

## EVALUASI PENGGUNAAN KOMBINASI SPIRONOLAKTON DAN FUROSEMID PADA PASIEN SIROSIS HATI DENGAN ASCITES PERMAGNA

### EVALUATION OF SPIRONOLACTONE IN COMBINATION WITH FUROSEMIDE IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH PERMAGNA (LARGE) ASCITES

Tuty Mulyani<sup>1</sup>, Fita Rahmawati<sup>2</sup>, Neneng Ratnasari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>3</sup> RSUP dr. Sardjito/Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

#### ABSTRAK

Ascites terjadi pada 50% pasien sirosis hati. Beberapa diantaranya mengalami ascites permagna (*large ascites*). Terapi ascites permagna menurut *European Association for the Study of the Liver* (EASL) tahun 2010 adalah paracentesis diikuti pemberian diuretik. Penggunaan diuretik dapat menyebabkan efek samping seperti hiperkalemia atau hipokalemia yang dapat memperparah sirosis hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan efek samping kombinasi spironolakton dan furosemid pada pasien sirosis hati dengan ascites permagna. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *retrospective cohort study*. Data ditelusuri dari rekam medis pasien sirosis hati dengan ascites permagna yang menerima kombinasi spironolakton-furosemid dan menjalani rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010-Desember 2014. Subyek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok *tense* sebanyak 19 pasien dan *non-tense* sebanyak 39 pasien. Efektivitas diuretik dinilai dari adanya penurunan lingkaran perut harian pasien dan tercapainya *balance* cairan minimal -500 ml/hari. Evaluasi efektivitas diuretik pada kedua kelompok dilakukan dengan menggunakan uji statistik *independent t-test*. Data efek samping diuretik dianalisis secara deskriptif dalam bentuk persentase. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan lingkaran perut dan pencapaian *balance* cairan pada kelompok pasien *tense* maupun *non-tense* berbeda tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Kejadian efek samping diuretik dialami 5 pasien, yaitu hipokalemia dan hiperkalemia masing-masing 2 pasien (3,45%) serta hiponatremia 1 pasien (1,72%).

**Kata kunci:** sirosis hati, ascites permagna, kombinasi spironolakton dan furosemid, efektivitas dan efek samping

#### ABSTRACT

Ascites happens in 50% of patients with liver cirrhosis, Some of them experienced permagna ascites (*large ascites*). Based on the *European Association for the Study of the Liver* (EASL) guidelines in 2010, therapy of permagna ascites (*large ascites*) is paracentesis followed by restriction of sodium intake and diuretics. The use of diuretics can cause side effects such as hyperkalemia and hypokalemia. The aims of this study is to determine the effectiveness and safety of the combination of spironolactone and furosemide in patients with liver cirrhosis with permagna ascites. This study was an analytical observational study with retrospective cohort design. This study was done through a search of cirrhotic patients with permagna ascites' medical record during January 2010-December 2014. This study was conducted at RSUP Dr. Sardjito. A total of 19 subjects categorized in the tense group and 39 subjects were in non-tense group. The effectiveness of diuretics seen by decreasing 1 cm/day of the patient's abdominal girth daily and the achievement of minimum of fluid balance -500 ml/day. Effectiveness data was analyzed by using independent t-test statistic. Side effects data was analyzed descriptively. There are no significantly different in reduction of abdominal girth and achieving fluid balance between cirrhotic patients with tense and non-tense ascites ( $p> 0.05$ ); Adverse events of diuretics occurs in 5 patients, consist of hypokalemia 2 patients (3.45%), hyperkalemia 2 patients (3.45%) and hyponatraemia 1 patient (1.72%).

**Keywords:** liver cirrhosis, large ascites, combination of spironolactone and furosemide, effectiveness and safety

#### PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan stadium terakhir dari penyakit hati kronis. Penyakit ini ditandai

dengan terjadinya pengerasan dari hati yang akan menyebabkan penurunan fungsi hati dan perubahan bentuk hati yang akan berujung pada kegagalan fungsi hati.<sup>1</sup> Sirosis merupakan penyebab kematian kedelapan di Amerika Serikat. Komplikasi sirosis hati yang sering terjadi adalah ascites, ensefalopati hepatic dan perdarahan variceal.<sup>2</sup>

Korespondensi:

**Tuty Mulyani**

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah  
Banjarmasin

Email : tutymulya87@gmail.com

Ascites merupakan komplikasi dari sirosis hati yang paling sering terjadi. Sekitar 50% pasien sirosis hati mengalami ascites.<sup>3</sup> Ada 3 tingkatan ascites yang terjadi pada pasien sirosis hati, yaitu *mild ascites*, *moderate ascites*, dan *large ascites*.<sup>4</sup> Komplikasi ascites terberat yang dialami oleh pasien sirosis hati adalah ascites permagna. Beberapa jenis ascites permagna adalah *severellarge ascites* serta ascites refrakter. Ascites permagna dibedakan menjadi 2 kelompok, yaitu *non-tense* dan *tense ascites*. *Non-tense ascites* adalah jenis ascites permagna yang tidak menekan diafragma (pasien tidak mengalami sesak). Sedangkan *tense ascites* adalah jenis ascites permagna yang menekan diafragma sehingga pasien mengalami sesak.

Pengobatan ascites bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dan mencegah terjadinya komplikasi yang lebih berat seperti *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) dan sindrom hepatorenal.<sup>5</sup> Terdapat perbedaan dalam penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hati dengan ascites ringan (*mild* dan *moderate*) dengan ascites permagna (*large ascites*). Secara garis besar penatalaksanaan ascites pada pasien sirosis hati adalah dengan diet natrium 2000 mg/hari dan diuretik spironolakton oral dengan atau tanpa furosemid.<sup>2</sup> Terapi tersebut biasanya digunakan pada jenis ascites *mild* dan *moderate*. Efektivitas spironolakton pada pasien sirosis hati dengan *moderate ascites* sebanding dengan efektivitas kombinasi spironolakton dan furosemid.<sup>6</sup> Penggunaan kombinasi diuretik pada pasien sirosis hati non-azotemia lebih dipilih karena lebih efektif dibandingkan diuretik tunggal.<sup>6,7</sup> Pasien sirosis dengan ascites jenis *mild* dan *moderate* jarang dilakukan tindakan parasentesis. Parاسنتesis hanya dilakukan jika diet natrium dan terapi diuretik tidak memberikan respon penurunan ascites yang bermakna dan ascites sudah mendesak diafragma.<sup>1,8</sup> Berbeda dengan jenis ascites ringan, pada jenis ascites permagna harus dilakukan tindakan parasentesis. Parاسنتesis adalah prosedur pengambilan cairan peritoneal.<sup>9</sup> Beberapa penelitian menyebutkan terapi efektif yang digunakan untuk ascites

permagna adalah parasentesis, saline, dan diuretik furosemid (baik oral maupun intravena).<sup>10,11</sup> Tindakan parasentesis pada penatalaksanaan ascites permagna ini harus diikuti dengan pembatasan natrium dan diuretik. Pada ascites permagna, diuretik yang biasanya digunakan adalah kombinasi spironolakton dan furosemide.<sup>10</sup> Di RSUP Dr. Sardjito sendiri parasentesis biasanya tidak langsung diberikan pada pasien sirosis ascites permagna. Penggunaan kombinasi diuretik pada pasien ini (baik jenis *tense* maupun *non-tense*) masih menjadi pilihan utama dibandingkan dengan parasentesis. Sampai saat ini, belum ada penelitian mengenai efektivitas kombinasi spironolakton dan furosemide pada pasien sirosis dengan ascites permagna baik jenis *tense* maupun *non-tense*.

Selain efektivitas, monitoring efek samping diuretik pada pasien sirosis hati sangat diperlukan dan menjadi perhatian khusus. Beberapa efek samping dari diuretik seperti hipokalemia dan hipotensi diketahui berpotensi memicu terjadinya ensefalopati hepatic yang dapat memperparah sirosis hati. Hiperkalemia merupakan efek samping yang sering terjadi dari penggunaan spironolakton. Hipokalemia merupakan efek samping furosemid yang sering terjadi. Pada sirosis hati, hipokalemia dapat menyebabkan ensefalopati hepatic. Penggunaan diuretik juga dapat menyebabkan hiponatremia yang meningkatkan resiko terjadinya sindrom hepatorenal.<sup>12,13</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai efektivitas dan keamanan kombinasi spironolakton dan furosemid pada pasien sirosis hati dengan ascites permagna.

## METODE

### Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *retrospective cohort study*. Metode pengambilan data dilakukan secara retrospektif yaitu melakukan pengambilan data dari rekam medis pasien sirosis hati dengan ascites permagna yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010 – Desember 2014.

### Populasi dan Subyek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah pasien sirosis hati dengan komplikasi ascites permagna. Pemilihan sampel ditentukan secara *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini antara lain pasien sirosis hati dengan komplikasi ascites permagna jenis *tense* dan *non-tense ascites*, mendapatkan terapi kombinasi spironolakton dan furosemid untuk ascitesnya, dan menjalani rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2010 – Desember 2014. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien sirosis hati yang disertai gagal jantung kongestif dan gagal ginjal kronik, pasien sirosis hati yang disertai *hepatorenal syndrome*, pasien sirosis hati yang < 4 hari dirawat kemudian meninggal dunia atau pulang paksa, serta rekam medis pasien yang tidak mencantumkan data lingkaran perut atau *balance* cairan. Dari penelusuran rekam medis didapatkan jumlah pasien sirosis hati dengan ascites permagna sebanyak 157 pasien dan dari jumlah tersebut sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 58 pasien. Besar sampel untuk kelompok *tense* 19 pasien dan *non-tense* 39 pasien.

### Analisa data

Data karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, dan tindakan parasentesis, dianalisis secara deskriptif dan *Chi Square goodness of fit*. Data kadar kreatinin serum dianalisis dengan uji *independent t-test*. Evaluasi terhadap penurunan lingkaran perut harian dan pencapaian *balance* cairan pasien dilakukan dengan menggunakan statistik *independent t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Data evaluasi efek samping obat diuretik dianalisis secara deskriptif dalam bentuk persentase.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Proyek Pengambilan Data Subyek Penelitian

Jumlah kasus sirosis hati dengan ascites permagna di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2010 – Desember 2014 adalah 157 kasus. Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi dalam penelitian ini berjumlah 58 pasien. Dari

58 pasien terdapat 39 pasien mengalami ascites jenis *non tense*, dan 19 pasien mengalami ascites jenis *tense*.

### Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik subyek dan perbedaan kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel I. Secara umum karakteristik kedua kelompok tidak jauh berbeda karena sebagian besar karakteristik bernilai  $p > 0,05$ . Karakter yang berbeda bermakna secara statistik di antara kedua kelompok yaitu kelompok usia >60 tahun, kelompok jenis kelamin perempuan, dan kelompok yang tidak dilakukan tindakan parasentesis. Ketiga kelompok tersebut memiliki persentase kejadian yang lebih besar pada pasien *non-tense* dibandingkan pasien *tense ascites*. Secara epidemiologi, korelasi secara langsung antara kejadian ascites permagna pada sirosis hati terhadap jenis kelamin dan usia belum pernah dilaporkan. Akan tetapi, karakteristik ini biasanya dikaitkan dengan kejadian sirosis hati. Jenis kelamin dan usia termasuk faktor resiko yang mengakibatkan terjadinya stress oksidatif yang memicu perkembangan dari sirosis hati.<sup>1,14</sup>

### Evaluasi Efektivitas Penggunaan Kombinasi Spironolakton dan Furosemid

Diuretik mempunyai peranan penting dalam penatalaksanaan ascites. Pada pasien sirosis hati, hanya 10% pasien yang ascitesnya dapat dimobilisasi tanpa diuretik, yaitu dengan pembatasan natrium dan tirah baring.<sup>2,15</sup> Dalam penelitian ini, efektivitas diuretik dinilai dari rata-rata penurunan lingkaran perut harian dan *balance* cairan pasien selama rawat inap.<sup>16</sup> Pengukuran lingkaran perut merupakan salah satu pengukuran untuk memonitor efektivitas penggunaan diuretik pada pasien ascites, umumnya digunakan pada ascites yang besar dan tegang yang tidak dapat diukur dengan pengukuran berat badan. Pada sirosis hati dengan ascites permagna, pengukuran lingkaran perut merupakan variabel yang harus dilakukan untuk memonitor efek diuretik.<sup>16,17</sup> Pengukuran lingkaran perut bersifat *subject to error* karena bergantung pada posisi pasien dan lokasi pengukuran pada abdomen.

Tabel I. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian

Karakteristik	n (%) Rerata ± SD Median (min-maks)	Kelompok		Nilai p
		Tense n (%) Rerata ± SD Median (min-maks)	Non-tense n (%) Rerata ± SD Median (min-maks)	
Usia	56,2 ± 12,7	52,9 ± 13,0	57,8 ± 12,4	p=0,169
Usia <60 tahun	36 (62,1%)	15 (78,9%)	21 (53,8%)	p=0,317
Usia >60 tahun	22 (37,9%)	4 (21,1%)	18 (46,2%)	*p=0,004
Jenis kelamin				
Laki-laki	29 (50,0%)	12 (63,2%)	17 (43,6%)	p=0,353
Perempuan	29 (50,0%)	7 (36,8%)	22 (56,4%)	*p=0,005
Riwayat penyakit				
Hepatitis B	15 (25,9%)	5 (26,3%)	10 (25,6%)	p=0,197
Hepatitis C	5 (8,6%)	3 (15,8%)	2 (5,1%)	p=0,655
Kreatinin serum (mg/dl)	1,2 ± 0,5 1,07 (0,37 - 2,41)	1,3 ± 0,6 1,2 (0,53 - 2,26)	1,1 ± 0,5 1,03 (0,37 - 2,41)	p=0,383
Parasentesis				
Dilakukan	19 (32,8%)	8 (42,1%)	5 (12,8%)	0,405
Tidak dilakukan	39 (67,2%)	11 (57,9%)	34 (87,2%)	0,001

Kategori usia, jenis kelamin, parasentesis dan riwayat penyakit dianalisis menggunakan uji *Chi Square goodness of fit* ; kadar kreatinin serum dianalisis menggunakan uji *Independent t-test* dengan signifikansi p=0,05

Tabel II. Rata-rata Penurunan Lingkar Perut Harian Pasien (cm/hari)

Variabel	Kelompok	Jumlah (n)	Rerata ± SD	Nilai p
Penurunan Lingkar Perut hari ke 1-5	<i>Tense</i>	15	0,3 ± 0,8	0,880
	<i>Non Tense</i>	32	0,3 ± 1,0	
Penurunan Lingkar Perut hari ke 1-10	<i>Tense</i>	9	1,1 ± 1,8	0,237
	<i>Non Tense</i>	30	0,6 ± 1,0	
Penurunan Lingkar Perut hari ke 1-15	<i>Tense</i>	5	0,2 ± 1,3	0,738
	<i>Non Tense</i>	10	0,4 ± 0,5	

\* uji statistik *independent t-test* dengan signifikansi p=0,05

Dalam pengukuran lingkar perut perlu penetapan pengukuran (jarak terhadap pusar) dan posisi pasien saat diukur misalnya seperti duduk membentuk sudut 45 derajat. Hal ini bertujuan untuk meminimalkan variabilitas.

Pengukuran rata-rata penurunan lingkar perut dan *balance* cairan pada penelitian ini dimulai pada hari ke-5 setelah penggunaan diuretik. Hal ini dikarenakan spironolakton memiliki onset yang lama yaitu 2-4 jam, durasi aksi 2-3 hari dan waktu paruh spironolakton

pada pasien sirosis hati sekitar 9,04 jam.<sup>18</sup> Diharapkan pada hari ke-5 penggunaan diuretik, spironolakton telah mencapai kadar tunak dalam darah. Selain itu, penetapan dosis optimal diuretik tiap pasien dilakukan tiap 3-5 hari sampai natriuresis atau penurunan berat badan/lingkar perut tercapai.<sup>2,18</sup> Rata-rata penurunan lingkar perut dibagi menjadi 3 kelompok pengukuran, yaitu rata-rata penurunan lingkar perut hari ke 1-5, rata-rata penurunan lingkar perut hari ke 1-10, dan rata-rata penurunan lingkar perut hari ke 1-15.

**Tabel III. Analisa Balance Cairan Pasien (cc/hari)**

Variabel	Kelompok	Jumlah (n)	Rerata ± SD	Nilai p
Balance Cairan hari ke 1-5	<i>Tense</i>	7	-356,6 ± 242,0	0,890
	<i>Non Tense</i>	16	-333,3 ± 407,5	
Balance Cairan hari ke 1-10	<i>Tense</i>	5	-814,0 ± 508,8	0,054
	<i>Non Tense</i>	15	-347,0 ± 417,4	
Balance Cairan hari ke 1-15	<i>Tense</i>	3	-625,7 ± 377,0	0,531
	<i>Non Tense</i>	7	-466,0 ± 344,6	

\* data dianalisa menggunakan uji statistik *independent t-test* dengan signifikansi  $p=0,05$

**Tabel IV. Distribusi Pasien Sirosis Hati dengan Ascites Permagna Berdasarkan Dosis Spironolakton dan Furosemid**

Karakteristik	Kelompok	Jumlah (n)	Rerata ± SD Median (min-maks)	Nilai p
Dosis Spironolakton (mg/hari)	<i>Tense</i>	19	179,0 ± 63,1 200 (100 - 300)	0,823
	<i>Non Tense</i>	39	183,3 ± 72,8 200 (50 - 400)	
Dosis Furosemid (mg/hari)	<i>Tense</i>	19	47,4 ± 23,3 40 (20 - 120)	0,329
	<i>Non Tense</i>	39	54,4 ± 26,3 40 (20 - 120)	

\* Uji statistik *independent t-test* dengan signifikansi  $p=0,05$

**Tabel V. Kejadian Efek Samping Diuretik pada Pasien Sirosis Hati dengan Ascites Permagna di RSUP Dr. Sardjito Periode Januari 2010-Desember 2014**

Efek Samping Diuretik	Jumlah	Persentase (%)
Hipokalemia	2	3,45
Hiperkalemia	2	3,45
Hiponatremia	1	1,72
Total	5	8,62

Hal ini untuk mengetahui perbedaan durasi pemberian diuretik terhadap respon penurunan lingkaran perut harian pasien. Masing-masing kelompok pengukuran memiliki jumlah subyek yang berbeda dikarenakan perbedaan lama rawat inap pasien dan ketersediaan data lingkaran perut selama pasien menjalani rawat inap. Hasil penilaian rata-rata penurunan lingkaran perut harian pasien dapat dilihat pada Tabel II.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata penurunan lingkaran perut pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p>0,05$ ). Dari hasil analisa data di atas, di ketahui bahwa

terdapat perbedaan respon terhadap durasi pemberian diuretik. Pemberian diuretik selama 10 hari (hari ke 1-10) memberikan respon penurunan lingkaran perut yang lebih baik dibandingkan pemberian diuretik selama 5 hari pertama (hari ke 1-5). Hal ini dikarenakan efek diuresis akan optimal jika diuretik digunakan minimal selama 7 hari.<sup>2,18</sup>

Pada pasien sirosis hati dengan ascites, target penggunaan diuretik ini adalah tercapainya *balance* cairan negatif, yaitu *output* cairan yang lebih besar dibandingkan *input* cairan.<sup>19</sup> Target minimal yang ingin dicapai

adalah -500 cc/hari. Diharapkan target diuretik dalam menurunkan berat badan 0,5-1 kg/hari sebanding dengan berkurangnya volume cairan 0,5-1 L/hari.<sup>2,4,20</sup> Pengukuran *balance* cairan dilakukan sama dengan pengukuran lingkaran perut, yaitu dibagi menjadi 3 kelompok pengukuran: *balance* cairan hari ke 1-5, hari ke 1-10, dan hari ke 1-15. Pengukuran ini juga terhambat oleh terbatasnya data *balance* cairan pada rekam medik dan perbedaan lama rawat inap tiap pasien sehingga menyebabkan jumlah subyek tiap kelompok pengukuran berbeda. Hasil pengukuran *balance* cairan dapat dilihat pada Tabel III.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal pencapaian *balance* cairan (BC) antara kelompok *tense* dan kelompok *non-tense* ( $p > 0,05$ ). Dalam penelitian ini yang mencapai target *balance* cairan adalah penggunaan diuretik pada kelompok *tense* pada hari ke 1-10 sebesar  $-814,0 \pm -508,8$  cc/hari dan pada hari ke 1-15 yaitu sebesar  $-625,7 \pm -377,0$  cc/hari. Hal ini dikarenakan efek diuresis telah optimal.<sup>2,19</sup>

Respon diuretik terhadap penurunan lingkaran perut dan capaian *balance* cairan pada hari ke 1-15 lebih rendah bila dibandingkan pada hari ke 1-10. Hal ini dapat disebabkan terjadinya resistensi diuretik dan keparahan penyakit. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi respon diuretik pada pasien sirosis hati, antara lain parasentesis dan memburuknya fungsi hati.<sup>2,21</sup>

Dari hasil analisa rata-rata penurunan lingkaran perut dan pencapaian target *balance* cairan, diketahui bahwa respon diuretik pada kelompok pasien *tense* lebih baik bila dibandingkan pada kelompok pasien *non-tense*. Salah satu faktor yang mempengaruhi hal tersebut adalah dosis diuretik. Regimen dosis kombinasi diuretik yang direkomendasikan *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) adalah spironolakton 100 mg/hari dan furosemid 40 mg/hari. Jika dengan dosis tersebut pasien belum menunjukkan penurunan berat badan harian dan natriuresis yang cukup, maka dapat dilakukan peningkatan dosis tiap 3-5 hari dengan dosis maksimum spironolakton 400 mg/hari dan furosemid 160 mg/hari.

Peningkatan dosis harus tetap mempertahankan rasio spironolakton 100 mg : furosemid 40 mg untuk menjaga normokalemia.<sup>4,12</sup>

Dari hasil rerata dosis yang diberikan, diketahui bahwa dosis spironolakton dan furosemide yang diberikan telah sesuai dengan rekomendasi dari AASLD. Namun terdapat beberapa pasien yang menerima dosis kurang dari rekomendasi AASLD. Pada kelompok *tense* terdapat 2 pasien yang menerima dosis furosemide 20 mg/hari, sedangkan pada kelompok *non-tense* terdapat 4 pasien menerima dosis furosemide 20 mg/hari dan 1 pasien menerima dosis spironolakton 50 mg/hari. Pada kedua kelompok tidak ada pasien yang mendapatkan dosis maksimal furosemide 160 mg/hari dan hanya 1 pasien yang mendapat dosis maksimal spironolakton 400 mg/hari yaitu pada pasien kelompok *non-tense*. Tidak diberikannya dosis maksimal diuretik kepada pasien ikut mempengaruhi respon diuretik dalam hal penurunan lingkaran perut dan *balance* cairan. Beberapa faktor yang mempengaruhi tidak diberikannya dosis maksimal diuretik adalah kondisi hipoalbumin pada pasien dan resiko efek samping diuretik.<sup>22</sup>

### Evaluasi Keamanan Kombinasi Spironolakton dan Furosemid

Evaluasi keamanan diuretik dilihat dari kejadian efek samping setelah penggunaan diuretik. Dari 58 pasien, 2 pasien (3,45%) mengalami hipokalemia, 2 pasien (3,45%) mengalami hiperkalemia, dan 1 pasien (1,72%) mengalami hiponatremia.

Pasien teridentifikasi mengalami hipokalemia jika pada awal masuk nilai kadar kaliumnya normal (3,5-5,5 mEq/L), namun setelah penggunaan diuretik kadar kaliumnya di bawah batas normal. Hipokalemia terjadi pada 2 pasien masing-masing dengan kadar kalium akhir sebesar 3,0 mEq/L dan 3,3 mEq/L. Sedangkan pasien hiperkalemia adalah pasien yang mengalami peningkatan kadar kalium darah di atas normal setelah penggunaan diuretik. Setelah terapi diuretik, hiperkalemia terjadi pada 2 pasien masing-masing dengan kadar kalium akhir 8,5 mEq/L dan 6,2 mEq/L. Penggunaan diuretik juga dapat menyebabkan

hiponatremia yaitu penurunan kadar natrium darah dari batas normal (135-148 mEq/L). Hiponatremia pada penelitian ini terjadi pada 1 pasien dengan kadar natrium akhir sebesar 126 mEq/L. Pada sirosis hati, hipokalemia dapat menyebabkan ensefalopati hepatic. Penggunaan diuretik juga dapat menyebabkan hiponatremia. Pada penelitian *case control* yang dilakukan pada pasien sirosis dengan hiponatremia, kejadian ensefalopati hepatic lebih sering terjadi pada pasien yang memiliki kadar natrium serum <130 meq/L. Ketidakseimbangan elektrolit ini dapat menyebabkan perburukan sirosis hati pasien.<sup>1,13</sup>

### KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini antara lain tidak terdapat perbedaan yang bermakna terkait efektivitas kombinasi spironolakton dan furosemid pada pasien sirosis hati dengan ascites permagna jenis *tense* maupun *non-tense* dalam hal penurunan lingkar perut dan pencapaian *balance* cairan ( $p > 0,05$ ). Dari 58 pasien, hanya 5 pasien yang mengalami kejadian efek samping diuretik, yaitu hipokalemia dan hiperkalemia masing-masing 2 pasien (3,45%) serta hiponatremia 1 pasien (1,72%).

### DAFTAR PUSTAKA

- Sease JM, Timm EG, Stragand JJ. Portal Hypertension and Cirrhosis. In: DiPiro J, Talbert RL, Yee G, Wells B, Posey L., eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. McGraw Hill Professional; 2014.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Am Assoc Study Liver Dis Pract Guidel*. 2013;2087-2107.
- Lee JM, Han K-H, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(9):1494-1503. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.06020.x.
- European Association for the Study of the Liver. EASL: clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53:397-417.
- Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: Pathophysiology and management. *Qjm*. 2008;101(2):71-85. doi:10.1093/qjmed/hcm121.
- Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003;39(2):187-192. doi:10.1016/S0168-8278(03)00188-0.
- Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 2010;59(1):98-104. doi:10.1136/gut.2008.176495.
- Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: A review of management and complications. *Neth J Med*. 2007;65(8):283-288.
- Thomas MN, Sauter GH, Gerbes AL, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a single-center experience. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(8):979-983. doi:10.1007/s00423-015-1356-1.
- Pere Gines, Paolo Angeli, Kurtz lenz, Soren Moller, Kevin Moore, Richard Moreau, Carlo Merkel GG-T. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol*. 2010;53(May):397-417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- Yakar T, Demir M, Dogan O, Ozer B, Serin E. High Dose Oral Furosemide with Salt Ingestion in the Treatment of Refractory Ascites of Liver Cirrhosis. 2016;39(6):52-60.
- Rosner MH, Gupta R, Ellison D, Okusa MD. Management of cirrhotic ascites: Physiological basis of diuretic action. *Eur*

- J Intern Med.* 2006;17(1):8-19. doi:10.1016/j.ejim.2005.08.003.
13. Shaikh S, Mal G, Khalid S, Baloch GH, Akbar Y. Frequency of hyponatraemia and its influence on liver cirrhosis-related complications. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(2):116-120.
  14. Farida Y. Analisis penggunaan obat pada komplikasi sirosis hati. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2013;4:77-84.
  15. Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterol Rep.* 2017;5(2):104-112. doi:10.1093/gastro/gox010.
  16. Raza MA, Qureshi UF, Humayoun MA, Waseem T, Akram J. Effect of intravenous mannitol in mobilization of resistant cirrhotic ascites. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(2):184-188. doi:10.1097/MEG.0b013e328342af25.
  17. Yan L, Xie F, Lu J, et al. The treatment of vasopressin V2-receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:65. doi:10.1186/s12876-015-0297-z.
  18. Moore KP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006;55(suppl\_6):vi1-vi12. doi:10.1136/gut.2006.099580.
  19. El-Bokl MA, Senousy BE, El-Karmouty KZ, et al. Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15(29):3631-3635. doi:10.3748/wjg.15.3631.
  20. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):e10-e18. doi:10.1097/MEG.0000000000000548.
  21. Senousy BE, Draganov P V. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):67-80. doi:10.3748/wjg.15.67.
  22. Rena NMR a, Wibawa IDN. Albumin infusion in liver cirrhotic patients. *Acta Med Indones.* 2010;42(3):162-168. doi:10.1267/science.040579197.