

Evaluasi Rasionalitas Pengobatan Pasien Dengue Hemorrhagic Fever dengan Komplikasi dan Komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali

Evaluation of Drug Rationality in Dengue Hemorrhagic Fever Patients with Complications and Comorbidities at Bali Hospital

Rr. Asih Juanita¹, Herleeyana Meriyani^{1*}, Dwi Arymbhi Sanjaya¹, Nyoman Budiarta Siada¹ dan Nyoman Ayu Prascitasari²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

*Corresponding author: herleeyana.m@unmas.ac.id

Diterima: 3 Januari 2025; **Disetujui:** 25 Juli 2025; **Dipublikasi:** 11 Agustus 2025

Abstrak

Penggunaan obat pada pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas perlu mendapat perhatian khusus untuk menghindari kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) yang dapat memengaruhi luaran klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pada pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali. Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Data rekam medis pasien dikumpulkan secara retrospektif tahun 2020-2021. Penilaian rasionalitas pengobatan dilakukan dengan analisis DRPs menggunakan instrumen *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) versi 9.1. Luaran klinis dianalisis berdasarkan nilai trombosit, hematokrit, leukosit, dan hemoglobin. Analisis hubungan rasionalitas pengobatan terhadap luaran klinis dilakukan menggunakan uji *Chi-square*. Dari total 115 pasien yang memenuhi kriteria penelitian, terjadi DRPs pada 33% pasien dan 67% tidak terjadi DRPs. DRPs yang terjadi yaitu P3.2 *Unclear problem/complaint* (51%); P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* (28%); P1.3 *Untreated symptoms or indication* (13%); serta P3.1 *Unnecessary drug-treatment* (8%). Rasionalitas pengobatan tidak berhubungan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali ($p>0,05$).

Kata kunci: *Dengue Hemorrhagic Fever*; *Drug Related Problems*; Komplikasi; Komorbiditas

Abstract

The use of drugs in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) patients with complications and comorbidities needs careful attention to prevent Drug-Related Problems (DRPs), as these are associated with clinical outcomes. This study evaluated the rational use of medications in DHF patients with complications and comorbidities at Hospital “X” in Bali. This research was an observational study with a cross-sectional design. Patient medical record data were collected retrospectively from 2020 to 2021. The rationality of drug use was assessed through DRP analysis using the Pharmaceutical Care Network Europe Association (PCNE) version 9.1 instruments. Clinical outcomes were analyzed based on hematocrit, hemoglobin, platelet, and

leukocyte values. The relationship between drug use rationality and clinical outcomes was analyzed using the Chi-square test. A total of 115 patients met the study criteria, with DRPs occurring in 33% of patients and not occurring in 67%. The DRPs identified were P3.2 Unclear problem/complaint (51%); P1.2 Effect of drug treatment not optimal (28%); P1.3 Untreated symptoms or indication (13%); and P3.1 Unnecessary drug treatment (8%). The rational use of medications was not associated with clinical outcomes in DHF patients with complications and comorbidities at Hospital "X" in Bali ($p>0.05$).

Keywords: *Dengue Hemorrhagic Fever; Complications; Comorbidities; Drug Related Problems*

1. PENDAHULUAN

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) adalah suatu penyakit yang ditimbulkan akibat infeksi virus dengue. Pada tahun 2021 tercatat sebanyak 73.518 kasus DHF dengan jumlah kematian sebanyak 705 kasus di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2022). Pada tahun 2020, Provinsi Bali memiliki IR (*Incidence Rate*) tertinggi di Indonesia yaitu 273,1 tiap 100.000 penduduk dengan CFR (*Case Fatality Rate*) sebesar 0,2% (Kementerian Kesehatan RI, 2021), sedangkan pada tahun 2021 mengalami penurunan IR menjadi 59,8 tiap 100.000 penduduk dan CFR sebesar 0,15%. Namun, Provinsi Bali masih termasuk dalam tiga provinsi yang memiliki IR DHF tertinggi setelah Provinsi Riau dan Kalimantan Timur (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Pada pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dapat terjadi kebocoran plasma karena adanya peningkatan permeabilitas vaskular akibat virus *dengue* yang menginfeksi sel endotel (Seneviratne et al., 2018). Kebocoran plasma yang terjadi dapat menimbulkan ascites, efusi pleura, dan penurunan volume cairan intravaskular (Dhochak & Lodha, 2017). Indikator dari terjadinya kebocoran plasma yaitu nilai hematokrit yang tinggi dan jumlah trombosit yang rendah (Kularatne et al., 2015). Apabila kebocoran plasma tidak diobati secara adekuat maka dapat berkembang menjadi syok (Dhochak & Lodha, 2017). Terapi cairan adalah kunci penatalaksanaan *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) yang diterapkan berdasarkan tingkat keparahan penyakit (Dhochak & Lodha, 2017; Guzman, M.G. et al., 2016). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada komplikasi berupa efusi pleura yang terjadi pada 66% pasien infeksi *dengue* dan merupakan tanda keparahan akibat kebocoran plasma ke dalam rongga pleura (Mikhael, K., Husada, D., and Lestari, P., 2022). Berdasarkan penelitian pada pasien DHF dan DSS di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015, bentuk lebih parah dari DHF yaitu DSS (*Dengue Shock Syndrome*) memiliki angka mortalitas sepuluh kali lebih banyak dibandingkan tanpa syok (Lestari, 2018).

Komplikasi serta komorbiditas pada pasien DHF berpotensi meningkatkan jumlah obat yang digunakan, sehingga memicu terjadinya polifarmasi. Kondisi polifarmasi ini dapat memperbesar risiko interaksi obat serta memperbesar adanya *Drug-Related Problems* (DRPs) yang pada akhirnya memengaruhi hasil terapi (Herdaningsih et al., 2016; Lovia et al., 2019; Nugraha et al., 2020). Berdasarkan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, DRPs terbanyak adalah pemberian obat tanpa indikasi sebanyak 57,89%

(Risky et al., 2014). Selain itu, penelitian Making et al. (2022) pada pasien rawat inap DHF di RSUD dr. T.C Hillers tahun 2020, kejadian DRPs terjadi pada 20 pasien (25%) pemberian obat yang tidak tepat, 3 pasien (37,5%) obat tanpa indikasi, 6 pasien (7,5%) ada indikasi yang memerlukan obat, dan 1 pasien (1,25%) timbulnya efek samping obat. Kejadian DRPs yang terjadi berdampak pada perpanjangan lama rawat inap, peningkatan beban biaya perawatan, penurunan kualitas hidup serta peningkatan morbiditas dan mortalitas (Guignard et al., 2015; Hailu et al., 2020).

Sampai saat ini, belum terdapat penelitian yang mengevaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pada pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali berdasarkan luaran klinis. Data evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas diharapkan dapat menjadi dasar evaluasi dalam upaya meningkatkan mutu penatalaksanaan DHF di rumah sakit.

2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik nomor 099/IX.9/KEP/RSW/2022 yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit. Data yang digunakan bersifat data sekunder yaitu rekam medis pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali periode 2020-2021. Lembar Pengambilan Data penelitian yang digunakan memuat data jenis kelamin, usia, berat badan, diagnosis, gejala, hasil laboratorium (nilai trombosit, hematokrit, leukosit, dan hemoglobin), penggunaan obat pasien rawat inap *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) meliputi jenis obat, dosis, bentuk sediaan, rute penggunaan, waktu, dan durasi penggunaan obat. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

Populasi penelitian adalah pasien rawat inap dengan diagnosis DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali pada tahun 2020-2021. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling* dengan kriteria inklusi berupa pasien dengan diagnosis DHF disertai komplikasi dan komorbiditas yang mendapatkan pengobatan di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, dan menjalani rawat inap periode Januari 2020-Desember 2021. Kriteria eksklusi yaitu pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas namun memiliki data rekam medis yang tidak lengkap, dalam kondisi hamil, ditransfer ke rumah sakit lain dan meninggal.

Rasionalitas pengobatan ditentukan berdasarkan ada (minimal satu jenis) atau tidaknya masalah terkait obat yang digunakan pasien (DRPs) yang dianalisis menggunakan instrumen *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) versi 9.1. Berdasarkan hasil laboratorium, luaran klinis pasien dikatakan membaik jika nilai hematokrit, hemoglobin, trombosit, dan leukosit semuanya berada dalam batas normal. Sebaliknya, kondisi pasien dinilai tidak membaik jika salah satu atau lebih dari keempat parameter tersebut menunjukkan hasil

yang tidak normal. Analisis hubungan antara rasionalitas pengobatan dengan luaran klinis dilakukan menggunakan *uji Chi-square*. Apabila diperoleh $p\text{ value} < 0,05$, maka rasionalitas pengobatan dinyatakan memiliki hubungan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi serta komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Karakteristik pasien

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh 115 pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian. Karakteristik pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (Tabel 1).

Pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali tahun 2020-2021 terbanyak adalah laki-laki yaitu 60 pasien (52%). Hal tersebut dapat disebabkan oleh keberadaan hormon testosteron pada laki-laki yang memiliki efek immunosupresan, sehingga menurunkan sekresi IFN- γ dan IL-4 oleh sel limfosit T serta memicu aktivasi neutrofil yang abnormal, yang pada akhirnya menekan sistem imun (Birman et al., 2022). Rentang usia paling banyak pada pasien rawat inap DHF yaitu pasien kanak-kanak usia 6-11 tahun sebanyak 49 pasien (43%). Produksi antibodi spesifik terhadap antigen berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus. Pada anak-anak, proses pembentukan antibodi tersebut masih belum optimal, sehingga mereka lebih rentan terhadap infeksi dibandingkan orang dewasa yang sudah memiliki pembentukan antibodi spesifik sempurna dan imunitas yang lebih baik (Martini et al., 2020). Di samping itu, nyamuk *Aedes aegypti* memiliki aktivitas menggigit pada siang hari dengan dua puncak utama, yaitu pukul 08.00–12.00 dan 15.00–17.00. Pada rentang waktu tersebut, anak-anak umumnya lebih banyak melakukan aktivitas di luar rumah, sehingga meningkatkan risiko mereka terpapar dan lebih rentan terkena DHF (Faldy et al., 2015; Pranata & Artini, 2017).

Jenis komplikasi pasien DHF paling banyak yaitu *hypovolemic shock* sebanyak 68 pasien (59,1%). Risiko syok pada pasien dengan kadar hematokrit tidak normal (meningkat/menurun) dan jumlah trombosit yang $\leq 50.000/\mu\text{l}$ dibandingkan dengan pasien dengan kadar hematokrit normal dan trombosit $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (Pratiwi et al., 2021). *Hypovolemic shock* yang tidak tertangani dapat menyebabkan hipoksia, penurunan kesadaran akibat berkurangnya aliran darah ke otak, atau mortalitas akibat berkurangnya volume sirkulasi dalam tubuh (Andriati & Trisutrisno, 2021). Komorbiditas terbanyak pada pasien rawat inap DHF yaitu DHF disertai dengan *Typhoid* sebanyak 10 pasien (8,6%). Infeksi ganda dari DHF dan *Typhoid* yang tidak segera ditangani berpotensi menimbulkan komplikasi seperti perdarahan, kegagalan sirkulasi dan poliferasi usus (Vimal et al., 2022) serta dapat menyebabkan pasien mengalami demam berkepanjangan dan peningkatan risiko morbiditas serta mortalitas (Ghosh et al., 2021).

3.2. Profil penggunaan obat pasien

Dalam penatalaksanaan terapi DHF selain diberikan terapi cairan juga diberikan terapi simptomatis dan terapi untuk komorbiditas sehingga meningkatkan kualitas kesehatan atau kualitas pengobatan pasien, dan mengoptimalkan terapi dengan mempercepat masa

penyembuhan pasien sesuai dengan gejala ataupun komorbiditas yang dialami (Making et al., 2022; Ningrum et al., 2023). Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (n=115).

Karakteristik Pasien	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	60	52
Perempuan	55	48
Usia		
Anak-anak (6-11 tahun)	49	43
Remaja awal (12-16 tahun)	20	17
Remaja akhir (17-25 tahun)	16	14
Balita (0-5 tahun)	14	12
Lansia akhir (56-65 tahun)	6	5
Dewasa awal (26-35 tahun)	5	4
Dewasa akhir (36-45 tahun)	2	2
Lansia awal (46-55 tahun)	3	3
Komplikasi dan Komorbiditas		
a. Komplikasi		
<i>Hypovolemic Shock</i>	68	59,1
<i>Volume Depletion</i>	8	6,9
Efusi Pleura	4	3,5
<i>Hypovolemic Shock</i> + Efusi Pleura	4	3,5
<i>Hypovolemic Shock</i> + Hipoalbuminemia	2	1,7
<i>Hypovolemic Shock</i> + <i>Glynded Dengue Syndrome</i>	1	0,9
<i>Hypovolemic Shock</i> + Efusi Pleura + Hipoalbuminemia	1	0,9
<i>Cardiogenic Shock</i>	1	0,9
b. Komorbiditas		
<i>Typhoid</i>	10	8,6
Kwashiorkor	5	4,3
HIV	2	1,7
Sepsis	1	0,9
Dispepsia	1	0,9
<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i> (GERD)	1	0,9
c. Komplikasi dan Komorbiditas		
<i>Hypovolemic Shock</i> + Sepsis	2	1,7
<i>Hypovolemic Shock</i> + <i>Typhoid</i>	1	0,9
<i>Hypovolemic Shock</i> + Probable COVID-19	1	0,9
<i>Hypovolemic Shock</i> + Epilepsi	1	0,9
Efusi Pleura + Pneumonia	1	0,9

Profil penggunaan obat pada pasien DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali menunjukkan bahwa terapi simptomatis yang terbanyak diberikan adalah antipiretik, terutama parasetamol (Tabel 2). Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Infeksi Dengue tahun 2020 dan 2021 menyatakan pemberian parasetamol direkomendasikan untuk menjaga suhu tubuh pasien tetap di bawah 39°C. Sebaliknya, penggunaan ibuprofen harus dihindari karena berisiko menimbulkan gastritis serta perdarahan pada saluran gastrointestinal (Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2021; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Hal ini menegaskan pentingnya pemilihan antipiretik yang aman pada pasien DHF untuk meminimalkan efek samping pasien dan menjaga kenyamanan pasien selama fase demam

Pemberian antibiotik pada pasien DHF dapat dipertimbangkan apabila pasien mengalami komplikasi seperti syok, yang berhubungan dengan infeksi sekunder akibat perpindahan mikroorganisme dari saluran pencernaan (Afifah, 2017). Selain resusitasi volume awal dan inisiasi *vasopressor*, terapi antibiotik spektrum luas yang diberikan secara dini diperlukan untuk pasien yang mengalami syok sehingga meningkatkan luaran klinis seperti penurunan mortalitas (Richards, J.B. & Wilcox, S.R., 2015). Pemberian antibiotik juga dipertimbangkan apabila pasien mengalami infeksi bakteri *Salmonella Typhi* pada kasus *Typhoid* (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021; Wardhani *et al.*, 2017). Menurut Sanjaya *et al.*, (2022), terapi lini pertama pada pengobatan *Typhoid* yang direkomendasikan adalah azitromisin oral dan seftriakson parenteral sebagai terapi empiris. Pada penelitian ini, golongan antibiotik terbanyak diberikan adalah golongan sefalosporin. Hasil tersebut konsisten dengan penelitian Andriani *et al.* (2014) pada pasien DHF rawat inap di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou pada tahun 2013, yang juga melaporkan golongan antibiotik terbanyak diberikan adalah golongan sefalosporin sebanyak 41 pasien (55,41%). Temuan ini menunjukkan bahwa pola penggunaan antibiotik pada pasien DHF dengan komorbiditas cenderung seragam di berbagai rumah sakit rujukan di Indonesia.

Terapi simptomatis dengan antiemetik diberikan untuk meredakan gangguan saluran pencernaan, khususnya mual dan muntah (Afifah, 2017). Muntah yang berlanjut dapat meningkatkan risiko syok akibat dehidrasi sehingga memerlukan penanganan dengan terapi antiemetik seperti ondansetron dan domperidon (Kurniawan *et al.*, 2015; Munawaroh *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini, ondansetron merupakan antiemetik yang paling sering digunakan, mengingat profil keamanannya yang lebih baik serta efektivitasnya dalam mengurangi gejala muntah pada pasien anak maupun dewasa. Berdasarkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah *Dengue* di Indonesia, tanda bahaya syok pada penderita DHF salah satunya adalah nyeri perut dan nyeri tekan abdomen (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Oleh karena itu, diperlukan terapi simptomatis dengan *Acid Suppression Therapy* untuk mengatasi gejala yang timbul dimana pemberian golongan *histamine receptor-2 antagonist* (H2RA) yaitu ranitidin dan golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) seperti omeprazol, esomeprazol dan pantoprazol dapat mencegah perdarahan saluran cerna, perdarahan mukosa lambung dan mengurangi nyeri perut (Dwipoerwantoro & Yulman, 2019; Setyaningrum, 2016).

Tabel 2. Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

Jenis Obat	Frekuensi Penggunaan Obat	Persentase Penggunaan Obat (%)	Frekuensi DRP	Persentase DRP (%)
Antipiretik				
Parasetamol	80	18,31	4	9,09
Ibuprofen	1	0,23	1	2,27
Antibiotik				
Sefotaksim	57	13,04	10	22,7
Seftriakson	16	3,66	0	0
Azitromisin	2	0,46	1	2,27
Gentamisin	1	0,23	0	0
Sefoperazon	5	1,14	2	4,54
Sefaleksis	1	0,23	0	0
Ampisilin	1	0,23	0	0
Levofloksasin	2	0,46	2	4,54
Hidroksiklorokuin	1	0,23	1	2,27
Antiemetik				
Ondansetron	68	15,56	2	4,54
Acid Suppression Therapy				
Antasida	10	2,29	1	2,27
Ranitidin	43	9,84	0	0
Sukralfat	10	2,29	2	4,54
Pantoprazol	1	0,23	0	0
Omeprazol	8	1,83	0	0
Esomeprazol	8	1,83	0	0
Domperidon	1	0,23	0	0
Antifibrinolitik				
Asam Traneksamat	9	2,06	1	2,27
Antihistamin				
Difenhidramin	3	0,69	0	0
Klorfeniramin Maleat (CTM)	1	0,23	0	0

Tabel 2. Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

Jenis Obat	Frekuensi Penggunaan Obat	Persentase Penggunaan Obat (%)	Frekuensi DRP	Persentase DRP (%)
Antitusif dan Antihistamin				
Dekstrometorpan HBr, Guaifenesin, Fenilpropanolamin, Kloramfenikol	1	0,23	0	0
Analgesik				
Morfin	1	0,23	0	0
Antidiare				
Attapulgit, Pektin	1	0,23	0	0
Antispasmodik				
Metampiron, Papaverin HCl, Ekstrak Beladonna	1	0,23	1	2,27
Antikonvulsan				
Asam Valproat	1	0,23	0	0
Diazepam	1	0,23	0	0
Antihipertensi				
Amlodipin	1	0,23	0	0
Bisoprolol	1	0,23	0	0
Valsartan	1	0,23	0	0
Spironolakton	1	0,23	0	0
Anthelmintik				
Albendazol	1	0,23	0	0
Anti HIV				
ARV FDC	1	0,23	1	2,27
Antivirus				
Oseltamivir	1	0,23	1	2,27
Diuretik				
Furosemid	Furosemid	Furosemid	Furosemid	Furosemid

Tabel 2. Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

Jenis Obat	Frekuensi Penggunaan Obat	Persentase Penggunaan Obat (%)	Frekuensi DRP	Persentase DRP (%)
Bronkodilator				
Salbutamol	2	0,46	0	0
Ipratropium, Salbutamol Sulfat	1	0,23	1	2,27
Hipokalium				
Kalium Klorida	1	0,23	0	0
Kortikosteroid				
Deksametason	12	2,75	1	2,27
Prednison	1	0,23	0	0
Metilprednisolon	2	0,46	0	0
Kolagoga dan Hepatik				
<i>Ursodeoxycholic Acid</i> (UDCA)	1	0,23	0	0
Laksatif				
Bisakodil	1	0,23	0	0
Natrium Lauril Sulfoasetat, Natrium Sitrat, Asam Sorbat, Sorbitol, PEG 400	2	0,46	0	0
<i>Lipid Lowering Agent</i>				
Simvastatin	1	0,23	0	0
Mukolitik				
Ambroksol	18	4,12	5	11,36
Bromheksin	3	0,69	1	2,27
Bromheksin, Guaifenesin	2	0,46	0	0
Asetilsistein	2	0,46	0	0
Premedikasi Albumin				
Furosemid	7	1,60	0	0

Tabel 2. Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

Jenis Obat	Frekuensi Penggunaan Obat	Persentase Penggunaan Obat (%)	Frekuensi DRP	Persentase DRP (%)
Vitamin dan Suplemen				
Asam Folat	1	0,23	0	0
Vitamin B Kompleks	1	0,23	0	0
Vitamin C	2	0,46	0	0
Vitamin D	1	0,23	0	0
Vitamin D-3	5	1,14	0	0
Vitamin E	1	0,23	0	0
Vitamin K	1	0,23	0	0
Zink	2	0,46	1	2,27
Pati Beras,	4	0,92	0	0
Maltodekstrin,				
<i>Lactobacillus</i>				
<i>acidophillus,</i>				
<i>Lactobacillus Casei,</i>				
<i>Lactobacillus</i>				
<i>Salivarius,</i>				
<i>Lactococcus Lactis,</i>				
<i>Lactococcus Lactis,</i>				
<i>Lactococcus Lactis</i>				
Ekstrak <i>Curcuma</i>	1	0,23	0	0
<i>Xanthorrhiza</i>				
Lesitin, Vitamin B	1	0,23	0	0
kompleks, Vitamin E				
Total	437	100,00	44	100

3.3. Klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien rawat inap DHF

Kejadian DRPs yang terjadi pada pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali yaitu sebanyak 38 pasien (33%) sedangkan sebanyak 77 pasien (67%) tidak mengalami DRPs. Jenis DRPs yang terjadi pada pasien tersebut tercantum dalam Tabel 3, dimana terdapat satu pasien yang mengalami dua jenis DPRs.

Tabel 3. Klasifikasi DRPs pada pasien rawat inap DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

Jenis DRPs	Frekuensi <i>Problem</i>	Jumlah		Frekuensi <i>Cause</i>	Persentase <i>Cause</i> (%)
		Persentase <i>Problem</i> (%)			
Problem (P)					
P3.2 <i>Unclear problem/complaint</i>	20	51			
Cause (C)					
C9.2 <i>Other cause; specify</i>			20	45,5	
Problem (P)					
P1.2 <i>Effect of drug treatment not optimal</i>	11	28			
Cause (C)					
C1.1 <i>Inappropriate drug according to guidelines/formulary</i>			6	13,6	
C4.1 <i>Duration of treatment too short</i>			4	9,1	
C3.1 <i>Drug dose too low</i>			2	4,5	
C3.5 <i>Dose timing instructions wrong, unclear or missing</i>			2	4,5	
C3.2 <i>Drug dose of a single active ingredient too high</i>			1	2,3	
Problem (P)					
P1.3 <i>Untreated symptoms or indication</i>	5	13			
Cause (C)					
C1.5 <i>No or incomplete drug treatment in spite of existing indication</i>			5	11,4	
Problem (P)					
P3.1 <i>Unnecessary drug-treatment</i>	3	8			
Cause (C)					
C1.2 <i>No indication for drug</i>			3	6,8	
C3.1 <i>Drug dose too low</i>			1	2,3	
Total	39	100	47	100	

3.3.1. Masalah terkait obat (*Problem*)

Pada pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, domain masalah terkait obat yang paling banyak terjadi yaitu P3.2 *Unclear problem/complaint* yang terjadi pada 20 pasien (51%) dengan penyebab (*cause*) yaitu penyebab lain sebanyak 45,5% (Tabel 3). Penyebab terjadinya masalah atau keluhan tidak jelas yaitu adanya komplikasi dan komorbiditas yang dialami oleh pasien. Selain itu, masalah terkait obat yang dialami pasien yaitu P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* yang terjadi pada 11 pasien (28%). Tidak optimalnya efek terapi pengobatan disebabkan karena obat tidak sesuai pedoman terapi/*guideline* (6 pasien), durasi pengobatan terlalu singkat (4 pasien), dosis terlalu rendah (2

pasien), petunjuk pengaturan dosis salah, tidak jelas atau hilang (2 pasien) dan dosis obat terlalu tinggi (1 pasien). Hal tersebut selaras dengan penelitian di RSUD UNDATA Palu tahun 2011 pada pasien DHF rawat inap, menunjukkan bahwa sebanyak 8 pasien (4,68%) mengalami P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* yang disebabkan karena pemberian dosis obat kurang. Dampak dari tidak optimalnya terapi karena pemberian dosis kurang adalah perpanjangan lama rawat inap dan peningkatan morbiditas (Risky et al., 2014).

Selain itu, terdapat 5 pasien mengalami masalah P1.3 *Untreated symptoms or indication* yang disebabkan karena tidak ada atau tidak lengkap pengobatan meskipun ada indikasi. Serta, sebanyak 3 pasien mengalami masalah P3.1 *Unnecessary drug-treatment* karena tidak ada indikasi obat. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, menunjukkan bahwa masalah terkait obat yang terjadi pada pasien rawat inap dengan DHF yaitu P3.1 *Unnecessary drug-treatment* yang terjadi pada 99 pasien (57,89%) yang disebabkan oleh tidak ada indikasi obat. Dampak dari masalah obat terkait perawatan obat tidak perlu dengan penyebab tidak ada indikasi obat adalah peningkatan beban biaya perawatan (Risky et al., 2014).

3.3.2. Penyebab masalah terkait obat (*Cause*)

3.3.2.1. *Other cause; specify* (C9.2)

Berdasarkan hasil dari analisis DRPs, permasalahan yang paling banyak terjadi disebabkan oleh penyebab lain yang spesifik sehingga memerlukan konfirmasi lebih lanjut. Dimana, sebanyak 8 pasien dengan komorbiditas *Typhoid* menerima pengobatan antibiotik dengan durasi kurang dari 10-14 hari menunjukkan luaran klinis membaik. Selain itu, pada pasien yang menerima antasida, ambroksol, dan sukralfat dosis rendah, pasien yang menerima ambroksol dosis tinggi, dan pasien yang menerima parasetamol supositoria, ondansetron, spasminal dan furosemid dengan dosis yang tidak jelas menunjukkan luaran klinis membaik. Kesembuhan pasien dengan luaran klinis membaik dilihat dari parameter laboratorium yaitu hematokrit, leukosit, hemoglobin dan trombosit sehingga perlu dilakukannya penelusuran lebih lanjut mengenai masalah terkait obat pada pasien dengan luaran klinis yang terjadi.

3.3.2.2. *Duration of treatment too short* (C4.1)

Domain masalah terkait obat kedua menunjukkan sebanyak 2 pasien DHF dengan komorbiditas *Typhoid* terkonfirmasi infeksi bakteri *Salmonella Typhi* menerima antibiotik selama 2-9 hari. Durasi ini tidak sesuai dengan pedoman *Adult Drug Information Handbook*, yang merekomendasikan seftriakson dan sefotaksim untuk komorbiditas *Typhoid* yang positif infeksi *Salmonella typhi* dan *paratyphi* selama 10-14 hari (DIH, 2021). Penelitian Tuloli & Moo (2018) melaporkan sebanyak 26% pasien anak rawat inap DHF di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto bulan Januari-Mei tahun 2017 juga mendapatkan termasuk antibiotik seftriakson dengan durasi terlalu singkat. Penggunaan antibiotik dalam durasi singkat umumnya disebabkan perbaikan klinis pasien sehingga dinyatakan layak dipulangkan. Namun, penggunaan antibiotik dengan durasi terlalu singkat dapat menurunkan efektivitas terapi dan berpotensi meningkatkan resistensi antibiotik (Suhartaty et al., 2021; Tuloli & Moo, 2018).

3.3.2.3. *Drug dose too low* (C3.1)

Domain masalah terkait obat ketiga yang terjadi yaitu C3.1 *drug dose too low*. Berdasarkan hasil analisis DRPs terdapat 1 pasien berusia 4 tahun 5 bulan yang mendapatkan terapi parasetamol di bawah dosis lazim yaitu hanya 60mg tiap 8jam dan menunjukkan terjadinya peningkatan suhu di hari berikutnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Wijayanti (2017) pada pasien DHF rawat inap di RSUD Kota Madiun pada bulan Januari-Februari 2015, menunjukkan bahwa 7 pasien menerima parasetamol dengan dosis rendah. Rendahnya dosis obat dapat menyebabkan kadar obat dalam tubuh tidak mencapai efek terapi yang diinginkan. Akibatnya, pasien memerlukan waktu lebih lama untuk sembuh dan memperpanjang durasi rawat inap (Wijayanti, 2017).

3.3.2.4. *Inappropriate drug according to guidelines/formulary* (C1.1)

Domain masalah terkait obat keempat yang terjadi yaitu C1.1 *inappropriate drug according to guidelines/formulary*. Hal ini terlihat dari 13% pasien menerima pengobatan yang tidak sesuai pedoman. Berdasarkan hasil analisis DRPs sebanyak 1 pasien menerima ibuprofen sebagai antipiretik dan pada hari berikutnya pasien mengeluhkan nyeri perut dan muntah. Hal tersebut selaras dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011 yaitu sebanyak 7 pasien (4,10%) dari 25 pasien yang mengalami kejadian DRPs obat salah tidak sesuai dengan pedoman diberikan obat ibuprofen. Penggunaan NSAID sebagai antipiretik kurang tepat diberikan untuk pasien DHF karena golongan obat ini dapat memperparah kondisi pasien dan risiko gastritis serta perdarahan pada gastrointestinal (Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2021; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Pada pasien DHF dengan komorbiditas *Probable* COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia derajat ringan diberikan terapi golongan makrolida dan fluorokuinolon yaitu Azitromisin dan Levofloksasin. Hal ini tidak sesuai dengan pedoman tatalaksana terapi Pneumonia COVID-19 yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2020 yaitu pilihan antibiotik pada pasien rawat inap dengan pneumonia ringan adalah kombinasi golongan beta laktam dan makrolida atau fluorokuinolon tunggal (PDPI, 2020).

3.3.2.5. *Drug dose of a single active ingredient too high* (C3.2)

Domain masalah terkait obat kelima yang terjadi yaitu C3.2 *drug dose of a single active ingredient too high*. Berdasarkan penelitian, terdapat 1 pasien yang diberikan dosis tinggi pada golongan kortikosteroid yaitu deksametason. Hal ini selaras dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, sebanyak 17 pasien menerima deksametason dengan dosis tinggi. Pemberian dosis tinggi ini akan berdampak pada kondisi pasien, dan peningkatan biaya pengobatan (Risky et al., 2014). Deksametason memiliki sifat immunosupresif yang dapat menekan respons imun tubuh terhadap rangsangan. Aktivitas antiinflamasiya memengaruhi sel-sel imunokompeten, termasuk sel T, makrofag, neutrofil, sel dendritik, eosinofil, dan sel mast, dengan cara menghambat proses inflamasi serta memicu apoptosis pada berbagai jenis sel tersebut (Topete & Cidlowski, 2015).

3.3.2.6. *No or incomplete drug treatment in spite of existing indication (C1.5)*

Domain masalah terkait obat keenam yang terjadi yaitu C1.5 *no or incomplete drug treatment in spite of existing indication*. Berdasarkan hasil penelitian sebanyak 3 pasien yang mengalami keluhan mual dan muntah namun tidak diberikan terapi antiemetik. Muntah yang tidak tertangani dapat menyebabkan risiko syok akibat dehidrasi dimana salah satu tanda syok yaitu adanya peningkatan hematokrit (Kurniawan et al., 2015; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020; Munawaroh et al., 2019). Hal tersebut sejalan dengan penelitian di RSUD Kota Madiun pada bulan Januari-Februari 2015 pada pasien rawat inap dengan DHF, dimana sebanyak 7 pasien tidak diberikan antiemetik untuk mengurangi keluhan mual dan muntah yang dialami. Dampak dari tidak lengkapnya pengobatan ini adalah pasien mengalami durasi rawat inap lebih lama dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan antiemetik (Wijayanti, 2017).

3.3.2.7. *No indication for drug (C1.2)*

Domain masalah obat ketujuh adalah C1.2 *no indication for drug*, dari hasil analisis DRPs sebanyak 3 pasien yang mendapatkan obat golongan mukolitik yaitu ambroksol. Pemberian ambroksol tanpa indikasi tidak tepat diberikan pada pasien DHF karena terapi simptomatis diberikan untuk mengatasi keluhan atau gejala sesuai kondisi pasien. Pemberian tanpa indikasi ini dapat meningkatkan biaya pengobatan (Andriani et al., 2014).

3.3.2.8. *Dose timing instructions wrong, unclear or missing (C3.5)*

Domain masalah obat kedelapan adalah C3.5 *dose timing instructions wrong, unclear or missing*. Hasil analisis DRPs sebanyak 1 pasien yang diberikan ARV dengan petunjuk dosis yang tidak jelas atau hilang. Luaran klinis menunjukkan pasien tidak membaik dengan nilai hematokrit yang rendah. Pada pasien HIV, selain terjadi penurunan jumlah limfosit CD4-T, juga ditemukan penurunan kadar leukosit, trombosit, eritrosit, serta penurunan hematokrit sekitar 15–20% (Pamela et al., 2022).

3.4. Evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali

Evaluasi terhadap rasionalitas pengobatan menunjukkan tidak adanya hubungan antara rasionalitas pengobatan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi serta komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, dengan *p value* 0,335 (Tabel 4). Hasil ini sejalan dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUP Dr. M Djamil Padang tahun 2021, yang juga menunjukkan tidak adanya hubungan antara kejadian DRPs dengan luaran klinis (*p value* > 0,05). Namun, hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Making et al (2022) pada pasien DHF yang menjalani rawat inap di RSUD dr. T.C Hillers Kabupaten Sikka, Provinsi NTT tahun 2020, yang melaporkan adanya hubungan antara kesesuaian terapi dengan luaran klinis pasien (*p value* 0,002). Kesembuhan pasien DHF tidak hanya ditentukan oleh rasionalitas pemberian obat, tetapi juga dapat dipengaruhi oleh faktor pasien maupun faktor eksternal lainnya.

Tabel 4. Hasil evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (n total= 115).

		Luaran klinis		Total	<i>p-value</i>
		Membaik	Tidak Membaik		
Rasionalitas pengobatan	Tidak DRPs	55	22	77	0,335
	DRPs	23	15	38	
	Total	78	37	115	

3.4.1. Faktor pasien

3.4.1.1. Derajat keparahan komplikasi

Derajat keparahan komplikasi merupakan salah satu faktor dari kesembuhan pasien DHF. Syok terjadi ketika adanya kebocoran plasma yang tidak diatasi secara adekuat. Pada pasien DHF yang mengalami *Dengue Shock Syndrome* (DSS) berkaitan dengan lama sembuhnya pasien, dimana ketika pasien mengalami syok menyebabkan perpanjangan lama rawat inap karena membutuhkan waktu pemulihan yang lebih lama dibandingkan pasien tanpa syok (Khalil et al., 2014). Berdasarkan penelitian Widyakusuma & Utama (2017) pada pasien DHF rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar, durasi perawatan pasien DHF dengan syok yaitu minimal 3 hari dan maksimal 16 hari.

3.4.1.2. Komorbiditas

Komorbiditas atau komorbiditas merupakan faktor yang berpengaruh terhadap tingkat kesembuhan pasien DHF. Berdasarkan penelitian Hikmawati & Patima (2018) pada pasien DHF rawat inap di RS Prof. Dr. Margono Soekardjo pada tahun 2016, menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan positif antara komorbiditas dengan durasi rawat inap. Semakin banyak komorbiditas maka semakin lama durasi perawatan pasien di rumah sakit sehingga menyebabkan imunitas menurun akibat adanya penyakit yang berbeda secara bersamaan dan dibutuhkan penanganan yang akan memperpanjang lama rawat inap serta memperlama waktu kesembuhan pasien (Hikmawati & Patima, 2018).

3.4.2. Faktor eksternal

3.4.2.1. Terapi cairan

Terapi suportif dengan pemberian cairan merupakan terapi utama dalam DHF, yang berfungsi menggantikan kehilangan cairan akibat kebocoran plasma. Terapi cairan dibedakan menjadi dua yaitu cairan kristaloid dan koloid (Guzman, M.G., et al., 2016). Cairan kristaloid merupakan larutan yang terdiri atas garam mineral serta molekul-molekul kecil lain yang dapat larut dalam air. Sebagian besar larutan kristaloid secara komersial bersifat isotonik terhadap plasma manusia. Cairan ini mendekati konsentrasi berbagai zat terlarut yang ditemukan dalam plasma dan tidak memberikan efek osmotik. Cairan kristaloid berperan dalam meningkatkan volume intravaskular tanpa memengaruhi keseimbangan ion maupun menimbulkan perpindahan cairan yang berarti antara ruang intraseluler, intravaskular, dan interstisial (Epstein & Waseem, 2019), sedangkan cairan koloid dapat meningkatkan kekentalan darah untuk memperbaiki maldistribusi aliran mikrovaskular dan menarik perfusi kapiler sehingga stabilitas

hemodinamik dan suplai oksigen memadai ke jaringan (He et al., 2018). Keberhasilan terapi cairan pada DHF sangat bergantung pada pemberian cairan yang tepat serta terpenuhinya kebutuhan cairan pasien. Dengan pemberian cairan secara tepat maka dapat mencegah terjadinya komplikasi dari kelebihan dan kekurangan cairan sehingga mempercepat kesembuhan pasien DHF (Ardianti et al., 2022; Dhochak & Lodha, 2017; Seneviratne et al., 2018).

3.4.2.2. Suplementasi vitamin

Pemberian suplementasi vitamin dapat membantu kesembuhan pasien. Pemberian suplementasi vitamin sebagai terapi tambahan dapat menurunkan berkembangnya infeksi *dengue* menjadi penyakit infeksi yang lebih berat. Vitamin D berperan penting dalam sistem imunitas tubuh, dimana vitamin D3 mengurangi jumlah sel yang terinfeksi dan respons proinflamasi yang ada pada *dengue* berat. Vitamin D telah terbukti meningkatkan kekebalan bawaan dan adaptif melalui sejumlah mekanisme, seperti aktivasi sel-T dan diferensiasi monosit. Penggunaan vitamin D3 secara signifikan mengurangi jumlah sel yang terinfeksi virus *dengue*, terutama pada sel monositik, dan mengurangi pembentukan sitokin proinflamasi (TNF- α , interleukin-6 [IL-6], IL-12p70, dan IL-1b) sehingga menurunkan keparahan penyakit infeksi *dengue* (Ahmed et al., 2014; Dissanayake et al., 2021).

Vitamin B kompleks memiliki peran dalam meningkatkan parameter hematologi yang berhubungan dengan pemulihan trombosit. Kekurangan vitamin B kompleks dikaitkan dengan trombositopenia selain anemia dan leukopenia pada pasien DHF (Sagar et al., 2022). Kekurangan vitamin ini dapat memperpanjang durasi perawatan di rumah sakit dan memperpanjang waktu pemulihan trombosit (Jain et al., 2022).

Sistem imun dikaitkan dengan imunomodulator, pemberian vitamin C dapat meningkatkan sistem imun (Alquraisi, R.H.A., Oktariani, P., Listina, O., 2021). Vitamin C bertindak sebagai antioksidan yang mampu menetralkan *Reactive Oxygen Species (ROS)*, sehingga dapat melindungi biomolekul seperti protein, lipid, dan nukleotida dari kerusakan serta gangguan fungsi akibat stres oksidatif (Fatimah & Gozali, 2021). Suatu penelitian membandingkan pasien DHF yang diberikan vitamin C dengan yang tidak diberikan vitamin C, hasil menunjukkan bahwa pada pasien yang mendapat terapi vitamin C 39% dirawat di rumah sakit kurang dari 5 hari sedangkan pada pasien yang tidak menerima vitamin C hanya 3% (Ahmed et al., 2014).

Vitamin K adalah vitamin yang digunakan dalam mengatur dan mengobati perdarahan akibat gangguan pembekuan darah (Imbrescia & Moszczynski, 2023). Vitamin K berperan dalam penghentian pada perdarahan ketika terjadi kebocoran plasma pada pasien DHF. Berdasarkan farmakokinetik vitamin K, penghentian perdarahan dalam waktu 24 jam dengan pemberian vitamin K tanpa kekambuhan dianggap sebagai bukti klinis khasiat vitamin K (Srigade, 2017).

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasionalitas pengobatan tidak berhubungan dengan luaran klinis pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali. Terapi obat tetap memiliki peran penting sebagai penatalaksanaan simptomatis untuk menunjang tercapainya luaran klinis. Oleh karena itu, pemberian terapi obat pada pasien DHF harus dilakukan dengan mempertimbangkan komplikasi dan komorbiditas yang dialami serta kesesuaian dengan pedoman terapi DHF.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar atas dukungan pendanaan penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2023 dengan nomor kontrak 1516.20/E.003/FF-UNMAS/XII/2023.

DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak memiliki konflik kepentingan terkait dengan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, A. H. (2017). *Evaluasi Penggunaan Obat Untuk Terapi Demam Berdarah Dengue Pada Pasien Anak di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016*.
- Ahmed, S., Finkelstein, J. L., Stewart, A. M., Kenneth, J., Polhemus, M. E., Endy, T. P., Cardenas, W., & Mehta, S. (2014). Review article: Micronutrients and dengue. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(5), 1049–1056. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0142>.
- Alquraisi, R.H.A., Oktariani, P., Listina, O. (2021). A Literature Review: Aktivitas Imunomodulator Vitamin C. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 4(1), 30. <https://doi.org/10.35799/pmj.4.1.2021.34522>.
- Andriani, N. W. E., Tjitroantoso, H., & Paulina V Y Yamlean. (2014). Kajian Penatalaksanaan Terapi Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) pada Penderita Anak yang Menjalani Perawatan di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Tahun 2013. *Pharmacon*, 3(2), 57–61.
- Andriati, R., & Trisutrisno, D. (2021). Pengaruh Resusitasi cairan Terhadap Status Hemodinamik Mean Arterial Pressure (MAP) pada Pasien Syok Hipovolemik di IGD RSUD Balaraja. *Medical Surgical Concerns*, 1(1), 1–13.
- Ardlianti, R., Bagas, W., & Rachim, W. (2022). Hubungan Nilai Hematokrit dan Kecepatan Tetes Cairan Parenteral Pasien DBD Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Januari s.d. Desember Tahun 2019. *Jurnal Ilmiah Sultan Agung*, 364–374.
- Birman, Y., Setiawan, P., & Hansah, R. B. (2022). Profil Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr M. Djamil Padang Tahun 2020-2022. *Nusantara Hasana Journal*, 2(8), 42–54.
- Dhochak, N., & Lodha, R. (2017). Dengue in children: Issues in critical care settings. *Journal of Pediatric Critical Care*, 4(3), 44. <https://doi.org/10.21304/2017.0403.00193>.
- DIH. (2021). *Adult Drug Information Handbook* (30th editi). Lexi-Comp Incorporated.
- Dissanayake, S., Tennekoon, S., Gaffoor, S., & Liyanage, G. (2021). Vitamin D Deficiency in Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome among Sri Lankan Children: A Case-Control Study. *Journal of Tropical Medicine*, 1–5.

- <https://doi.org/10.1155/2021/4173303>.
- Dwipoerwantoro, P. G., & Yulman, A. R. (2019). Pemberian Proton Pump Inhibitor Dibandingkan dengan Antagonis Reseptor-H2 pada Anak dengan Penyakit Refluks Gastrointestinal. *Sari Pediatri*, 20(6), 382. <https://doi.org/10.14238/sp20.6.2019.382-91>.
- Epstein, E., & Waseem, M. (2019). Crystalloid Fluids. In *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511733253.002>.
- Faldy, R., Kaunang, W. P. J., & Pandelaki, A. J. (2015). Pemetaan Kasus Demam Berdarah Dengue Di Kabupaten Minahasa Utara. *Jurnal Kedokteran Komunitas Dan Tropik*, 3(2), 73–81.
- Fatimah, D. S., & Gozali, D. (2021). Review Artikel: Peran Zink, Vitamin C dan D Dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh. *Farmaka*, 19(3), 40–47.
- Ghosh, U. K., Sultana, A., Ghosh, N. K., Iman, K., Khanam, M., & Baidya, M. (2021). Pattern of Co-infection with Dengue Fever: An Observational Study. *Bangladesh Journal of Child Health*, 44(3), 157–160. <https://doi.org/10.3329/bjch.v44i3.52709>.
- Guignard, B., Bonnabry, P., Perrier, A., Dayer, P., Desmeules, J., & Samer, C. F. (2015). Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 399–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.012>.
- Guzman, M.G., Fuentes, O., Martinez, E., & Perez, A. B. (2016). Dengue. *International Encyclopedia of Public Health*, 2, 233–257. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00103-X>.
- Guzman, M.G., Gubler, D. J., Izquierdo, A., Martinez, E., & Halstead, S. B. (2016). Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–26. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>.
- Hailu, B. Y., Berhe, D. F., Gudina, E. K., Gidey, K., & Getachew, M. (2020). Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatrics*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1413-7>.
- He, H., Liu, D., & Ince, C. (2018). Colloids and the microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002620>.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. (2016). Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(4), 288–292. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.288>.
- Hikmawati, I., & Patima, S. (2018). Cross Sectional Study: the Relationship Between Comorbidities and Hematocrit with the Hospitalization of Patients of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). *Advanced Science Letters*, 3398–3402.
- Imbrescia, K., & Moszczynski, Z. (2023). *Vitamin K*. StatPearls Publishing LLC.
- Jain, M., Rijhwani, P., Kalia, A., Choudhary, S., Paliwal, H. P., Mittal, C., & Garg, S. (2022). Correlation of Vitamin B12 Levels with Degree of Thrombocytopenia in Dengue Patients. *Journal of Mahatma Gandhi University of Medical Sciences and Technology*, 7(1), 1–3. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10057-0190>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Indonesia* (Vol. 5).
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020. In *Kementerian Kesehatan RI* (Vol. 48, Issue 1). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://doi.org/10.1524/itit.2006.48.1.6>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2022). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khalil, M. A. M., Tan, J., Khalil, M. A. U., Awan, S., & Rangasami, M. (2014). Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan

- University Hospital Pakistan. *BMC Research Notes*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-473>.
- Kularatne, S. A. M., Weerakoon, K. G. A. D., Munasinghe, R., Ralapanawa, U. K., & Pathirage, M. (2015). Trends of fluid requirement in dengue fever and dengue haemorrhagic fever: A single centre experience in Sri Lanka. *BMC Research Notes*, 8(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1085-0>.
- Kurniawan, M., Juffrie, M., & Rianto, B. U. D. R. (2015). Hubungan Tanda dan Gejala Klinis terhadap Kejadian Syok pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RS PKU Muhammadiyah Gamping Daerah Istimewa Yogyakarta. *Jurnal Mutiara Medika*, 15(1), 1–6.
- Lestari, K. D., Sukmawati, M. D. D., Gayatri, A. A. A. Y., Utama, M. S., Somia, K. A., & Merati, K. T. P. (2018). Faktor risiko kejadian dengue shock syndrome pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015. *Medicina*, 49(3), 320–324. <https://doi.org/10.15562/medicina.v49i3.383>.
- Lovia, S., Sari, Y. O., Almasdy, D., & Amelin, F. (2019). Studi Kualitatif Pengetahuan Perawat tentang Adverse Drug Reaction (ADR) di Bangsal Rawat Inap Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinis*, 6(2), 95–103. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.2.95-103.2019>.
- Making, M. H., Yasin, N. M., & Sari, I. P. (2022). Hubungan Kesesuaian Terapi dengan Luaran Klinik Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD dr. TC. Hillers Kabupaten Sikka, Provinsi NTT. *Majalah Farmaseutik*, 18(3), 343. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i2.71969>.
- Martini, M., Efriana, S., Fajarini, R., Udiyono, A., Hestningsih, R., Mawarni, A., & Kustarini, I. (2020). Genotype Variants Of Dengue Virus On Dengue Hemorrhagic Fever (Dhf) Suspect: Cross Sectional Study In Health Facilities In Semarang City, Indonesia. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(8), 730–740.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Tata laksana infeksi dengue anak dan remaja. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran*, 1–67.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa*.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis Pada Anak*. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Mikhael, K., Husada, D., & Lestari, P. (2022). Profile of Dengue Fever Complication in Infant at Tertiary Referral Hospital in East Java, Indonesia. *Biomolecular and Health Science Journal*, 5(1), 11–15. <https://doi.org/10.20473/bhsj.v5i1.34827>.
- Munawaroh, U., Nurmainah, & Untari, E. K. (2019). Gambaran Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Anak yang Menderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap RSUD Sultan Syarif Mohammad Alkadrie Pontianak Tahun 2017. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1), 1–15.
- Ningrum, D. M., Agus, D., & Permana, A. S. (2023). Kajian Pengobatan Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Mataram. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 4(1), 1–6.
- Nugraha, D. P., Setiadi, A. A. P., & Wibowo, Y. I. (2020). Correlation between geriatric ischemic stroke patient characteristic and drug related problems. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 11(1), 52–59. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss1.art8>.
- Pamela, D. D. A., Nurmala, I., & Ayu, R. S. (2022). Faktor Risiko Dan Pencegahan Anemia Pada Wanita Usia Subur Di Berbagai Negara. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 18(3), 161–170. <https://doi.org/10.19184/ikesma.v18i1.26510>.
- PDPI. (2020). *Pneumonia COVID-19: diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.

- Pranata, I. W. A., & Artini, I. G. A. (2017). Gambaran Pola Penatalaksanaan Demam Berdarah Dengue (DBD) Pada Anak Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Buleleng Tahun 2013. *E-Jurnal Medika*, 6(5), 21–27.
- Pratiwi, R., Yuniati, Y., & Buchori, M. (2021). Faktor-faktor yang Memengaruhi terjadinya Komplikasi pada Anak dengan Infeksi Dengue di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Sari Pediatri*, 23(4), 242. <https://doi.org/10.14238/sp23.4.2021.242-6>.
- Richards, J.B. & Wilcox, S.R. (2015). Diagnosis and Management of Shock In The Emergency. *Emergency Medicine Practice*, 16(3), 1–24.
- Risky, M. Z., Mukaddas, A., & Faustine, I. (2014). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Anak demam Berdarag Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap RSUD Undata Palu Tahun 2011. *Online Jurnal of Natural Science*, 3(1), 99–107.
- Sagar, V., Kumar, M., Rawat, R., Kumar, P., Kumar, G., & Yadav, S. K. (2022). To determine the correlation of severity of thrombocytopenia, with vitamin B12 deficiency in patients of dengue fever. *International Journal of Health Sciences*, 6, 5579–5590. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.6379>.
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. A., & Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi Salmonella typhi dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>.
- Seneviratne, H. M. T. W., Kumara, G. D. I., Ravirajah, K., Somaratne, K. M. K., & Mendis, D. (2018). Fluid management in patients with dengue hemorrhagic fever. *Asia Pac J Paediatr Child Health*, 1, 15–23.
- Setyaningrum, N. M. I. (2016). *Pola Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Agustus 2015-Maret 2016*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudi Waluyo.
- Srigade, V. (2017). Dengue hemorrhagic fever: Clinical efficacy of vitamin K. *Indian J Child Health*, 4(1), 53–56.
- Suhartaty, L., Pratiwi, L., & Purwanti, N. U. (2021). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di RSUD Dr. Soedarso Pontianak. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 2(1), 1–7.
- Topete, D. C., & Cidlowski, J. A. (2015). One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *NeuroImmunoModulation*, 22, 20–32. <https://doi.org/10.1159/000362724>.
- Tuloli, T. S., & Moo, D. R. (2018). The rationality of antibiotics therapy toward children with typhoid fever at M.M. Dunda hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(7), 185–188. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.25631>.
- Vimal, S., Vishwanathan, V., & Dharwadker, A. (2022). Dengue and Typhoid co-infection Study. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 11(2), 4542–4546. <https://doi.org/10.55522/jmpas.V11I2.2347>.
- Wardhani, H. S., Surdijati, S., & Hasmono, D. (2017). Studi Penggunaan Antiemetik pada Pasien Demam Tifoid Rawat Inap di RSUD Kabupaten Sidoarjo. *Journal of Pharmacy Science and Practice*, 4(1), 25–29.
- Widyakusuma, J., & Utama, D. (2017). Profil Anak Dengan Sindrom Syok Dengue Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari 2012-Desember 2013. *E-Jurnal Medika Udayana*, 5(12), 2012–2016.
- Wijayanti, A. N. (2017). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Dalam Pengobatan Demam Berdarah Dengue Pada Pasien Anak Di Instalasi Rawat Inap Rsud Kota Madiun Periode Januari–Februari 2015. *Widya Warta*, 2, 196–208.