



KARAKTERISTIK PENGGUNAAN OBAT GASTROPROTEKTOR PADA PASIEN KRITIS DI ICU RSUD DR M. HAULUSSY AMBON

Marsya Y Loppies¹, Ony W. Angkejaya¹, Christina R Titaley¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura
ony.angkejaya@fk.unpatti.ac.id

Abstrak

Pasien kritis yang masuk ke dalam ruang ICU beresiko mengalami *stress ulcer* yang dapat menyebabkan perdarahan pada sistem gastrointestinal atas, oleh sebab itu pemberian obat gastroprotektor sebagai profilaksis penekan asam lambung sangat diperlukan. Gastroprotektor terdiri dari empat golongan yaitu antasida, sukralfat, *histamine 2 receptors blocker* dan *proton pump inhibitors*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018. Penelitian ini bersifat deskriptif retrospektif berdasarkan data sekunder dari rekam medis yang diambil di ruang ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018. Populasi dan sampel berjumlah 138 pasien (*total sampling*). Berdasarkan hasil penelitian, pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 tertinggi usia 30-39 tahun (28%), berjenis kelamin perempuan (66%), jenis penyakit *post op cesarean section et causa preeklamsia berat* (31%), karakteristik gastroprotektor yang tertinggi adalah golongan *histamine 2 receptors blocker* yaitu ranitidin 2 x 50 mg/hari (57%), golongan *proton pump inhibitors* yaitu omeprazol 2 x 40 mg/hari (18%), golongan sukralfat 1 gr/hari (1%) dan kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg (6%).

Kata kunci: ICU, *stress ulcer*, gastroprotektor, Pasien Kritis

Abstract

Critical patients in ICU are at risk in experiencing stress ulcers that can cause bleeding in the upper gastrointestinal system, therefore a gastric protection prophylaxis as gastric acid suppressant prophylaxis is very necessary. Gastroprotector consists of four groups, namely antacids, sucralfates, *histamine 2 receptors blockers* and *proton pump inhibitors*. This study aims to determine the characteristics of the use of gastric protectors in critically ill patients at the ICU Dr. M. Haulussy Ambon in 2018. This research was descriptive retrospective based on secondary data from medical records taken in ICU Dr. M. Haulussy Ambon in 2018. Population and sample amounted to 138 patients (*total sampling*). Based on the results of the study, critical patients in ICU Hospital Dr. M. Haulussy Ambon in 2018 was the highest age of 30-39 years (28%), female sex (66%), type of *post op cesarean causal by severe preeclampsia* (31%), characteristics of the highest use of gastric protector was *histamine 2 group block receptors* are ranitidine 2 x 50 mg / day (57%), *proton pump inhibitors*, omeprazole 2 x 40 mg / day (18%), sucralfat 1 gr / day (1%) and combination ranitidine 2x50 mg and omeprazole 1x40 mg (6%).

Keywords: ICU, *Stress ulcer*, Gastric Protectors, Critical ill Patients

✉ Corresponding author :

Address : Ambon

Email : ony.angkejaya@fk.unpatti.ac.id

Phone : 08123184255

PENDAHULUAN

Pasien kritis adalah pasien yang secara fisiologis tidak stabil, sehingga mengalami respon hipermetabolik kompleks terhadap trauma, sakit yang dialami akan mengubah metabolisme tubuh, hormonal, imunologis dan homeostasis.¹ Data *World Health Organisation* (WHO), didapati persentase jumlah kematian pasien kritis di Asia Timur dan Pasifik yaitu 0,73% dari total populasi yang terdiri dari 13% infeksi, <1% *maternal condition*, 16% neoplasma maligna, 32% penyakit kardiovaskular dan 12% akibat cedera. Di Eropa dan Asia Tengah, persentase jumlah kematian pasien kritis yaitu 1,20% dari total populasi yang terdiri dari 5% infeksi, <1% *maternal condition*, 14% neoplasma maligna, 57% penyakit kardiovaskular dan 11% akibat cedera. Di Amerika Latin dan Karibia, persentase jumlah kematian pasien kritis yaitu 0,63% dari total populasi yang terdiri dari 14% infeksi, <1% *maternal condition*, 16% neoplasma maligna, 29% penyakit kardiovaskular dan 12% akibat cedera. Di Timur Tengah dan Afrika Utara, persentase jumlah kematian pasien kritis yaitu 0,65% dari total populasi yang terdiri dari 14% infeksi, <1% *maternal condition*, 9% neoplasma maligna, 35% penyakit kardiovaskular dan 13% akibat cedera. Di Asia Selatan persentase jumlah kematian pasien kritis yaitu 0,92% dari total populasi yang terdiri dari 29% infeksi, 1% *maternal condition*, 7% neoplasma maligna, 25% penyakit kardiovaskular dan 11% akibat cedera dan di Sub-Sahara Afrika persentase jumlah kematian pasien kritis yaitu 1,56% dari total populasi yang terdiri dari 56% infeksi, 2% *maternal condition*, 4% neoplasma maligna, 11% penyakit kardiovaskular dan 7% akibat cedera.² Di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas 2018 dibandingkan dengan data pada tahun 2013, didapati bahwa terdapat peningkatan prevalensi penyakit kritis seperti kanker dari 1.4% menjadi 1.8%, stroke dari 7% menjadi 10.9%, penyakit ginjal kronis dari 2.0% menjadi 3.8%, diabetes melitus naik dari 6.9% menjadi 8.5% dan prevalensi penyakit jantung 1.5%.³

Berdasarkan data-data tersebut, dapat ditarik kesimpulan bahwa perawatan yang optimal, cepat dan profesional sangat diperlukan untuk menstabilkan pasien kritis. Hal ini karena semakin kritis sakit pasien, maka hidup pasien semakin terancam dan beresiko. Salah satu faktor pemberat pada pasien kritis adalah terdapatnya perdarahan gastrointestinal (GI) yang dapat menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik pada pasien kritis.⁴ Pasien kritis yang tidak mendapat pengobatan gastroprotektor, beresiko mengalami kerusakan pada dinding lambung sehingga mengakibatkan terjadi perdarahan GI yang ditunjukkan dengan adanya *occult bleeding* dan *clinically overt bleeding*.⁵ Apabila perdarahan pada GI ini terus dibiarkan, akan mengakibatkan peningkatan angka mortalitas pada pasien di ruang *Intensive Care Unit* (ICU).⁶

Pengobatan perdarahan GI pada pasien kritis biasanya dimulai dengan pencegahan, dimana terdapat beberapa pedoman konsensus untuk perdarahan GI yang telah dipublikasikan. Berikut

ini beberapa pedoman penggunaan gastroprotektor terhadap pencegahan perdarahan GI yaitu pedoman yang diterbitkan oleh *The American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) yang berisikan kriteria pasien *Stress Related Mucosal Disease* (SRMD), penatalaksanaan dan rekomendasi penggunaan gastroprotektor pada pasien non-kritis, pasien bedah, pasien kritis dan populasi pediatrik di ICU.⁷ Pedoman lain yang menegaskan pentingnya penggunaan gastroprotektor seperti yang diterbitkan oleh *Eastern Association For The Surgery Of Trauma* (EAST) yang berisi bahwa semua pasien sakit kritis dengan faktor-faktor yang terkait harus menerima profilaksis kimia untuk agen ulserasi. Semua agen kecuali golongan antasida, harus diberikan kepada pasien sebagai profilaksis pencegahan terhadap *stress ulcer*.⁸ Pedoman yang diterbitkan oleh *Clinical Guidelines in Anesthetics Panel* (CGAP) menetapkan bahwa semua pasien pada *intermittent positive pressure ventilation* (IPPV) kecuali pasien yang mentoleransi makanan enteral, harus menerima stres ulkus profilaksis baik *histamine 2 blocker* (H2RA) atau *proton pump inhibitor* (PPI).⁹ Pedoman yang diterbitkan oleh *Surgical Critical Care Evidence-Based Medical Guidelines Committee* merekomendasikan pasien dengan level 2 diberi profilaksis untuk mencegah stres ulkus, menghentikan terapi ketika faktor resiko akut tidak ada, menghentikan terapi pada pasien yang mentoleransi makanan enteral, sukralfat adalah alternatif yang dapat diterima H2RA untuk menurunkan insiden dan keparahan pneumonia akibat ventilator dan pemberian PPI merupakan alternatif saat sukralfat dan H2Ra tidak dapat digunakan, serta pada pasien dengan level 3 pemberian H2RA dapat dipertimbangkan pada pasien yang memiliki minimal dua potensial faktor resiko stres ulkus¹⁰ dan pedoman yang terakhir yang diterbitkan oleh *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) dan *The Society of Critical Care Medicine* merekomendasikan penggunaan profilaksis H2RA atau PPI pada pasien dengan sepsis berat atau syok septik yang memiliki resiko perdarahan, pada pasien dengan SRMD penggunaan golongan PPI lebih disarankan dibanding dengan golongan H2RA dan pasien tanpa faktor resiko tidak menerima profilaksis.^{11,12}

Pencegahan perdarahan GI pada pasien kritis, dilakukan dengan pemberian gastroprotektor yang terdiri dari beberapa golongan yaitu antasida, PPI, H2RA dan sukralfat. Pemberian gastroprotektor yang tepat dapat mengurangi kejadian ulkus dan perdarahan pada lambung.^{6,13} Pada beberapa penelitian didapati penggunaan gastroprotektor sering tidak sesuai, seperti pada penelitian yang dilakukan di Pusat Kesehatan Amerika dan Eropa (*American and European health centers*) menunjukkan pada rumah sakit di Italia 51,4% pasien menerima peresepan gastroprotektor tidak sesuai. Penelitian lain dilakukan di rumah sakit *University of Michigan Hospital* didapati 10% pengobatan gastroprotektor tidak sesuai dengan indikasi.^{13,14} Penelitian yang dilaksanakan di 16 rumah sakit di Lebanon pada tahun 2009-2010,

menunjukkan 67% pasien yang telah diberikan gastroprotektor tidak menderita SRMD dan sebanyak 33% menderita SRMD, dalam penelitian ini didapati hasil 61.6% pasien menerima gastroprotektor golongan PPI paling umum digunakan adalah omeprazol dan 38% golongan H2RA merupakan gastroprotektor yang paling sering diresepkan adalah ranitidine.^{7,13} Di Indonesia, penelitian penggunaan gastroprotektor dilakukan di Surabaya pada tahun 2013 di RSUD Dr. Soetomo, kasus perdarahan GI dijumpai pada pasien dengan trauma atau stres 9,4%, trauma kepala berat 1,6%, penggunaan NSAID 6,3% dan pasien dengan kasus bedah sebanyak 64%. Penelitian ini didapati gastroprotektor yang paling sering digunakan adalah golongan H2 bloker yaitu ranitidin via intravena (IV) sebanyak 88%, kombinasi ranitidin IV dan omeprazole oral 4%, kombinasi ranitidin IV dan sukralfat oral 4%, kombinasi omeprazole IV dan sukralfat 4% dan kombinasi ranitidin IV, omeprazole IV dan sukralfat obat sebanyak 4% untuk pasien bedah plastik, untuk kasus bedah orthopedi dan traumatologi gastroprotektor yang digunakan yaitu ranitidin IV sebanyak 100% dan pada pasien bedah saraf penggunaan gastroprotektor antara lain ranitidine IV 75%, kombinasi ranitidine IV dan omeprazole oral 12,5%, kombinasi ranitidine IV dan sukralfat oral 12,5%.¹⁴

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan pendekatan retrospektif, menggunakan data sekunder berupa rekam medis untuk mengetahui karakteristik penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh data rekam medis pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan *total sampling* dengan kriteria berupa pasien kritis yang masuk di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon Tahun 2018 yang mendapatkan pengobatan gastroprotektor.

Prosedur kerja pada penelitian ini dilakukan dengan persiapan data penelitian yang dimulai dengan mengisi formulir *etical clearance* dan menunggu konfirmasi dari *tim etical clearance* untuk dapat memulai penelitian. Bila konfirmasi *etical clearance* telah didapatkan, maka dapat dibuat surat permohonan pengumpulan data rekam medis ke RSUD Dr. M. Haulussy Ambon, selanjutnya pengumpulan data dilakukan dengan metode dokumentasi, yaitu peneliti mengambil data yang berasal dari dokumen asli, berupa rekam medis pasien dan data tersebut diolah menggunakan *microsoft excel* untuk mengetahui karakteristik penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis, antara lain: prevalensi pasien kritis, jenis dan dosis gastroprotektor. Informasi distribusi karakteristik penggunaan gastroprotektor mencakup jumlah dan persentase.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan data dilakukan pada subjek yang terkumpul sebanyak 138 pasien yang termasuk

dalam kriteria inklusi. Sejumlah 23 pasien kritis yang dieksklusi, sebab pada data rekam medik pasien tidak mendapatkan gastroprotektor. Karakteristik sampel pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon Tahun 2018 dibagi berdasarkan usia, jenis kelamin dan jenis penyakit. Hasil penelitian yang didapatkan menunjukkan usia yang tertinggi pada pasien kritis adalah usia 30-39 tahun sebanyak 38 pasien (28%) dan yang terendah adalah usia 0-9 tahun sebanyak 5 pasien (4%), jenis kelamin terbanyak pada pasien kritis adalah perempuan sebanyak 91 pasien (66%) dan laki-laki sebanyak 47 pasien (34%) dan jenis penyakit terbanyak pada pasien kritis adalah *post operasi cesarean section et causa preeklamsia berat (PEB)* sebanyak 43 pasien (31%).

Hasil dari pengambilan data mengenai karakteristik penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 didapati persentase penggunaan jenis gastroprotektor dosis tunggal terbanyak pada pasien kritis adalah ranitidin dengan dosis 2x50 mg pada 79 pasien (57%) dan penggunaan kombinasi jenis gastroprotektor terbanyak pada pasien kritis adalah kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg pada 11 pasien (6%).

Hasil penelitian mengenai karakteristik penggunaan gastroprotektor golongan antasida pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 mendapati gastroprotektor golongan antasida tidak diberikan sama sekali (0%) pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018.

Hasil penelitian mengenai karakteristik penggunaan gastroprotektor golongan sukralfat pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 diberikan pada 1 pasien (1%) dengan dosis 1x1 g dari seluruh total sampel penelitian.

Hasil penelitian mengenai karakteristik penggunaan gastroprotektor golongan *histamine 2 receptors antagonis (H2RA)* pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 diberikan pada 83 pasien (60%) terbagi menjadi tiga dosis yaitu ranitidin 2x50 mg pada 79 pasien (95%), ranitidin 2x25 mg pada 3 pasien (4%) dan ranitidin 2x14 pada 1 pasien (1%).

Hasil penelitian mengenai karakteristik penggunaan gastroprotektor golongan *proton pump inhibitor (PPI)* pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 diberikan pada 40 pasien (29%) terbagi atas empat jenis yaitu omeprazol 2x40 mg pada 25 pasien (62%), omeprazol 1x40 mg pada 10 pasien (25%), esomeprazol 2x40 pada 3 pasien (7%), pantoprazol 1x40 mg pada 1 pasien (3%) dan lanzoprazol 1x30 mg pada 1 pasien (3%).

Hasil penelitian mengenai Karakteristik penggunaan kombinasi gastroprotektor pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018, diberikan pada 14 pasien (10%) terbagi atas tiga kombinasi yaitu adalah kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg pada 8 pasien (57%), kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 2x40 mg pada 5 pasien

(36%) dan kombinasi pantoprazol 1x40 mg dan sukralfat 1 gr pada 1 pasien (7%).

Pembahasan

Hasil penelitian yang dilakukan di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 didapatkan jumlah pasien kritis sebanyak 161 orang dan 138 pasien (86%) yang menerima gastroprotektor. Hasil penelitian menunjukkan usia terbanyak antara 30-39 tahun yaitu 38 pasien (28%) dan jenis kelamin perempuan yaitu 91 pasien (66%), hal ini dikarenakan pada tahun 2018 pasien kritis terbanyak yang masuk di ICU ada pada sistem reproduksi yaitu pasien kritis *post operation cesarean section et causa* preeklamsia berat (PEB) sebanyak 43 pasien (31%), *post operation* laparotomi pada 37 pasien (27%) dan *post operation* histrektomi pada 6 pasien (4%).

Preeklamsia adalah komplikasi kehamilan dan merupakan salah satu penyebab utama dari mortalitas dan morbiditas pada ibu hamil di Indonesia.⁶¹ Secara global, rasio kematian ibu ditahun 2013 sebesar 210 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup atau sekitar 800 perempuan meninggal perhari karena komplikasi kehamilan atau persalinan dan 99% terjadi di negara berkembang. PEB adalah keadaan dimana terjadinya hipoperfusi ke organ akibat adanya vasospasme dan aktivasi endotel yang ditandai dengan hipertensi, proteinuria dan edema yang terjadi setelah minggu ke 20 kehamilan.^{62,63} Vasospasme akan mengakibatkan retensi aliran darah dan menyebabkan hipertensi arterial dan angiotensin II juga akan menyebabkan sel endotel berkontraksi. Semua perubahan ini akan menyebabkan sel endotel menjadi rusak dan terjadinya kebocoran celah diantara sel-sel endotel. Pada lambung, perubahan ini bersamaan dengan hipoksia vaskular jaringan dapat menyebabkan penurunan suplai oksigen dan nutrisi sehingga dapat menyebabkan timbulnya stres pada mukosa lambung yang dapat mengakibatkan terjadinya perdarahan, nekrosis dan kerusakan dinding lambung.^{62,64} Penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Manuaba⁶⁵ yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014, mendapati jenis penyakit pada pasien kritis yang dirawat di ICU tertinggi adalah PEB sebanyak 55 pasien (55,6%), eklamsia pada 19 pasien (19,2%), penyakit jantung pada 15 pasien (15,2%) dan syok hipovolemik pada 13 pasien (13,1%) dan penelitian lain yang dilakukan oleh Hardiman⁶⁶ yang dilakukan di ICU RS. Dr. Djamil Padang pada tahun 2015, mendapati jenis penyakit pada pasien kritis yang dirawat di ICU tertinggi adalah pasien pasca bedah mayor sebanyak 226 pasien (55,5%), gagal napas dari berbagai kausa pada 62 pasien (13,7%), penurunan kesadaran pada 46 pasien (10,1%), gangguan kardiovaskuler pada 43 pasien (9,5%) dan PEB pada 41 pasien (9,0%).

Hasil penelitian didapatkan karakteristik penggunaan gastroprotektor berdasarkan golongan pada pasien kritis terdiri dari golongan antasida (0%), golongan sukralfat 1 gr q.i.d pada 1 pasien (1%), golongan H2RA sebanyak 83 pasien (60%) terdiri dari ranitidin 2x50 mg pada 79 pasien (57%),

ranitidin 2x25 mg pada 3 pasien (2%), ranitidin 2x14 mg pada 1 pasien (1%), golongan PPI (29%) yang bagi menjadi beberapa jenis dan golongan yaitu omeprazole 1x40 mg pada 10 pasien (7%), omeprazole 2x40 mg pada 25 pasien (18%), lansoprazole 1x30 mg pada 1 pasien (1%), pantoprazol 1x40 mg pada 1 pasien (1%), esomeprazole 2x40 mg pada 3 pasien (2%), serta kombinasi gastroprotektor sebanyak 14 pasien (10%) yang terdiri dari kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg pada 8 pasien (6%), kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 2x40 mg pada 5 pasien (3%) dan kombinasi pantoprazol 1x40 mg dan sukralfat 1 gr pada 1 pasien (1%). Penelitian ini sesuai dengan beberapa pedoman tentang penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis, seperti yang diterbitkan oleh *Eastern Association For The Surgery Of Trauma* (EAST) bahwa semua pasien kritis harus menerima gastroprotektor kecuali golongan antasida sebagai profilaksis terhadap *stress ulcer*⁸ dan pedoman lain yang diterbitkan oleh *Surgical Critical Care Evidence-Based Medical Guidelines Committe* merekomendasikan pemberian gastroprotektor golongan sukralfat dan H2RA adalah profilaksis yang dapat diterima untuk mencegah *stress ulcer* dan pemberian golongan PPI merupakan alternatif saat sukralfat dan H2RA tidak dapat digunakan.¹⁰ Hal ini dikarenakan gastroprotektor golongan H2RA lebih unggul dibandingkan dengan sukralfat dalam mencegah *stress ulcer* dan untuk golongan PPI biasanya diberikan pada pasien yang telah memiliki ulkus pada dinding gaster dan telah menjalani pengobatan PPI.⁶⁷ Sedangkan dari sisi ketersediaan dan biaya apabila dilihat dari harga satuan obat, penggunaan ranitidin terbukti lebih banyak digunakan karena relatif lebih terjangkau bila dibandingkan dengan omeprazole dengan harga obat ranitidin Rp 86.738/25 amp dan omeprazole Rp 10.000/vial.^{58,68}

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hastuti⁴² di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2006 sampai 2010 mendapati penggunaan obat tunggal gastroprotektor yang paling sering adalah golongan H2RA ranitidin sebanyak 36,66% dan obat kombinasi golongan PPI dan sukralfat sebesar 33,33% dan penelitian yang dilakukan oleh Sugianti dkk¹⁴ di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 mendapati penggunaan gastroprotektor terdiri dari ranitidin sebanyak 88%, kombinasi ranitidin dan omeprazole 4%, kombinasi ranitidin dan sukralfat 4%, kombinasi omeprazole dan sukralfat 4% dan kombinasi ranitidin, omeprazole dan sukralfat sebanyak 4%.

Hasil penelitian pemberian gastroprotektor golongan antasida didapatkan bahwa tidak ada satu pasienpun yang menerima penatalaksanaan gastroprotektor golongan antasida, baik antasida golongan aluminium hydroxide maupun magnesium hydroxide. Hasil ini sesuai dengan pedoman penggunaan gastroprotektor pada pasien kritis di ICU yang diterbitkan oleh *Eastern Association For The Surgery Of Trauma* (EAST) yang berisi bahwa semua pasien sakit kritis dengan faktor-faktor

yang terkait harus menerima profilaksis kimia untuk agen ulserasi. Semua agen kecuali golongan antasida, harus diberikan kepada pasien sebagai profilaksis pencegahan terhadap *stress ulcer*.⁸ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sugianti dkk¹⁴ di ICU RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 mendapati penggunaan gastroprotektor terdiri dari ranitidin sebanyak 88%, kombinasi ranitidin dan omeprazole 4%, kombinasi ranitidin dan sukralfat 4%, kombinasi omeprazole dan sukralfat 4% dan kombinasi ranitidin, omeprazole dan sukralfat sebanyak 4% dan penelitian lain yang dilakukan oleh yang dilakukan oleh Batubara⁶⁹ di ICU RS Haji Adam Malik tahun 2018 mendapati penggunaan gastroprotektor yang diresepkan adalah golongan H2RA dan PPI yaitu ranitidin 50% dan omeprazole 50%.

Hasil penelitian pemberian gastroprotektor golongan sukralfat didapatkan hanya 1% pada seluruh total sampel, yaitu pada 1 orang pasien kritis dengan diagnosis insufisiensi renal dengan gagal napas dan syok. Sukralfat merupakan golongan protektor gaster yang terdiri dari sukrosa oktasulfat yang telah ditambahkan aluminium hidroksida. Didalam lingkungan asam (pH <4), sukralfat akan mengalami reaksi sambung silang yang eksklusif sehingga membentuk gel kental dan lengket yang melekat kuat pada epitel lambung terutama pada ulkus selama 6 jam dalam penggunaan dosis tunggal. Sejumlah kecil aluminium pada sukralfat, diabsorpsi di ginjal oleh sebab itu penggunaan sukralfat pada pasien insufisiensi renal perlu mendapat perhatian khusus.³⁸ Namun jika dibandingkan dengan golongan PPI, sukralfat lebih aman diberikan pada pasien insufisiensi renal.

Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa *acute interstitial nephritis* (AIN) dapat terjadi pada pasien yang diobati dengan gastroprotektor golongan PPI. AIN adalah reaksi hipersensitivitas humoral yang mengakibatkan peradangan pada tubulus ginjal interstitial dan biasanya terjadi pada pasien dewasa.⁷⁰ Teori ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kinoshita⁷¹ di Jepang tahun 2018 dimana sebanyak 70% AIN disebabkan oleh obat-obatan dan 14% diantaranya disebabkan oleh PPI dan penelitian lain yang dilakukan oleh Xie dkk⁷² yang dilakukan di Missouri tahun 2017 mendapati bahwa dibanding dengan golongan H2RA pasien *acute kidney injury* (AKI) yang menggunakan gastroprotektor golongan PPI beresiko mengalami peningkatan menjadi *chronic kidney disease* (CKD). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nagi⁷³ mendapati penggunaan sucralfat pada pasien gagal ginjal kronik sebanyak 25%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Indirani dkk⁷⁴ mendapati penggunaan sukralfat pada pasien gagal ginjal kronis sebanyak 13, 27%.

Hasil penelitian penggunaan gastroprotektor golongan H2RA pada pasien kritis paling banyak digunakan adalah ranitidin 2x50 mg pada 97 pasien (96%), ranitidin 2x25 mg pada 3 pasien (3%) dan ranitidin 2x14 pada 1 pasien (1%). Jumlah pasien yang paling banyak mendapatkan pengobatan ranitidin adalah pasien kritis *post*

operation cesarean section et causa PEB. Ranitidin merupakan jenis H2RA yang paling sering digunakan dan bertujuan untuk mengurangi produksi asam lambung yang diinduksi oleh histamin pada pasien kritis. Berdasarkan efektivitasnya, ranitidin menunjukkan penurunan asam lambung lebih cepat dibanding famotidin dan empat sampai sembilan kali lebih kuat dibandingkan simetidin. Selain itu, ranitidin juga secara konsisten menunjukkan penurunan perdarahan pada lambung.²⁶

Berdasarkan pedoman EAST, pasien kritis yang masuk kedalam ruang ICU harus menerima gastroprotektor golongan H2RA sebagai profilaksis terhadap *stress ulcer*,⁷ pedoman ini juga sesuai dengan pedoman yang diterbitkan oleh *Cheshire and Marseyside Strategic Clinical Networks* (CMSCN)⁷¹ dan pedoman yang diterbitkan oleh *Malaysian Society of Intensive Care* (MSIC) mengenai protokol manajemen pasien ICU dimana pada pasien kritis yang tidak didapati gejala perdarahan GI dan belum pernah mendapatkan terapi PPI harus mendapatkan terapi profilaksis yaitu ranitidin IV dengan dosis pemberian pada pasien dewasa 50 mg setiap 12 jam yang berguna untuk mencegah terjadinya perdarahan pada lambung.^{67,75,76} Dosis ranitidin pada anak dikelompokkan berdasarkan usia, dosis ranitidin pada neonatus adalah 1-2 mg/kgBB, bayi usia 1-6 bulan 1 mg/kgBB, bayi usia 6-12 bulan 2-4 mg/kgBB dan anak usia lebih dari 12 tahun adalah 25 mg/ml diberikan setiap 12 jam.⁷⁷⁻⁷⁹ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arianjarrani⁸⁰ pada ibu hamil dengan preeklamsia atau eklamsia di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 mendapati penggunaan gastroprotektor yang paling sering yaitu ranitidin sebanyak 14,3%, lansoprazole 1,3% dan omeprazole 1,3%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Batubara⁶⁹ di ICU RS Haji Adam Malik tahun 2018 mendapati penggunaan gastroprotektor sebanding antara golongan H2RA dan PPI yaitu ranitidin 50% dan omeprazole 50% dan penelitian yang dilakukan oleh Alfiawati⁸¹ di instalasi rawat inap RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2014 mendapati gastroprotektor yang paling sering digunakan adalah ranitidin sebanyak 56%.

Hasil penelitian penggunaan gastroprotektor golongan H2RA yang digunakan adalah omeprazol 1x40 mg pada 21 pasien (33%), omeprazol 2x40 mg pada 35 pasien (54%), esomeprazol 2x40 pada 3 pasien (8%), pantoprazol 1x40 mg pada 2 pasien (3%) dan lanzoprazol 1x30 mg pada 1 pasien (2%) dengan pemberian PPI terbanyak pada pasien *post operation* laparotomi. Laparotomi merupakan jenis operasi bedah mayor yang dilakukan di daerah abdomen. Pembedahan dilakukan dengan penyayatan pada lapisan-lapisan dinding abdomen untuk mendapatkan bagian organ dalam abdomen yang mengalami masalah seperti perdarahan, perforasi, kanker dan obstruksi.⁸² Diantara golongan PPI, omeprazol merupakan obat yang paling sering diberikan pada pasien kritis, hal ini didukung dengan pedoman pasien kritis yang diterbitkan oleh *Surgical Critical Care Evidence-*

Based Medical Guidelines Committe menjelaskan bahwa dibandingkan H2RA, pemberian omeprazol pada pasien kritis di ICU dengan tanda perdarahan seperti hematemesis dan melena lebih baik dimana omeprazol lebih signifikan meningkatkan pH lambung dan mengurangi resiko perdarahan. Pedoman ini juga sesuai dengan pedoman MSIC mengenai protokol manajemen pasien ICU dimana PPI diberikan kepada pasien yang telah terbukti memiliki riwayat perdarahan GI atas, *stress ulcus* dan sudah menjalani pengobatan PPI.^{10,67}

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prakoso⁸³ pada pasien ulkus peptikum di instalasi rawat inap salah satu rumah sakit di Surakarta pada tahun 2016 mendapati gastroprotektor golongan PPI yang paling banyak digunakan adalah omeprazol sebanyak 14,2%, pantoprazol 1,0%, lansoprazol 0,2% dan esomeprazol 0,4%. Pakorso juga menjelaskan bahwa PPI merupakan *first line* terapi untuk pasien dengan gangguan gastrointestinal dan merupakan agen terapi yang paling sering digunakan di seluruh dunia.⁸³ Penelitian lain yang dilakukan oleh Widyaningrum⁸⁴ yang dilakukan di ICU RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 mendapati penggunaan golongan PPI terbanyak adalah omeprazol sebanyak 73,21%, lansoprazol 16,07% dan esomeprazol 5,35% dengan pemberian PPI terbanyak pada pasien tukak lambung 51,78%, tukak peptik 30,36% dan anemia 17,85%.

Hasil penelitian didapati pemberian kombinasi gastroprotektor yang digunakan adalah kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg pada 11 pasien (50%), kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 2x40 mg pada 9 pasien (40%), kombinasi pantoprazol 1x40 mg dan sukralfat 1 gr pada 1 pasien (5%) dan kombinasi lansoprazol 1x30 mg dan sukralfat 1 gr pada 1 pasien (5%). Pada beberapa kasus, didapati bahwa penggunaan terapi dosis tunggal tidak menunjukkan perbaikan perdarahan pada pasien kritis, hal ini dikarenakan pada beberapa pasien yang menerima terapi PPI mengalami *Nocturnal Acid Breakthrough* (NAB).⁸⁵ NAB didefinisikan sebagai kadar pH lambung <4 yang terjadi setidaknya 1 jam pada malam hari pada pasien dengan terapi PPI. H2RA sering ditambahkan pada terapi PPI sebagai pengontrol produksi asam pada malam hari, ini dikarenakan produksi NAB terutama yang dirangsang oleh histamin kurang responsif terhadap terapi PPI. Oleh sebab itu kombinasi PPI dan H2RA terbukti dapat menurunkan NAB.^{85,86}

Selain H2RA, pemberian kombinasi gastroprotektor golongan PPI dan sukralfat juga dapat membantu mempercepat perbaikan perdarahan dan ulkus pada lambung. Sukralfat dapat berperan sebagai pelindung mukosa dengan mengikat jaringan yang meradang dan menghentikan difusi asam lambung dan pepsin pada mukosa lambung serta merangsang produksi faktor pertumbuhan yang menyebabkan peningkatan produksi mukus. Oleh sebab itu, penggunaan kombinasi gastroprotektor ditujukan untuk mempercepat penyembuhan pasien dimana penggunaan kombinasi obat akan memberikan hasil yang lebih efektif karena dapat memberikan efek sinergis.⁸⁵

Hasil penelitian ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Hastuti⁴² di instalasi rawat inap RSUD Moewardi tahun 2006-2010, didapati penggunaan kombinasi sukralfat dengan PPI sebanyak 33,33%, kombinasi antasida, H2RA dan sukralfat sebanyak 11,11%, kombinasi H2RA, PPI dan sukralfat 11,11%, kombinasi H2RA dan antasida 22,22% serta kombinasi H2RA dan sukralfat sebanyak 22,22% dengan pemberian PPI terbanyak pada pasien tukak peptik 50%, tukak stress 45% dan tukak duodenum 5%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Widyaningrum⁸⁴ di ICU RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 mendapati penggunaan gastroprotektor kombinasi yang paling sering digunakan adalah omeprazol dan sukralfat dengan persentase 14,28%, kombinasi omeprazole, ranitidin dan sukralfat 5,26% dan kombinasi ranitidin dan sukralfat 2,25% dengan pemberian PPI terbanyak pada pasien tukak lambung 51,78%, tukak peptik 30,36% dan anemia 17,85%.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu Saat pengambilan data masih banyak sampel yang masuk kedalam kriteria eksklusi yang disebabkan karena pasien kritis tidak semua mendapatkan pengobatan gastroprotektor dan peneliti tidak bisa mengontrol atau mengendalikan ketidakseimbangan pembagian pasien, sehingga pada hasil penelitian didapati proporsi jenis penyakit terbanyak ada pada sistem reproduksi yaitu pada pasien *post operation cesarean section et causa* PEB

SIMPULAN

Beberapa hal yang dapat disimpulkan berdasarkan hasil penelitian ini antara lain:

1. Persentase tertinggi karakteristik pasien kritis adalah usia 30-39 tahun sebanyak 38 pasien (28%), jenis kelamin perempuan sebanyak 91 pasien (66%) dan jenis penyakit terbanyak adalah *post operasi cesarean section et causa* preeklamsia berat sebanyak 43 kasus (31%).
2. gastroprotektor golongan antasida sama sekali tidak digunakan pada pasien kritis di ICU RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2018 (0%).
3. gastroprotektor golongan sukralfat terbanyak adalah sukralfat 1 gr q.i.d pada 1 (100%) dari seluruh total pasien kritis yang menggunakan golongan sukralfat.
4. gastroprotektor golongan *histamine 2 receptors antagonis* (H2RA) terbanyak adalah ranitidin 2x50 mg pada 79 (95%) dari seluruh total pasien kritis yang menggunakan golongan H2RA.
5. gastroprotektor golongan *proton pump inhibitor* (PPI) terbanyak adalah omeprazole 2x40 mg pada 25 (62%) dari seluruh total pasien kritis yang menggunakan PPI.

Kombinasi gastroprotektor terbanyak adalah kombinasi ranitidin 2x50 mg dan omeprazol 1x40 mg pada 8 (57%) dari seluruh total pasien kritis yang menggunakan kombinasi gastropr

DAFTAR PUSTAKA

- Setianingsih, Anna A. Perbandingan enteral dan parenteral nutrisi pada pasien kritis: A literature review. Bandung: Magister Keperawatan Universitas Padjajaran Bandung. 2014
- Adhikari NKL, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubinfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Vol 376. Canada: Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto and Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Health Science Center. 2010
- Kementrian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil utama rikesdas 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018
- Baker T, Lugazia E, Eriksen J, Mwafongo V, Irestedt L, et al. Emergency and critical care services in Tazmania: A survey of ten hospitals. Tazmania: BMC Health Services Research. 2013
- Mselle LT, Msengi H. caring critically ill patients in the general wards in Tanzania: experience of nurses and physicians. Tanzania: International Journal of Critical Care and Emergency Medicine. 2018
- Bardou M, Quenot JP, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. Canada: Macmillan Publishers Limited. 2015
- Guillamondegui OD, Gunter OL, Bonadies JA, et al. Practice menegement guidelines for stress ulcer prophylaxis EAST practice management guidelines committe. Nashville: Eastern Association For The Surgery Of Trauma. 2008
- Hutchinson S, Sadagoban. Joint trust guideline for the use of stress ulcer prophylaxis in adult critically ill patients. Norflok: Clinical Guidelines in Anasthetics Panel. 2017
- Smith N. Stress ulcer prophylaxis. New York: Surgical Critical Care Evidence-Based Medical Guidelines Committe. 2017
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: internasional guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. USA: Intensive Care Med. 2013
- Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: internasional guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2016. England: Intensive Care Med. 2017
- Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. Australia: BioMed Central. 2014
- Sugiarti DS, Stephanie DA, Diniya R, Widhiyanto L. Studi penggunaan obat profilaksis stress ulcer pada pasien bedah di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. 2014
- Bala R, Kaur S, Yaddanapudi LN. Exploratory study on nursing manpower required for caring critically ill patients in intensive care unit. London: Nurs Midwifery Res. 2010
- Joint Faculty of Intensive Care Medicine or Ireland. Model of care for adult critical care. Irlandia: National Clinical Programme For Critical Care. 2014
- Williams C, Wheeler D. Criteria for icu admission and saverity of illness scoring. Cambridge: Elsevier. 2009
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 1778/menkes/sk/XII/2010 tentang pedoman penyelenggaraan pelayanan intensive care unit (ICU) di rumah sakit. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2010
- Ananda MR. Karakteristik pasien ICU RSUP H Adam Malik tahun 2014-2016. Medan: Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. 2017
- Putra HS. Gambaran karakteristik pasien di intensive care unit rumah sakit Universitas Sumatra Utara Medan tahun 2016-2017. Medan: Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara. 2017
- Guyton AC. Buku ajar fisiologi kedokteran. Ed.11.Jakarta: EGC; 2007. 811-6 p.
- Sobotta. Atlas anatomi manusia. Ed 22. Jakarta: EGC. 2006
- Guyton AC. Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit edisi revisi. Ed.3. Jakarta: EGC; 2012. 588-590 p.
- Sherwood L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. Ed.6. Jakarta: EGC; 2011. 654-678 p.
- Azmi FA, Miro A, Iryani D. Gambaran esofagogastroduodenoskopi pasien hematemesis dan atau melena di RSUP M Djamil Padang periode Januari 2010 – Desember 2013. Vol. 5. No. 1. Padang: Jurnal Kesehatan Andalas. 2016
- Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit. Vol 18. No 2. Charlottesville: AACN Advanced Critical Care. 2007. 119-128 p
- Rukmana LN. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekambuhan gastritis di SMA N 1 Ngaglik. Yogyakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Aisyiyah Yogyakarta. 2018
- Anandani A. Pencegahan ventilator-associated pneumonia dengan pemberian profilaksis stress ulcers. Semarang: The Indonesia Journal of Infectious Disease. 2014
- Monnig AA, Prittie JE. A review of stress-related mucosal disease. USA: Journal of veterinary emergency and critical care. 2011
- Pang MRQ. Penatalaksanaan gangguan saluran pencernaan di rumah sakit Panti Rini Yogyakarta periode Juli 2012 kajian: dosis obat dan kemungkinan interaksi obat. Yogyakarta: Fakultas Farmasi

- Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. 2013
- Anderson ME. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients. USA: Hospital Medicine Section. 2013
- Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Denmark: Danish Medical Journal. 2014
- Krag M, Perner A, Wetterslev, etc. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. Denmark: Intensive Care Med. 2015
- Spirit M. Stress-related mucosal disease: risk faktor and prophylactic therapy. Vol 26. No 2. USA: Clinical Therapeutics. 2004
- Setati S, Alwi I, Sudoyo AW. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Ed.VI. Jakarta: Interna Publishing. 2014
- Stepanski M, Palm N. We no longer need to stress ulcer prophylaxis in the critically III. Vol 3. No 2. USA: iMedPub Journals. 2017
- Sukengtyas D, Andrayani T, Budianti L. Kajian efektivitas dan biaya terapi penggunaan omeprazole dan pantoprazole sebagai profilaksis *stress related mucosal disease*. Vol 7. Jogjakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. 2017
- Gilman AG. Goodman & Gilman dasar farmakologi terapi. Ed. 10. Jakarta: EGC. 2012
- Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Ed. 6. Vol. 1. Jakarta: EGC. 2005
- Williams L, Philadelphia W. *Atlas of pathophysiology*. Ed.3rd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. 2010
- Santika NY, Desnita R, Yuswar MA. Evaluasi penggunaan obat tukak peptik pada pasien tukak peptik di Instalasi Rawat Inap RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkaderie Pontianak. Vol. 15 No. 1. Pontianak: Majalah Farmasetik. 2019
- Hastuti DW. Pola penggunaan obat tukak peptik (peptic ulcer disease) pada pasien geriatrik di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2006-2010. Surakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret. 2012
- Binsaleh. Asuhan keperawatan pada Ny. D dengan gangguan sistem pencernaan gastritis akut di poliklinik rawat inap Lanud Haluoleo. Kendari: Poltekkes Kemenkes Kendari. 2018
- Wahyuni S. D., Rumpiati, Lestariningsih R. E. M. Hubungan pola makan dengan kejadian gastritis pada remaja. Vol 2. Issue 2. Ponorogo : Global Health Science. 2017
- Sani W, Tina L., Jufri N. N. Analisis faktor kejadian penyakit gastritis pada petani nilam di wilayah kerja puskesmas Tiworo Selatan Kabupaten Muna Barat desa Kasimpa Jaya tahun 2016. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat. Vol 1. No.4. 2016
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan terapi. Ed. 5. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. 2012
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Israel: ESGE. 2015
- Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality.
- Srikandi N, Mukaddas A, Faustine I. Profil penggunaan obat pada pasien dispepsia di RSUD Anutapura Palu. Palu: Jurnal Farmasi Galenika. 2017
- Muyassaroh A. Evaluasi penggunaan obat tukak peptik ada pasien tukak peptik (peptic ulcer disease) di instalasi rawat inap rumah sakit umum Islam Kustanti Surakarta. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2009
- Rwashdeh N. Stress ulcer prophylaxis (SUP) guideline. Arab: Drug Information Center. 2012
- Yazdi AP. Imantalab M. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. Iran: Patient safety & quality improvement journal. 2014
- Marker S, Pamer A, Wetterslev J, et all. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in adult hospitalised acutely ill patients-protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Copenhagen: Biomed Central. 2017
- Program Anestesiologi & Cawang Kualiti Penjagaan Kesihatan BPP. ICU Management Protocol no 8. Stress related mucosal disease (SRMD) prophylaxis in the intensive care unit. Jakarta: Program Anestesiologi & Cawang Kualiti Penjagaan Kesihatan BPP. 2006
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 092/menkes/sk/II/2012 tentang harga eceran tertinggi obat generik tahun 2012. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2012
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Ed. 11. New York: McGraw Hill. 2009
- Alexander LF, Randolph ER. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all. USA: World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2011
- Kian CH, Nikki, Evaria. *Et all*. Referensi obat informasi ringkas produk obat bahasa Indonesia. Ed. 18. Jakarta: MIMS. 2017.
- Dahlan S, Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Ed 2. Jakarta: Sagung Seto. 2012

- RSUD Dr. M. Haulussy Ambon. Profil RSUD Dr. M. Haulussy Ambon tahun 2015. Ambon: RSUD Dr. M. Haulussy Ambon. 2015
- Tolinggi S, Mantulangi K, Nuryani. Kejadian preeklamsia dan faktor risiko yang mempengaruhinya. Vol. 1. No. 2. Gorontalo: Journal of Public Health. 2018
- Karima NM, Machmud R, Yusrawati. Hubungan faktor risiko dengan kejadian pre-eklamsia berat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Padang: Jurnal Kesehatan Andalas. 2015
- Muhani N, Basral. Pre-eklamsia berat dan kematian ibu. Vol. 10. No. 2. Lampung: Kesmas Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. 2015
- Saraswati N, Mardiana. Faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia pada ibu hamil. Semarang: Unnes Journal of Public Health. 2016
- Manuaba IAIM. Karakteristik pasien obstetri yang dirawat di ICU RSUP Sanglah Denpasar periode Agustus 2013-Agustus 2014. Denpasar: Program Pendidikan Dokter Spesialis I bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. 2014
- Hardisman. Lama perawatan dan mortalitas pasien intensive care unit (ICU) RS. Dr. Djamil Padang ditinjau dari beberapa aspek. Vol. 32. No. 2. Padang: Majalah Kedokteran Andalas. 2015
- Anesthesia Programme, Cawangan Kualiti Penjagaan Kesihatan Bahagian Perkembangan Perubatan Kementerian Kesihatan Malaysia, Malaysian Society of Intensive Care. Management protocols in icu. Malaysia: Program Anestesiologi & Cawangan Kualiti Penjagaan Kesihatan BPP. 2012
- Sholihah NA. Analisis efektivitas biaya perawatan terapi gastritis antara omeprazole dan ranitidin di unit rawat inap RSUD Karanganyar periode tahun 2016. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. 2017
- Batubara CA, Ritarwan K, Rambe AS. Effectiveness differences of ranitidine and omeprazole in prevention of stress ulcer and its effect on pneumonia occurrence and outcome of acute stroke patients. Medan IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. 2018
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Review in basic and clinical gastroenterology and hepatology complication of proton pump inhibitor therapy. Vol. 153. No. 1. Tennessee: AGA Institute. 2017
- Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. Vol. 24. No. 2. Japan: J Neurogastroenterol Motil. 2018
- Xie Y, Bowe B, Li T, dkk. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. Missouri: Elsevier. 2017
- Nagi CH. Studi literatur interaksi obat pada peresepan pasien gagal ginjal kronik di instalasi rawat jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta periode desember tahun 2013. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. 2015
- Indriani L, Bahtiar A, Andrajati R. Evaluasi masalah terkait obat pada pasien rawat inap penyakit ginjal kronik di RSUP Fatmawati Jakarta. Jakarta: Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi. 2013
- Maternity, Children and Young People Strategic Clinical Network. Regional guideline for the management of pre-eclampsia. Cheshire and Marseyside Strategic Clinical Networks. 2017
- Nottingham University Hospitals. Pharmacy Drug Guidelines Folder. Nottingham: Critical Care Pharmacists. 2017
- WHO. WHO model list of essential medicines for children. Swiss: WHO. 2013
- University Lewisham Hospital. Paediatric Formulary. Ed. 9. London. Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust. 2012
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan republik Indonesia nomor HK.02.02/MENKES/523/2015 tentang formularium nasional. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2015
- Arianjarrani V. Kajian drug related problems (DRPs) pada ibu hamil dengan preeklamsia/eklamsia di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2017. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2019
- Alfiawati N. Evaluasi penggunaan obat pada pasien tukak peptik di instalasi rawat inap RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2014. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2015
- Dictara AA, Angraini DI, Musyabiq S. Efektifitas pemberian nutrisi adekuat dalam penyembuhan luka pasca laparotomi. Vol 7. No 2. Lampung: Majority. 2018
- Prakoso RB. Potensi interaksi obat pada pasien gangguan lambung (dispepsia, gastritis, tukak peptik) rawat inap di rumah sakit "X" tahun 2015. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016
- Widyaningrum BI. Evaluasi drug related problem (DPRs) pada pasien tuak peptik di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2019
- Mermelstein J, Mermelstein AC, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solution. New York: Dovepress. 2018