C.A.M. 2007. Hepatic metabolism of drug. In: Rodes, J., Benhamou, J., Blei, A.T., Reichen, J., & Rizzetto, M. *Textbook of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice*, 3<sup>rd</sup> Ed. USA: Blackwell Publishing Ltd, 241-248.
- Lofmark, S., Edlund, C., & Nord, C. E. 2010. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clinical Infectious Disease*, 50(Suppl 1), S16-S23.

- Lodato, F., Azzaroli, F., Girolamo, M. Di, Feletti, V., Cecinato, P., Lisotti, A., Festi, D., Roda, E., & Mazzella, G. 2008. Proton pump inhibitors in cirrhosis : Tradition or evidence based practice?. *World Journal of Gastroenterology*, 14(19), 2980–2985.
- Maddix, D., Lampiris, H., & Vu, M. 2015. Guide to antimicrobial. *San Francisco VA Medical Center*. 1-77.
- Marti-Carvajal, A.J., & Solà, I. 2015. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases ( Review ). *Cochrane Library*, (6), 1-18.
- Masoud, M. S., Ali, A. E., & Nasr, N. M. 2014. Chemistry, classification, pharmacokinetics, clinical uses and analysis of beta lactam antibiotics : a review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(11), 28–58.
- McAuley, D. 2016. *Intravenous Dilution Guideline*. <http://globalrph.com>  
Diakses pada tanggal 4 Agustus 2016.
- McCormick, P.A. 2011. Hepatic cirrhosis. In: Dooley, J.S., Lok, A.S.F., Burrhough, A.K., & Heathcote, E.J. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 12<sup>th</sup> Ed. USA: Wiley Blackwill Publishing, Inc, 103-120.
- McEvoy, G. K. 2011. *AHFS Drug Informastion Essentials*. American Society of Health-System Pharmacists, Inc.
- Medscape. 2016. Drug Interaction of Ciprofloxacin. <http://medscape.com>  
Diakses pada tanggal 3 Agustus 2016.
- Merli, M., & Lucidi, C. 2012. Bacterial resistance in cirrhotic patients: An emerging reality. *Journal of Hepatology*, 56(4), 756–757.
- Mohamed, R. 2007. Management Of Acute Variceal Bleeding. *Malaysian Society Of Gastroenterology And Hepatology*. 1-26.

- Morsy, K. H., Ghaliony, M. AA., Mohammed, H. S. 2014. Outcomes and predictors of in-hospital mortality among cirrhotic patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding in upper Egypt. *Turkey Journal of Gastroenterology*, 25, 707-713.
- Mullen, K.D., & Prakash, R.K. 2012. Antibiotic treatment for hepatic encephalopathy. In: Mullen, K.D., & Prakash,R.K. *Hepatic Encephalopathy*. USA: Humana Press, 159-164.
- Nabavi, S. F., Daglia, M., Moghaddam, A. H., Habtemariam, S., & Nabavi, S. M. 2014. Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine. *Institute of Food Technologists*, 13, 62–77.
- Nicolau, D. P. 2008. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *Clinical Infectious Diseases*, 47, S32–40.
- Nurdjanah, S. 2009. Sirosis hati. In: Sudoyo, A.W., Setyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, Marcellus, K., Setiati, S., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi kelima, Jilid I. Jakarta: Interna Publishing, 688-673.
- Papadakis, M. A., & McPhee, S. J. (2016). Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders. In: *2016 Current Medical Diagnosis and Treatment*, 55th Ed, New York: McGrawHill Medical Education, 663–716.
- Pedoman Penggunaan Antibiotika Edisi IV. 2009. RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 43-50.
- Pflomm, J.M., 2011. *Handbook of Antimicrobial Therapy*, 19<sup>th</sup> Ed. New York: The Medical Letter, Inc, 400-427.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2010. Classification for drug related problems V6.2, 1-9.
- Piscitelli, S.C., Rodvold, K.A., & Pai, M.P. 2011. *Drug Interactions in Infectious Disease*, 3<sup>rd</sup> Ed. New York: Springer Science Business Media, 203-242.

- Po Ho, M., Tsai, K.C., Lin, C.C., & Lee, T.H. 2010. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 22(2), 55-64.
- Poovorawan, K., Treeprasertsuk, Thepsuthammarat, K., Wilairatana, P., Kitsahawong, B., Phaosawasdi, K. 2015. The burden of cirrhosis and impact of universal coverage public health care system in Thailand: Nationwide study. *Annals of Hepatology*, 14(6), 862-868.
- Rockey, D.C. 2005. Gastrointestinal bleeding. In: Rockey, D.C. *Gastroenterology Clinics of North America*. USA: Elsevier, 581-588.
- Runyon, 2012. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *American Association for the Study of Liver Diseases*, 74-79.
- Russ, K. B., Stevens, T. M., & Singal, A. K. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3, 195-204
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2008. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. *NHS*, 1-52
- Schiano, T.D. 2010. Treatment options for hepatic encephalopathy. *Supplement to Pharmacotherapy*, 30(5), 16-21.
- Shimizu, I., Matsumoto, T, Suzuki, N., Sagara, C., Koizumi, Y., Asaki, T., Katakura, Y., Fukita, Y. 2012. Chronic Liver Diseases Develop More Slowly in Females Than Males. In: *Preventive Female Sex Factors Against The Development of Chronic Liver Disease*. Japan: Bentham Science Publishers, 3-18.
- Solomkin, J. S., Mazuski, J. E., Bradley, J. S., Rodvold, K. A., Goldstein, E. J. C., Baron, E. J., O'Neill, P. J., Chow, A.W., Dellinger, E. P., Eachempati, S. R., Gorbach, S., Hilfiker, M., May, A. K., Nathens, A. B., Sawyer, R. G., & Bartlett, J. G. 2010. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious

- Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease*, 50, 133–164.
- Sofwanhadi, R. 2012. Anatomi hati. In: Sulaiman, A.H., Akbar, H.N., Lesmana, L.A., & Noer, H.M.S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: Sagung Seto, 1-3.
- Sterns, R.H., & Runyon, B.A. 2014. Hyponatremia in patients with cirrhosis. *University of California San Diego*.
- Stine, J. G., & Lewis, J. H. 2013. Hepatotoxicity of antibiotics. A review and update for the clinician. *Clinics in Liver Disease*, 17(4), 609–642.
- Stojan, J.N., & Lukela, M. 2014. Spontaneous bacterial peritonitis. *Elsevier*, e1-e12.
- Tatro, D.S., 2009. *Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interaction*. Wolter Kluwer Health, Inc.
- Teoh, A.Y., & Lau, J.Y.W. 2012. Hematemesis melena. In: Hawkey, C.J., Bosch, J., Richter, J., Garcia-Tsao, G., & Chan, F. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. USA: Wiley Blackwell Publishing, Inc, 126-131.
- Tripodi, A., Salerno, F., Chantarangkul, V., Clerici, M., Cazzaniga, M., Primignani, M., & Mannucci, P. M. 2005. Evidence of Normal Thrombin Generation in Cirrhosis. *Hepatology*, 553-558.
- Trissel, L. A. 2009. *Handbook on Injectable Drugs* 15<sup>th</sup> Edition. US: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.
- Truter, I. 2008. A Review of Drug Utilization Studies and Methodologies. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 91-104.
- Tupchong, K., Koyfman A., & Foran, M. 2015. Sepsis, severe sepsis, and septic shock: A review of the literature. *African Journal of Emergency Medicine*, 5, 127–135



- Tsochatzis, E. a., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(14), 1749–1761.
- Vitalis, Z., & Papp, M. 2014. Bacterial infections in cirrhosis. In: Blackwell, R.M., & Tyson, A.P. *Cirrhosis*. Nova Science Publishers, Inc, 36–52.
- Villanueva, C., Pavel, O., & Ribalta, A. A. 2014. Transfusion policy. In: de Franchis, R., Dell’Era, A. *Variceal Hemorrhage*. Italy: Springer, 107-122.
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., Wong, P. 2014. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2), 715-735.
- Wasim, M., Biland, B., Idrees, M., Zeb, M., Waqar, M., Khan, M. I., Ali, S., Afri, M. I., Shereen, M. A., Ahmad, W., Faisal, S., Saif, I., Rehman, S. U., & Ullah, R. 2014. Assessment of Risk Factors and Clinical Presentations in a Liver Cirrhotic State-Pakistan. *World Applied Sciences Journal*, 32(7), 1252–1257.
- WHO, 2002. Prevention of hospital-acquired infections A practical guide 2nd edition, 1-64.
- WHO, 2013. Global health estimates summary tables: Projection of deaths by cause, age and sex. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
- Wright, G., Chattree, A., & Jalan, R. (2011). Management of Hepatic Encephalopathy. *International Journal of Hepatology*, 1-10.
- Yang, T. J., Lai, T. I., Cheng, W. C., Su, S., Kuo, R. J., Wang, H. P., Lien, W. C. 2014. Child-Pugh Score and Ascites for Predicting Economic Outcomes in Adult Patients with Acute Hepatitis. *Journal of Medical Ultrasound*, 22, 88-91.

Zeng, Y., Ye, Y., Liang, D., Guo, C., & Li, L. (2015). Meta-analysis of the efficacy of lansoprazole and omeprazole for the treatment of H. pylori-associated duodenal ulcer. *International Journal of Physiology Pathophysiology Pharmacology*, 7(3), 158–164.

Zhu L., Li J., Dong X., Liu, X., Bao, Z., Feng, J., Yu, Y., Zhang, Y., & Wang, Z. 2011. Hospital costs and length of hospital stay for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: results of a prospective case series. *Hepatogastroenterology*, 58(112), 2052-2057.

LAMPIRAN 1

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

F.IITB.003



KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(" ETHICAL CLEARANCE ")

144/ Panke.KKE/ II/ 2016

KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :

"Studi Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Sirosis Hepatik dengan Hematemesis Melena dan atau *Spontaneous Bacterial Peritonitis*"

PENELITI UTAMA: Ayuning Dimas Putri

PENELITI LAIN : 1. Dr. Budi Suprpti, Apt., M.Si  
2. Ulfa Kholili, dr., Sp.PD

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK

SURABAYA, 18 MAY 2016  
KETUA  
  
(Prof. Hari Sukanto, dr., Sp.KK (K)  
NIP. 19471115 1973 03 1 001

## LAMPIRAN 2

TABEL INDUK

No	Identitas Pasien	Keluhan/ RPD	Diagnosa	Hari ke-	Terapi Antibiotik		Terapi Lain		Data Lab	Data Klinik	
					Nama & Rute	Dosis & Aturan pakai	Nama & Rute pemberian	Dosis & Aturan pakai			
1.	C 69 th No. RMK: 10.37.6x.xx Tgl. MRS: 25/03/2016 Tgl. KRS: 28/03/2016 (Pindah ke ruang Tropik)	Muntah hitam sejak kemarin, BAB hitam 2 minggu yang lalu, Nyeri perut, perut membesa r, mata kuning, BAK seperti teh.  RPD: Stroke 3 th yang lalu, Hipertens i, Maag	SH child C + Hematem esis+ SBP + Sepsis + RBBB kompli	1	Sefotak sim (IV)	2x2g	Diet H <sub>2</sub> Triofusin : D10 Albumin 20% Omeprazol (IV) Lactulac (PO) Spironolakton (PO)	900 kkal 2 : 1 100cc/4jam 2x40 mg 3xCI 1x100mg	<u>Tgl. 26/03/2016</u> Hb: 11,7 WBC: 10,17 PLT: 237000 PPT: 22,3 APTT: 29,1 Na <sup>+</sup> : 142 K <sup>+</sup> : 4,5 Cl: 104 AST: 66 ALT: 53 Albumin: 2,39 Bil.direct: 5,64 Bil. Total: 8,04 BUN: 52 Kreatinin: 0,74 GDA: 119 CRP: 198,5	<u>Hari ke 2</u> KU: Lemah TD: 140/70 Suhu: 37,7 RR: 16 Nadi: 120 GCS: 456	
				2	Tetap	Tetap	Diet H <sub>2</sub> Triofusin : D10 Albumin 20% Omeprazol (IV) Lactulac (PO) Propanolol (PO) Spironolakton (PO) Octreotide dlm PZ	900 kkal 2 : 1 100cc/4jam 2x40mg 3xCI 2x20mg 1x100mg 50ug/500cc PZ/8jam			<u>Hari ke 3</u> KU: Lemah TD: 110/80 Suhu: 37,1 RR: 20 Nadi: 96 GCS: 456
				3	Sefotak sim (IV)	3x2g	Diet H <sub>2</sub> Triofusin : D10 Albumin 20% Omeprazol (IV) Lactulac (PO) Propanolol (PO) Spironolakton (PO)	1800 kkal 2 : 1 100cc/4jam 2x40mg 3xCI 3x20mg 1x100mg			<u>Hari ke 4</u> KU: Lemah TD: 110/80 Suhu: 36,8 RR: 20 Nadi: 80 GCS: 456



No	Identitas Pasien	Keluhan/ RPD	Diagnosa	Hari ke-	Terapi Antibiotik		Terapi Lain		Data Lab	Data Klinik
					Nama & Rute	Dosis & Aturan pakai	Nama & Rute pemberian	Dosis & Aturan pakai		
			SH child C + melena ec s.pecah- nya VE ec dd gastropati NSAID + DM Tipe 2 + hipoalbu min+ anemia+ AKI (ACKD) +abses ec hemitho- rax+efusi pleura+ sepsis +syok sepsis	3	Tetap	Tetap	Inf. PZ PRC Lanzoprazol (IV) NE	21 tpm 2kolf/hari 2x30mg 50nano	<u>Tgl. 02/05/2016</u> Hb: 4,7 Hct: 14,4 RBC: 1,59 WBC: 10400 PLT: 185000 PCT: 0,18	<u>Hari ke 3</u> KU: Lemah TD: 110/50 Suhu: 36,6 RR: 20 Nadi: 100 GCS: 456
				4	Tetap	Tetap	PZ : D5 PRC Albumin 20% Lanzoprazol (IV) NE	1 : 1 2kolf/hari 100 cc 2x30mg 50nano	<u>Tgl. 06/05/2016</u> Hb: 9,5 WBC: 10480 PLT: 175100 AST: 47 ALT: 13 Bil. Direct: 0,17 Bil. Total: 0,32 BUN: 31	<u>Hari ke 4</u> KU: Lemah TD: 100/40 Suhu: 37 RR: 28 GCS: 456
				5	Tetap	Tetap	Inf. PZ PRC Omeprazol (IV) NE	21 tpm 2kolf/hari 2x40mg 50nano	WBC: 10480 PLT: 175100 AST: 47 ALT: 13	<u>Hari ke 5</u> KU: Lemah TD: 90/50 Suhu: 37,2 Nadi: 100 RR: 28 GCS: 456
				6	Tetap	Tetap	Tetap	Tetap	Bil. Direct: 0,17 Bil. Total: 0,32 BUN: 31	<u>Hari ke 5</u> KU: Lemah TD: 90/50 Suhu: 37,2 Nadi: 100 RR: 28 GCS: 456
				7	Tetap	Tetap	Tetap	Tetap	SK: 1,68 AU: 5,11 Na <sup>+</sup> : 132 K <sup>+</sup> : 3,4 Cl: 105 GDA: 139	<u>Hari ke 6</u> KU: Lemah TD: 110/60 Suhu: 36,5 RR: 28
				8	Tetap	Tetap	Inf. PZ PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO) Kalk tab (PO)	7 tpm 2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1clth 3x500mg		

No	Identitas Pasien	Keluhan/ RPD	Diagnosa	Hari ke-	Terapi Antibiotik		Terapi Lain		Data Lab	Data Klinik
					Nama & Rute	Dosis & Aturan pakai	Nama & Rute pemberian	Dosis & Aturan pakai		
			SH child C + melena ec s.pечahn ya VE dd gastropati NSAID + DM Tipe 2 + hipoalbu min+ anemia+ AKI (ACKD) +abses ec hemitho- rax+efusi pleura+ sepsis +syok sepsis + ISK + HAP <i>late onset</i>	9	Tetap	Tetap	Inf. PZ PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO) Kalk tab (PO)	14 tpm 2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1cth 3x500mg		Nadi: 112 GCS: 456  <u>Hari ke 7</u> KU: Lemah TD: 150/70 Suhu: 38 RR: 24 Nadi: 113 GCS: 456
				10	Merop enem (IV)	2x1g	Inf. PZ PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO) Kalk tab (PO)	21 tpm 2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1cth 3x500mg		<u>Hari ke 8</u> KU: Lemah TD: 130/60 Suhu: 37,4 RR: 28 Nadi: 124 GCS: 456
				11	Tetap	Tetap	Na Bic dlm PZ  PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO)	50meq/ 500cc PZ 2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1cth		<u>Hari ke 9</u> KU: Lemah TD: 110/50 Suhu: 37,3 RR: 24 Nadi: 120 GCS: 456
				12	Tetap	Tetap	Inf.PZ PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO)	14 tpm 2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1cth		
				13	Tetap	Tetap	Inf. PZ	14 tpm		

No	Identitas Pasien	Keluhan/ RPD	Diagnosa	Hari ke-	Terapi Antibiotik		Terapi Lain		Data Lab	Data Klinik
					Nama & Rute	Dosis & Aturan pakai	Nama & Rute pemberian	Dosis & Aturan pakai		
							PRC NE Ranitidin (IV) Sukralfat (PO) Parasetamol (Drip)	2kolf/hari 50nano 2x25mg 3x1cth 3x500mg		<p><u>Hari ke 10</u> KU: Lemah TD: 80/50 Suhu: 38 RR: 28 Nadi: 105 GCS: 456</p> <p><u>Hari ke 11</u> KU: Lemah TD: 90/50 Suhu: 38,9 Nadi: 141 GCS: 222</p> <p><u>Hari ke 12</u> KU: Lemah TD: 140/90 Suhu: 39,1 RR: 30 Nadi: 140 GCS: 221</p>
3.	R 89 th. No. RMK: 12.31.6x.xx	Muntah darah sejak 2 jam SMRS	Hematem esis ec VE gr. II s. ruptur + SH	1	Sipro- floksa- sin (IV)	2x 400mg	PZ : D10 Omeprazol (IV) Octreotid/PZ 500cc Vit. K (IV) As. Traneksamat	2 : 2 4x40mg 2amp/8jam 2x10mg 3x500mg	<u>Tgl. 17/05/2016</u> Hb: 7,9 Hct: 24,2 RBC: 2,76 WBC: 9,7	<u>Hari ke 1</u> KU: Lemah TD: 120/70 Suhu: 36,9 RR: 20



No	Identitas Pasien	Keluhan/ RPD	Diagnosa	Hari ke-	Terapi Antibiotik		Terapi Lain		Data Lab	Data Klinik
					Nama & Rute	Dosis & Aturan pakai	Nama & Rute pemberian	Dosis & Aturan pakai		
	Tgl. MRS: 17/05/2016 Tgl. KRS: 20/05/2016 (Pindah ruang ke Tropik)	@ ¾ gelas aqua sebanyak 2x. RPD: SH 2 th yang lalu. RPO: Urdafolk & Ranitidin	child B + DM tipe terkontrol + anemia	2	Tetap	Tetap	PRC Lactulosa (PO)  Omeprazol (IV) Octreotid/PZ 500cc Vit. K (IV) PRC Lactulosa (PO) PZ:Triofusin:D10 Propanolol (PO)	2 kolf/hari 4xCI  2x40mg 1amp/8jam 3x10mg 1 kolf/hari 4xCI 2:1:1 3x40mg	PMN: 79,5 OLT: 90 MCV: 87,7 MCH: 28,5 MCHC: 32,5 PPT: 11,8 APTT: 26,7 AST: 20 ALT: 15 Albumin: 2,7 Bil. Direct: 0,80 Bil. Total: 1,50 BUN: 18 SK: 0,83 Na <sup>+</sup> : 139,7 Cl: 99,9 PCT: 4,68 GDA: 186	Nadi: 102 GCS: 456  <u>Hari ke 2</u> KU: Lemah TD: 100/70 RR: 20 Nadi: 90 GCS: 456  <u>Hari ke 3</u> KU: Lemah TD: 140/90 RR: 20 Nadi: 94 GCS: 456  <u>Hari ke 4</u> TD: 120/90 RR: 20 Nadi: 90 GCS: 456
			Post Hematem esis ec VE gr. II s. ruptur + SH child B + DM II+ anemia	3	Tetap	Tetap	Omeprazol (IV) Octreotid/PZ 500cc Vit. K (IV) PRC Lactulosa (PO) Propanolol (PO) Triofusin:1velid:PZ	2x40mg 2amp/8jam 3x10mg 1 kolf/hari 4xCI 3x40mg 1:1:1		
				4	Tetap	Tetap	Omeprazol (IV) Vit. K (IV) Lactulosa (PO) Propanolol (PO) Triofusin:1velid:PZ	2x40mg 3x10mg 4xCI 3x20mg 1:1:1		

**LAMPIRAN 3**

**Tabel Penggunaan Antibiotika  
(Jenis, Dosis, Rute, Frekuensi dan Lama pemberian) Pada Pasien**

No.	Inisial Pasien	Jenis Antibiotika	Rute	Dosis	Frekuensi	Lama Pemberian (Hari ke-)
1.	A	Seftriakson	IV	1g	2x	3-11
2.	B	Sefotaksim	IV	2g	3x	1-8
		Seftazidim -	IV	1g	3x	8-9
		Levofloksasin	IV	750mg	Per 48 jam	
3.	C	Sefotaksim	IV	2g	2x	1-2
				2g	3x	3-5
4.	D	Seftriakson	IV	1g	2x	2-4
5.	E	Seftriakson	IV	1g	2x	6-8
6.	F	Sefotaksim	IV	1g	3x	2-7
7.	G	Sefotaksim	IV	1g	3x	2-7
8.	H	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	2-6
9.	I	Seftriakson	IV	1g	2x	1-5
10.	J	Sefotaksim	IV	2g	2x	1-6
		Metronidazol	IV	500mg	3x	1-6
11.	K	Sefotaksim	IV	2g	2x	2-6
		Metronidazol	IV	500mg	3x	2-6
12.	L	Sefotaksim	IV	2g	2x	1
				1g	3x	2-6
13.	M	Seftriakson	IV	1g	2x	1-9
		Metronidazol	IV	500mg	3x	1-9
		Meropenem	IV	1g	2x	10-13

**(Lanjutan) Tabel Penggunaan Antibiotika  
(Jenis, Dosis, Rute, Frekuensi dan Lama pemberian) Pada Pasien**

No.	Inisial Pasien	Jenis Antibiotika	Rute	Dosis	Frekuensi	Lama Pemberian (Hari ke-)
		Levofloksasin	IV	750mg	Per 48 jam	10-13
14.	N	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	2-4
15.	O	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	1-2
		Seftriakson	IV	1g	2x	3-5
16.	P	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	1-2
17.	Q	Seftriakson	IV	1g	2x	2-3
18.	R	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	1-4
19.	S	Sefotaksim	IV	1g	3x	2-7
20.	T	Sefotaksim	IV	1g	3x	1-4
		Siprofloksasin	IV	200mg	2x	5-6
21.	U	Seftriakson	IV	1g	2x	1-2
		Siprofloksasin	IV	400mg	2x	3-4
22.	V	Sefotaksim	IV	1g	2x	1-9
23.	W	Siprofloksasin	IV	400mg	2x	1-4
24.	X	Sefotaksim	IV	1g	3x	2
25.	Y	Sefotaksim	IV	1g	3x	4-11

## LAMPIRAN 4

## Respon terapi antibiotik terapeutik dari data klinis dan laboratoris

Inisial Pasien	Infeksi	Antibiotik	Data Klinis									Data laboratoris		Ket.
			Subjektif (Keluhan)		Objektif						Leukosit			
			Sebelum	Sesudah	Sebelum			Sesudah			Sebelum	Sesudah		
					T	RR	N	T	RR	N				
Tn. B	Pneumonia, SBP, Sepsis	Sefotaksim 3x2g	Sesak, perut terasa nyeri, badan lemah	Agak sesak, perut terasa penuh	36	22	126	36	24	84	12.600	7.120	Meninggal	
Ny. C	SBP, Sepsis	Sefotaksim 2x2g	Nyeri perut	-	37,7	16	120	37,1	20	96	10.170	-	Tidak diketahui (pindah ruang)	
Tn. H	Sepsis	Siprofloksasin 2x400mg	Badan lemas	Agak lemas	40,5	38	105	37	22	72	10.800	8.800	Membaik	
Tn. I	Sepsis	Seftriakson 2x1g	Badan lemah	Badan lemah	37	16	73	37	20	80	16940	46550	Meninggal	
Ny. J	SBP, Sepsis	Sefotaksim 2x2g – Metronidazol 3x500mg	Perut terasa sakit, badan lemas	Badan lemas	35,4	24	68	36,8	24	101	13.850	-	Meninggal	
Tn. K	Syok sepsis, s.SBP		Badan lemah, perut besar	Badan lemas	38,3	24	130	-	24	100	11.900	-	Meninggal	

**(Lanjutan) Respon terapi antibiotik terapeutik dari data klinis dan laboratoris**

Inisial Pasien	Infeksi	Antibiotik	Data Klinis									Data laboratoris		Ket.
			Subjektif (Keluhan)		Objektif						Leukosit			
			Sebelum	Sesudah	Sebelum			Sesudah			Sebelum	Sesudah		
					T	RR	N	T	RR	N				
Tn. M	Sepsis	Seftriakson 2x1g Metronidazol 3x500mg	Badan lemah	Badan lemah	36,7	22	100	37,4	28	124	5970	10480	Meninggal	
	ISK, HCAP late onset, syok sepsis	Meropenem 2x1g Levofloksasin 750mg/48jam	Lemah, sesak, demam	Lemah, demam	37,3	24	120	39,1	30	140	10.480	-		
Ny. T	Sepsis, ISK	Sefotaksim 3x1g	Badan lemah	Badan lemah	38,5	24	100	39	32	77	11.470	-	Meninggal	
Ny.W	Sepsis, s.ISK, s.SBP	Siprofloksasin 2x400mg	Badan lemah, tidak sadar	Badan lemah	36,6	20	118	40,7	30	133	11.050	-	Meninggal	

## LAMPIRAN 5

Tabel Nilai Normal Data Laboratorium

Data Laboratorium	Nilai Normal
<b>Darah</b>	
Hb Plasma	Laki-laki: 13,2 – 17,3 g/dL Perempuan: 11,7 – 15,5 g/dL
Hct	Laki-laki: 40 – 52% Perempuan: 35 – 47%
RBC	Laki-laki: 4,5 – 5,5 Perempuan: 4,1 – 5,1
WBC	Laki-laki: 3,8 – 10,6 x 10 <sup>3</sup> /uL Perempuan: 3,6 – 11 x 10 <sup>3</sup> /uL
Trombosit (PLT)	150 – 400 x 10 <sup>3</sup> /uL
<b>Faal koagulasi</b>	
PPT	10 – 14 detik
APTT	26 – 38 detik
<b>Hati</b>	
SGOT/AST	Laki-laki: 0 – 50 U/L Perempuan: 0 – 35 U/L
SGPT/ALT	Laki-laki: 0 – 50 U/L Perempuan: 0 – 35 U/L
Albumin	3,4 – 4,8 g/dL
Total Protein	6,2 – 8,4 d/dL
Bilirubin Direct	0 – 0,2 mg/dL
Bilirubin Total	0,1 – 1 mg/dL
<b>Ginjal</b>	
BUN	8 – 18 mg/dL
Serum Kreatinin	Laki-laki: 0,6 – 1,1 mg/dL Perempuan: 0,5 – 0,9 mg/dL
<b>Elektrolit</b>	
Na serum	135 – 145 nMol/L
K serum	3,6 – 5,9 mMol/L
Cl serum	2,12 – 2,62 mMol/L
<b>Lainnya</b>	
HbsAg	Negatif
Anti-HBs	Negatif
Anti-HCV	Negatif
CRP	≤ 5 mg/L

