

# **AKIBAT PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI PORTAL TERHADAP EPISODE KEJADIAN HEMATEMESIS-MELENA PADA PASIEN DENGAN SIROSIS HATI DI RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA**

## **INFLUENCE OF USE OF PORTAL ANTI-HYPERTENSIVE MEDICINE FOR HEMATEMESIS MELENA INCIDENCE EPISODE IN PATIENT WITH HEPATIC CHIROISIS IN RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA**

**Eka Purnomo<sup>1</sup> , Djoko Wahyono<sup>1</sup> , Dewa Putu Pramantara<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM, <sup>2</sup>Bagian Penyakit Dalam (Geriatric) RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

---

### **ABSTRAK**

*Hematemesis dan atau Melena merupakan keluhan yang sering terjadi pada penderita sirosis hati dengan varises gastroesofagus. Hematemesis dan atau Melena terjadi karena perdarahan varises. Setiap episode perdarahan membawa risiko kematian sebesar 25% - 30%. Pencegahan perdarahan varises dengan menggunakan obat anti hipertensi portal yang tepat dapat mengurangi risiko kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan obat antihipertensi portal serta mengevaluasi penggunaan obat antihipertensi portal yang meliputi: ketepatan dosis dan luaran terapi. Penelitian ini bersifat observasi deskriptif dan dikerjakan secara retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang menerima obat antihipertensi portal pada periode Januari 2008 hingga Desember 2010. Data yang diperoleh dikaji dan dibahas dengan acuan *guidelines* terbaru. Sebanyak 41 kasus inklusi menunjukkan bahwa 92,7% pasien menggunakan propranolol dan 7,3% pasien menggunakan isosorbid mononitrat. Luaran penggunaan obat antihipertensi portal berdasarkan kejadian *hematemesis* dan atau *melen*a yaitu pada pasien yang menggunakan propranolol sebagai profilaksis primer terdapat satu pasien (11.1%) yang mengalami *hematemesis* sedangkan pada pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melen*a. Pada pasien yang menggunakan propranolol sebagai profilaksis sekunder terdapat 11 pasien (37,9%) yang mengalami *hematemesis* dan atau *melen*a sedangkan pada pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat tidak dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melen*a.*

**Kata Kunci : Hematemesis Melena, Obat Anti Hipertensi Portal, RSUP Dr Sardjito Yogyakarta**

### **ABSTRACT**

*Hematemesis and/or melena are complaints frequently occurring in patients with heart sirosis with varicose veins of gastroesophagous. Hematemesis and/or melena occur because there is varicose vein bleeding. Each bleeding episode brings mortality rate ranged from 25% to 30%. Prevention of varicose vein bleeding using appropriate portal anti-hypertensive medicine may minimize mortality risk. This research aimed to understand profile of use of portal anti-hypertension and evaluate use of portal anti-hypertensive medicine consisting of: exact dosage and therapy outcome. This research is observational-descriptive study and it was conducted retrospectively. Subjects of research were patients of RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta receiving portal anti-hypertensive medicine from January of 2008 to December of 2010. Collectable*

*data were reviewed and discussed by references of most recent guidelines. 41 inclusive cases indicated that 92.7% of patients used propranolol and 7.3% of patients used isosorbid mononitrate. Given outcome of use of portal anti-hypertensive medicine based on hematemesis and/or melena incidences in patients using propranolol as primary prophylaxis, one patient (11.1%) experienced hematemesis, while, in patients using isosorbid mononitrate, it could prevent incidence of hematemesis and/or melena. In patients using propranolol as secondary prophylaxis, 11 patients (37.9%) experienced hematemesis and/or melena, while in patients using isosorbid mononitrate, it could not prevent incidence of hematemesis and/or melena. In propranolol secondary prophylaxis, there were 9 patients using propranolol and one patient using isosorbid mononitrate. Based on achievable responses, there was one patient experiencing hematemesis. It was caused by non optimum propranolol dosage. While one patient using isosorbid mononitrate could prevent hematemesis and/or melena in patients with liver Cirrhosis. In secondary prophylaxis, there were 29 patients using propranolol and two patients using isosorbid mononitrate. Based on achievable responses, there were 11 patients using propranolol experiencing hematemesis and/or melena. It was caused by non optimum propranolol dosage and there was one patient using propranolol experiencing hematemesis and/or melena.*

**Keywords: Hematemesis Melena, Portal anti-hypertensive medicine, RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.**

## PENDAHULUAN

Sirosis adalah penyakit kronis hati, di mana terjadi destruksi dan regenerasi difus sel-sel parenkim hati dan peningkatan pertumbuhan jaringan ikat difus yang menghasilkan disorganisasi arsitektur lobular dan vaskular (Diane, 2007). Pada sirosis terjadi peningkatan resistensi intrahepatik dan peningkatan faktor tonus vaskular. Kondisi ini dapat menyebabkan kenaikan tekanan portal. Tekanan portal dapat membentuk sirkulasi kolateral. Pembentukan sirkulasi kolateral dapat menurunkan tekanan portal (Waspodo, 2007). Sebagai kompensasi penurunan tekanan portal, sistem saraf simpatik dan sistem renin angiotensin teraktivasi sehingga terjadi peningkatan curah jantung, vasodilatasi splangnik dan vasokonstriksi pada pembuluh darah portal (Lubel and Angus., 2005). Kondisi ini menyebabkan terjadinya hipertensi portal. Hipertensi portal dapat menyebabkan beberapa komplikasi yaitu perdarahan saluran cerna bagian atas yang ditandai dengan *hematemesis-melena* karena varises esofagus pecah dan gastropati hipertensi portal, asites, gangguan fungsi ginjal, ensefalopati, hipoksemia arteri, gangguan metabolisme obat, bakteremia, hipersplenisme (Kusumobroto dkk., 2007).

Pada pasien sirosis lanjut, hampir 90% darah portal yang menuju kehati berbalik menuju kolateral sehingga terjadi pembentukan dan dilatasi progresif dari varises, akibatnya terjadi penipisan dinding pembuluh lalu berakhir dengan ruptur dan perdarahan (Waspodo, 2007). Tekanan dinding varises merupakan faktor utama yang menentukan rupturnya varises (Tsao dkk., 2007).

Perdarahan varises terjadi sekitar 25% - 40% pada pasien sirosis dan setiap episode perdarahan membawa resiko kematian sebesar 25%

- 30% (Sease dkk., 2008). Tingkat kejadian varises pada penderita sirosis hati terkompensasi sebesar 40%, sedangkan pasien sirosis dengan asites sebesar 60% (Waspodo, 2007). Perdarahan varises seringnya berupa muntah yang berisi darah (hematemesis) dan dapat berupa feses yang bercampur darah hitam seperti kopi (melena) (Waspodo, 2007; Pongprasobchal dkk., 2009).

Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta merupakan rumah sakit rujukan bagi pasien dengan sirosis hati. Pada tahun 2008 jumlah pasien sirosis di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebanyak 111 orang dan pada tahun 2009 jumlah pasien sirosis hati meningkat menjadi 144 orang.

Berdasarkan resiko perdarahan varises pada pasien sirosis hati yang dapat menyebabkan kematian maka perlu dilakukan penelitian terkait evaluasi penggunaan obat antihipertensi portal terhadap kejadian *hematemesis-melena* pada pasien sirosis di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Periode penelitian sejak awal Januari 2008 – Desember 2010. Penelitian ini bertujuan memberikan gambaran luaran penggunaan obat anti hipertensi portal dengan melihat episode kejadian *hematemesis-melena* pada pasien sirosis hati di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi RS khususnya tenaga kesehatan terkait penggunaan obat antihipertensi portal dalam mengurangi perdarahan varises sehingga dapat memperbaiki kondisi klinik pasien.

Tujuan penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui luaran penggunaan obat antihipertensi portal pada pasien sirosis hati berdasarkan data catatan medik selama periode bulan Januari 2008-Desember 2010 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

## METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional dengan pengumpulan data secara retrospektif. Populasi target dalam penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis sirosis hati yang menggunakan obat antihipertensi portal di RSUP Sardjito Yogyakarta. Populasi terjangkau adalah semua pasien sirosis hati yang menggunakan obat antihipertensi portal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta berdasarkan catatan medik selama periode bulan Januari 2008-Desember 2010. Subjek penelitian diperoleh sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebagai kriteria Inklusi adalah pasien sirosis hati yang diagnosis ditegakkan atas dasar klinik, laboratorium, dan ultrasonografi, pasien yang berobat rutin di RSUP Sardjito Yogyakarta dengan catatan medik lengkap, pasien yang menggunakan obat antihipertensi portal minimal tiga bulan hingga 12 bulan. Sebagai kriteria Eksklusi adalah pasien dengan riwayat hepatoma, pasien sirosis hati yang datang dengan koma hepatic dan ensefalopati hepatic.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan data catatan medik selama periode bulan Januari 2008-Desember 2010, didapatkan pasien sirosis hati di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebanyak 337 pasien sedangkan yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 41 pasien (12,2%) dan sebanyak 296 pasien (87,8%) dikeluarkan dari subyek penelitian karena memiliki data rekam medis tidak lengkap.

Berdasarkan distribusi frekuensinya, karakteristik subyek penelitian secara umum terbagi atas jenis kelamin, usia, etiologi, *Child Pugh Score* (CPS), derajat varises. Distribusi frekuensi hasil dapat digambarkan sebagai berikut : Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin dapat diketahui bahwa jumlah pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan jumlah pasien perempuan, yaitu terdapat 27 pasien (65,9%) laki-laki dan hanya 14 pasien (34,1%) perempuan. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan distribusi usia dibagi menjadi lima kelompok, yaitu usia 21-30 tahun berjumlah 2 pasien (4,9%), usia 31-40 tahun berjumlah 2 pasien (4,9%), usia 41-50 tahun berjumlah 11 pasien (26,8%), usia 51-60 tahun berjumlah 18 pasien (43,9%), dan usia lebih dari 61 tahun berjumlah 8 pasien (19,5%). Karakteristik subyek penelitian berdasarkan pada distribusi etiologi dibagi menjadi enam kelompok, yaitu jumlah pasien sirosis hati dengan etiologi alkohol sebanyak 2 pasien (4,9%), pasien sirosis hati dengan etiologi hepatitis B sebanyak 18 pasien (43,9%), pasien sirosis hati dengan etiologi hepatitis C sebanyak 3 pasien (7,3%), pasien sirosis hati dengan etiologi hepatitis B dan alkohol sebanyak 1 pasien (2,4%) pasien sirosis hati dengan etiologi hepatitis C dengan alkohol sebanyak 1 pasien

(2,4%), pasien sirosis hati dengan etiologi tidak diketahui sebanyak 16 pasien (39,1%). Karakteristik subyek penelitian berdasarkan distribusi keparahan penyakit hati yang dinilai dengan skor *Child Pugh*, karakteristik subyek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu 11 pasien (26,8%) dengan CPS tingkat A dan 18 pasien (43,9%) dengan CPS tingkat B dan 12 pasien (29,3%) dengan CPS tingkat C (Tabel 7). Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa jumlah pasien sirosis hati di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang memiliki CPS tingkat B lebih banyak dibandingkan yang memiliki CPS tingkat C. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan distribusi derajat varises, karakteristik subyek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu dengan derajat varises I adalah 5 pasien (12,2%) derajat varises II adalah 17 pasien (41,5%) dan derajat varises III adalah 19 pasien (46,3%)

Hasil penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode bulan Januari 2008 - Desember 2010 berdasarkan Profil Penggunaan Obat anti hipertensi portal pada Pasien Sirosis Hati meliputi jenis obat dan regimen dosis anti hipertensi portal . Gambaran hasil penelitian sebagai berikut terdapat 41 pasien sirosis hati yang mendapatkan obat anti hipertensi portal yaitu sebanyak 38 pasien (92,7%) menerima propranolol serta 3 pasien (7,3%) menerima isosorbid-mononitrat. sedangkan gambaran regimen dosis sebagai berikut dosis harian propranolol yang digunakan adalah 20mg, 30mg, dan 40mg; sedangkan dosis harian isosorbid mononitrat yang digunakan adalah 5mg dan 20mg. Pada propranolol dengan regimen 2x10mg sebanyak 27 pasien (64,3%) dengan regimen 3x10mg sebanyak 1 pasien (2,4%), dengan regimen 2x20mg dan sebanyak 10 pasien (23,8%), untuk isosorbid mononitrat dengan regimen 1x5mg sebanyak 1 pasien (2,4%) dan 2x10mg sebanyak 2 pasien (4,7%).

Evaluasi outcome penggunaan obat anti hipertensi portal terhadap frekuensi *Hematemesis* dan atau *Melena* pada pasien sirosis hati adalah pada profilaksis primer, terdapat 9 pasien yang menggunakan propranolol dan satu pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat. Pada profilaksis sekunder, terdapat 29 pasien yang menggunakan propranolol dan dua pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat.

Hasil evaluasi pada profilaksis primer terdapat satu pasien yang menggunakan ISMN dengan dosis 1x5mg selama 5 bulan. Selama menggunakan *isosorbid mononitrat* pasien tidak mengalami *hematemesis* dan atau *melena*. Hasil penelitian ini memaparkan bahwa penggunaan *isosorbid mononitrat* dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melena*. Untuk pasien yang menggunakan propranolol terdapat 1 pasien yang mengalami *hematemesis* yaitu pasien no cm 01.32.10.43. Pada pasien no cm 01.32.10.43

mengalami hematemesis pada bulan ke 10 terapi propranolol. Kejadian hematemesis ini disebabkan karena 1). pemberian dosis propranolol yang tidak optimal. Hal ini dapat dilihat dari denyut nadi sebelum hematemesis yaitu 76x per menit. Menurut suk *et al* (2007) Dosis propranolol yang diberikan bersifat individual. Dosis propranolol yang digunakan adalah dosis obat yang maksimum yang dapat ditoleransi. Dosis obat diberikan dimulai dari 20 mg/12jam lalu dosis dapat dinaikkan atau diturunkan setiap tiga dan empat hari sampai terjadi penurunan 25% atau frekuensi denyut jantung 55/menit atau tekanan sistolik dibawah 90 mmHg. 2) Pasien mengalami trombositopeni, berdasarkan hasil laboratorium jumlah trombosit 46.000 mg/dl. Menurut pernyataan Sukandar dkk (2008) bahwa pada pasien dengan sirosis hati terjadi gangguan sintesis faktor pembekuan darah dan adanya hipertensi portal dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit sehingga mudah terjadi perdarahan.

Hasil evaluasi pada profilaksis sekunder terdapat dua pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat yaitu pasien dengan no cm 01.12.90.03 dan no cm 01.30.41.31. kedua pasien mempunyai riwayat diabetes. Pasien dengan no cm 01.12.90.03 menggunakan isosorbid mononitrat sebagai profilaksis sekunder dan mendapatkan 4x tindakan skleroterapi. Pada bulan pertama pasien mengalami melena. Pada pasien dengan no cm 01.30.41.31 mengalami 2x episode melena yaitu pada bulan pertama dan kedua. Hasil penelitian menggambarkan bahwa pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat pada profilaksis sekunder tidak dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melena*. Menurut Dib dkk (2006) untuk mencegah terjadinya episode perdarahan berulang maka dapat digunakan terapi farmakologi dan endoskopi. Untuk terapi farmakologi digunakan *Beta adrenergic blocker*. *Beta adrenergic blocker* non selektif dapat mencegah perdarahan berulang sebesar 44% (Cheung dkk 2006). Untuk pasien yang kontraindikasi atau toleran terhadap *Beta adrenergic blocker* pasien harus mendapatkan alternatif terapi profilaksis, alternatif terapi profilaksis sebaiknya menggunakan EBL (*Endoscopic Band Ligation*). EBL dapat mencegah terjadinya perdarahan berulang sebesar 25-30% dalam tahun pertama (Sease dkk., 2008). sedangkan penggunaan nitrat atau kombinasi propranolol dengan nitrat tidak direkomendasikan untuk mencegah terjadinya perdarahan berulang (Dib dkk., 2006).

Hasil penelitian pada pasien yang menggunakan propranolol sebagai profilaksis sekunder terdapat dua pasien dengan derajat varises I, 12 pasien dengan derajat varises II dan 15 pasien dengan derajat varises III.

Hasil evaluasi profilaksis sekunder pada pasien dengan derajat varises I penggunaan

propranolol terdapat 1 pasien yang mengalami *hematemesis-melena* yaitu pasien no cm 01.29.46.19. Kejadian *hematemesis-melena* disebabkan karena dosis propranolol yang tidak optimal, hal ini dapat dilihat dari denyut nadi sebelum *hematemesis-melena* yaitu 80x per menit. Alasan diperlukan dosis propranolol yang optimal disebabkan karena pasien no cm 01.29.46.19 mempunyai riwayat alkoholik dari tahun 1991 hingga tahun 2008. Menurut suk dkk (2007) pada kasus sirosis hati dengan etiologi penyalahgunaan alkohol maka dosis propranolol harus ditingkatkan sampai target *heart rate* tercapai. Alkohol dapat menginduksi enzim mikrosom yang dapat meningkatkan *first pass metabolism* propranolol sehingga dibutuhkan dosis yang lebih besar pada pasien sirosis hati dengan etiologi alkoholik dibandingkan dengan pasien sirosis hati dengan etiologi infeksi virus.

Hasil evaluasi profilaksis sekunder pada pasien dengan derajat varises II terdapat dua pasien yang mengalami *hematemesis-melena* (34,12) dan tiga pasien yang mengalami *melena* (01,17,20). Pada pasien no 01, 12 mengalami *hematemesis* dan atau *melena* pada bulan kedua dan ketiga dalam terapi propranolol sedangkan pada pasien no 17 dan 34 mengalami *hematemesis* dan atau *melena* pada bulan pertama dalam terapi propranolol. Untuk pasien no 20 mengalami *melena* pada bulan ketujuh. Berdasarkan hasil penelitian dapat digambarkan bahwa dari lima pasien yang mengalami kegagalan terapi propranolol pada pasien sirosis hati dengan derajat varises II disebabkan oleh 2 hal yaitu 1) Dosis propranolol belum optimal. Hal ini dapat dilihat dari denyut nadi sebelum *hematemesis* dan atau *melena* yaitu 74, 84, 80, 76, 80,82 x per menit. 2) Efek propranolol belum optimal dalam menurunkan gradien tekanan vena hati. Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Suk dkk (2007) bahwa propranolol dapat menurunkan gradien tekanan hepatic secara signifikan dalam waktu tiga bulan. Hal ini ditunjukkan pada hasil penelitian pasien dengan no cm 01.31.92.78, 01.15.94.15, dan 00.44.11.97 mengalami hematemesis dan atau melena pada bulan pertama dan kedua.

Hasil evaluasi profilaksis sekunder pada pasien dengan derajat varises III terdapat dua pasien yang mengalami *hematemesis-melena* (09, 33), tiga pasien mengalami hematemesis (05, 49, 03), dan satu pasien yang mengalami *melena* (04). Pada pasien no 04 mengalami *melena* pada bulan pertama dalam terapi propranolol. Pada pasien no 05, 49 dan 03 mengalami *hematemesis* pada bulan pertama dalam terapi propranolol. Pada pasien no 09 mengalami *hematemesis melena* pada bulan kedua, sedangkan pada pasien no 33 mengalami hematemesis pada bulan keempat dan dua kali episode melena pada bulan kelima. Hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran bahwa dari lima pasien dengan no cm 01.41.70.67, 01.11.09.59, 01.31.89.39, 01.31.09.29,

01.34.86.50 mengalami kegagalan terapi propranolol pada pasien sirosis hati dengan derajat varises III disebabkan karena dosis propranolol belum optimal. Hal ini dapat dilihat dari denyut nadi satu hari sebelum hematemesis yaitu 88, 78, 80, 80, 84, 80x per menit sedangkan pasien dengan no cm 01.40.67.29 mengalami *hematemesis* pada penggunaan propranolol dengan dosis optimal. Pada pasien dengan no 05, 04, 09, 49 mengalami *hematemesis* dan atau *melena* pada bulan pertama dan kedua. Kejadian *hematemesis melena* disebabkan karena efek propranolol belum optimal dalam menurunkan gradien tekanan vena hati.

## KESIMPULAN

Pada profilaksis primer propranolol terdapat 9 orang yang menggunakan propranolol dan satu pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat. Berdasarkan respon yang dicapai terdapat satu pasien yang menggunakan propranolol mengalami *hematemesis*. Hal ini disebabkan karena dosis propranolol yang tidak optimal. sedangkan satu orang yang menggunakan isosorbid mononitrat dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melena* pada pasien sirosis hati. Pada profilaksis sekunder terdapat 29 pasien yang menggunakan propranolol dan dua pasien yang menggunakan isosorbid mononitrat. Berdasarkan respon yang dicapai terdapat 11 pasien yang menggunakan propranolol yang mengalami *hematemesis* dan atau *melena*. Hal ini disebabkan karena dosis propranolol yang tidak optimal dan terdapat 1 pasien yang menggunakan propranolol yang mengalami *hematemesis* dan atau *melena*. Pada dosis propranolol yang optimal sedangkan dua orang yang menggunakan isosorbid mononitrat tidak dapat mencegah terjadinya *hematemesis* dan atau *melena*.

## DAFTAR PUSTAKA

Anand, B. S., (2001) Drug treatment of the complications of cirrhosis in the older adult. *Drugs & aging*, 18(8), pp. 575-585.

Arthur, M. J. P., Tanner, A. R., Patel, C., Wright, R., Renwick, A. G. and George, C. F. (1985) Pharmacology of Propranolol in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gut*, 26, pp. 14-19.

Batalan, R and Brenner, D. A. (2005) Liver Fibrosis. *The journal of clinical investigation*, 115 (2), pp. 209-218.

Bosch, J. (1998) Medical Treatment of portal hypertension. *Digestion*, 59, pp. 547-555.

Cheng, J. W., Zhu, L., Gu, M. J., Song, Z. M. (2003) Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World Journal of gastroenterology*, 9 (8), pp. 1836-1839.

Cheung, M. D., Wong, W., Zandieh, I., Leung, Y., Lee, S. S., Ramji, A., Yoshida, E. M.

(2006) Acute management and secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: A western Canadian survey. *Can J Gastroenterol*, 20 (8) August, pp. 531-534.

Diane, Y., (2007) Sirosis Hepatis dengan Hipertensi Portal dan pecahnya varises esofagus. *Majalah kedokteran No.2, Vol 31, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*.

Ding, S. H., Liu, J., Wang, J. P. (2009) Efficacy of  $\beta$ -adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding : A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 15 (17) May, pp. 2151-2155

Herfindal, E.T., and Gourley, D.R., 2000, *Textbook of Therapeutic Drug and Disease Management*, 7<sup>th</sup> edition, Lippincott William and Wilkiro, A Wolter Kluwer, Philadelphia, 617-31.

Kusumobroto, H. O., Setiawan, P. B. dan Maimunah, U. (2007) Konsensus nasional perkumpulan gastroenterologi Indonesia Panduan Penatalaksanaan Perdarahan Varises Pada Sirosis Hati, Jakarta, Hal 6-16.

Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P. And Lance, L. L. (2009) *Drug Information Hand Book*, ed 11, USA: Lexi C0m Inc. pp. 1259-1261.

Lindseth, G. N. (2006) Sirosis hati. Didalam: Price, S. A dan Wilson, L. M. *Buku Patofisiologi konsep klinis dan proses-proses penyakit*. ed 6. Jakarta : EGC, Hal 493-501.

Lo, G. H., Chen, W. C., Wang, H. M. and Lee, C. C. (2010) Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding. *Hepatology*, 52, pp. 230-237.

Lubel, J. S and Angus, P. W. (2005) Modern management of portal hypertension. *Internal medicine journal*, 35, pp. 45-49.

Mukherjee, S., Sorell, M. F. (2005) Beta-Blockers to Prevent Esophageal Varices-An Unfulfilled. *N engl j med*, 353;21

Pongprasobchal, S., Nimitvilai, S., Chasawat, J., Manatsathit. (2009) Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding, *World journal of gastroenterology* 15 (9), pp 1099-1104

Prakash, A and Markham, A. (1999) Long-acting isosorbide mononitrate. *Drugs*, 57 (1), pp. 93-99.

Riyanto, (2008) *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Badan POM RI, Halaman 107

- Sarin, S. K., Kumar, A., Angus, P. W., Baijal, S. S., Chawla, Y. K., Dhiman, R. K., Silva, J. D., Hamid, S., Hirota, S., Hou, M. C., Jafri, W., Khan, M., Lesmana, L. A., Lui, H. F., Malhotra, V., Maruyama, H., Mazumder, D. G., Omata, M., Poddar, U., Puri, A. S., Sharma, P., Qureshi, H., Raza, R. M., Sahni, P., Sakhuja, Salih, M., Santra, A., Sharma, B. C., Shah, H. A., Shiha, G., Sollano, J., APASL Working Party on Portal Hypertension. (2008) Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatol int*, 2, pp. 429-439.
- Sease, J. M., Timm, E. G., and Stragand, J. J., 2008. Portal Hypertension and Cirrhosis, In : Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., and Posey, L. M., (Eds), *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> edition, New York : The McGraw\_Hill Companies Inc., pp. 633-648.
- Suk, K. T., Kim, M. Y., Park, D. H., Kim, K. H., Jo, K. W., Hong, J. H., Kim, J. W., Kim, H. S., Kwon, S. O. and Baik, S. K. (2007) Effect of Propranolol on Portal Pressure and Systemic Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension : A Prospective Study. *Gut and Liver*, 1 (2) December, pp. 159-164.
- Tarzamni, M. K., Somi, M. H., Farhang, S., Jalivand, M. (2008). Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *World journal of gastroenterology*, 14(12), pp. 1898-1902.
- Tsao, G. (2010) Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N England J Med*, 362 (9), pp. 823- 832.
- Tsao, G. G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., Carey, W. (2007) Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 46 (3), pp. 922-938.
- Wasposito, A. S. (2007) Hipertensi portal. Dalam: Akil, H. A. M. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. ed 1. Jakarta : Jaya Abadi, Hal 347-362.