

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
SIPROFLOKSASIN, SEFTRIAKSON, DAN SEFUROKSIM UNTUK
TERAPI EMPIRIS INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK)
(Studi Pada Pasien Rawat Inap Di RSUD Bangil)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Rizky Meitafani Setia Budi

NIM 145070501111002

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018



DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
Daftar Lampiran.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Praktik.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5

2.1 Tinjauan Tentang ISK	5
2.1.1 Epidemiologi ISK.....	6
2.1.2 Etiologi ISK	7
2.1.3 Patofisiologi ISK.....	8
2.1.4 Manifestasi klinis ISK	9
2.1.5 Tatalaksana ISK.....	10
2.1.5.1 Antibiotik Golongan Penisilin.....	12
2.1.5.2 Antibiotik Golongan Sefalosporin	12
2.1.5.3 Antibiotik Golongan Fluorokuinolon	13
2.1.5.3 Antibiotik Golongan Kotrimoksazol	14
2.1.5.3 Antibiotik Golongan Aminoglikosida	15
2.2 Tinjauan Tentang Farmakoekonomi.....	15
2.2.1 Perspektif Farmakoekonomi	16
2.2.2 Biaya Farmakoekonomi	16
2.2.3 <i>Outcome</i> Farmakoekonomi	17
2.2.4 Metode Analisa Farmakoekonomi.....	18
2.2.4.1 <i>Cost Benefit Analysis</i>	19
2.2.4.2 <i>Cost Minimization Analysis</i>	19
2.2.4.3 <i>Cost Utility Analysis</i>	19
2.2.4.4 <i>Cost effectiveness Analysis</i>	20
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	22
3.1 Kerangka Konsep	22
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	23
3.3 Hipotesis Penelitian	25

BAB 4 METODE PENELITIAN.....	26
4.1 Rancangan Penelitian.....	26
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	26
4.2.1 Populasi	26
4.2.2 Sampel.....	26
4.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
4.2.4 Besar Sampel.....	28
4.3 Variabel Penelitian.....	28
4.3.1 Variabel Bebas.....	28
4.3.2 Variabel Terikat	28
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	29
4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	29
4.6 Definisi Istilah / Operasional.....	29
4.7 Prosedur Penelitian	31
4.7.1 Persiapan Penelitian	31
4.7.2 Prosedur Penelitian.....	31
4.7.3 Data Penelitian.....	32
4.8 Analisis Data.....	32
BAB 5 HASIL PENELITIAN dan ANALISIS DATA.....	34
5.1 Pasien ISK Berdasarkan Jenis Kelamin.....	34
5.2 Terapi Antibiotik Empiris yang Digunakan.....	35
5.3 Dosis Antibiotik Empiris yang Digunakan.....	35
5.4 Lama Rawat Inap Pasien ISK	36
5.5 Lama Hilangnya Demam Pasien ISK	37

5.6 Lama Hilangnya Nyeri Suprapubis Pasien ISK	38
5.7 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antibiotik Empiris	39
5.8 Data Biaya Pengobatan Langsung	42
5.9 Analisis <i>cost effectiveness</i> (CEA)	44
5.10 Perbandingan Hasil Penggunaan Antibiotik Empiris	48
5.11 Hasil Uji Normalitas Antibiotik Empiris	50
5.12 Hasil Uji homogenitas Antibiotik Empiris	51
5.13 Hasil Uji Komparasi Antibiotik Empiris	52
BAB 6 PEMBAHASAN	54
6.1 Hasil Penelitian	54
6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian	64
5.3 Keterbatasan Penelitian	64
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	66
7.1 Kesimpulan	66
7.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
SIPROFLOKSASIN, SEFTRIAKSON, DAN SEFUROKSIM UNTUK
TERAPI EMPIRIS INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK)
(Studi Pada Pasien Rawat Inap Di RSUD Bangil)**

Oleh:

Rizky Meitafani Setia Budi

145070501111002

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 23 Juli 2018

Dan dinyatakan lulus oleh

Penguji I



Anisyah Achmad, S.Si., SpFRS., Apt.
NIK. 197712232006042002

Pembimbing I



Ayuk Lawuningtyas H., M.Farm., Apt.
NIK. 2012058806102001

Pembimbing II



Ratna Kurnia Illahi, M.Pharm., Apt.
NIK. 2013058412082001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi



Dr. Dra. Sri Winarsih, M.Si., Apt.

NIK. 19540823 1981032 001



ABSTRAK

S.B., Rizky Meitafani. 2018. **Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Siprofloksasin, Seftriakson, dan Sefuroksim untuk Terapi Empiris Infeksi Saluran Kemih (ISK) (Studi pada Pasien Rawat Inap Di RSUD Bangil)**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ayuk Lawuningtyas Hariadini, M.Farm., Apt (2) Ratna Kurnia Ilahi, M.Pharm., Apt.

Infeksi Saluran Kemih (ISK) terjadi karena adanya mikroorganisme patogen pada saluran kemih. Manajemen terapi antibiotik empiris ISK di RSUD Bangil adalah siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas biaya pengobatan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK rawat inap di RSUD Bangil periode Januari-Desember 2017. Efektivitas dilihat dari lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kuantitatif dengan analisis data menggunakan ACER dan ICER serta menggunakan perspektif penyedia layanan kesehatan. Sampel dipilih dengan teknik *total sampling* dan sampel yang didapatkan sebanyak 23 pasien. Dari hasil efektivitas lama rawat inap dan lama hilangnya demam paling cepat adalah sefuroksim. Sedangkan efektivitas lama hilangnya nyeri suprapubis paling cepat adalah seftriakson. Berdasarkan nilai ACER, dilihat *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam yang lebih hemat biaya adalah seftriakson yang bernilai sama, yaitu Rp 770.573 dan yang paling tinggi biayanya adalah sefuroksim. Sedangkan *outcome* lama hilangnya nyeri suprapubis yang lebih hemat biaya adalah siprofloksasin Rp 865.920 dan yang paling tinggi biayanya adalah sefuroksim Rp 1.221.503. Dari hasil ICER, penggunaan antibiotik seftriakson dapat menurunkan biaya Rp 1.707.220 dalam menghilangkan 1 hari gejala nyeri suprapubis dan membutuhkan biaya tambahan Rp 633.066 untuk mengurangi 1 hari lama rawat inap serta biaya tambahan Rp 706.420 untuk mengurangi 1 hari hilangnya demam. Dari hasil uji komparasi menggunakan uji statistik *one way anova* dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada biaya dan efektivitas antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim (nilai $P > 0,05$).

Kata Kunci: Infeksi Saluran Kemih (ISK), siprofloksasin, seftriakson, sefuroksim, Farmakoekonomi.

ABSTRACT

S.B., Rizky Meitafani. 2018. **Cost Effectiveness Analysis of Ciprofloxacin, Ceftriaxone, and Cefuroxime for Empirical Therapy of Urinary Tract Infection (UTI) (A Study Conducted at RSUD Bangil)**. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Ayuk Lawuningtyas Hariadini, M.Farm., Apt (2) Ratna Kurnia Ilahi, M.Pharm., Apt.

Urinary Tract Infection (UTI) occurs because of pathogenic microorganisms in the urinary tract. Management therapy of UTI in RSUD Bangil is using ciprofloxacin, ceftriaxone, and cefuroxime. This study aims to determine the cost effectiveness of ciprofloxacin, ceftriaxone and cefuroxime in hospitalized UTI patient at RSUD Bangil period January-December 2017. Indicator of effectiveness seen by length of hospitalization, duration of fever loss, and duration loss of suprapubic pain. This research is a quantitative analytic observational study with analysis of ACER and ICER using the perspective of health care providers. The sample was selected by total sampling technique and the result was 23 patients. The result is cefuroxime more effective in length of stay and loss of fever, and ceftriaxone was more effective in loss of suprapubic pain. ACER value showed that low cost of long hospitalization and loss of fever is ceftriaxone, which is Rp 770,573 and the highest cost is cefuroxime. While low cost loss of suprapubic pain was ciprofloxacin, which is Rp 865.920 and the highest cost was cefuroxime, which is Rp 1.221.503. ICER result showed that ceftriaxone antibiotics can reduce cost which is Rp 1,707,220 in eliminating 1 day of suprapubic pain and required additional cost Rp 633,066 to reduce 1 day length of hospitalization and additional cost Rp 706,420 to reduce 1 day loss of fever. The result of comparative test using one way anova statistical test, can be concluded that there is no significant difference in cost and effectiveness of ciprofloxacin, ceftriaxone and cefuroxime antibiotics ($P > 0.05$).

Keywords: Urinary Tract Infection (UTI), Ciprofloxacin, Ceftriaxone, Cefuroxime, Pharmacoeconomic.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan salah satu bentuk investasi dalam mendukung kesejahteraan manusia sehingga dapat produktif secara ekonomi dan sosial. Seiring berkembangnya suatu negara, biaya pelayanan kesehatan yang dibutuhkan semakin kompleks dan mengalami peningkatan. Akibatnya biaya pelayanan kesehatan di beberapa negara termasuk di Indonesia juga mengalami peningkatan. Peningkatan biaya kesehatan dapat mengancam akses dan mutu pelayanan kesehatan (Andayani, 2013). Untuk menangani masalah tersebut, diperlukan suatu analisis efektivitas biaya kesehatan dengan pendekatan studi farmakoekonomi. Dengan keterbatasan sumber daya yang tersedia, studi farmakoekonomi dapat membantu membuat keputusan dan menentukan pilihan alternatif pengobatan agar pelayanan kesehatan menjadi lebih efektif dan efisien (Vogenberg, 2001).

Indonesia adalah negara dengan jumlah penyakit infeksi yang cukup tinggi didominasi oleh infeksi pernapasan, infeksi gastrointestinal, infeksi saluran kemih, infeksi kulit dan bahkan infeksi sistemik (Permenkes, 2011). Di Indonesia, penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan penyakit infeksi yang sering terjadi pada semua usia. Menurut Rajabnia (2012), penyakit ISK di dunia diperkirakan mencapai 150 juta pasien pertahun dan memerlukan biaya sekitar lebih dari 6 milyar dolar per tahun untuk mengatasi ISK. Di Amerika Serikat, prevalensi terjadinya penyakit ISK sekitar lebih dari 7 juta pasien setiap tahunnya (Chair, 2015). Sedangkan menurut Depkes RI (2014), jumlah penderita ISK di

Indonesia yaitu sebanyak 90-100 kasus per 100.000 penduduk pertahun nya atau sekitar 180.000 kasus baru pertahun (Depkes RI, 2014).

ISK merupakan suatu kondisi penyakit yang diakibatkan adanya bakteri patogen pada saluran kemih (Hotchandani, 2012). Penyebab umum dari ISK adalah bakteri gram negatif terutama *Esherichia coli*. Menurut penelitian Christyaningsih (2014), terkait dengan jenis bakteri utama penyebab ISK di wilayah Surabaya adalah bakteri gram negatif dengan persentase sebanyak 78,7%.

Diagnosis penyakit ISK ditegakkan berdasarkan gejala yang dialami oleh pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium. Apabila hasil dari pemeriksaan laboratorium belum didapatkan, maka terapi antibiotik secara empiris dibutuhkan segera pada pasien ISK sebagai pengobatan sedini mungkin dan mencegah terjadinya komplikasi penyakit. Pemilihan antibiotik tersebut didasarkan pada perkiraan etiologi yang paling memungkinkan (dugaan terbaik) secara empiris. Menurut Chaire (2015) dalam *Guidelines on Urological Infections*, manajemen terapi antibiotik empiris lini pertama pada kondisi pielonefritis atau sistitis *uncomplicated* ISK adalah dengan menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Shulfi (2017), terkait dengan distribusi penggunaan golongan antibiotik untuk terapi pasien ISK di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin periode Januari 2016-Juli 2017 menunjukkan hasil bahwa penggunaan golongan antibiotik terbanyak yaitu golongan kuinolon (67.40%), golongan sefalosporin (22.82%), golongan sulfonamid & trimetoprim sebanyak (4.90%), golongan tetrasiklin (2.17%), golongan makrolid dan penisilin (1.08%), serta yang terendah adalah golongan aminoglikosida (0.55%).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan efektifitas dan efisiensi biaya terapi penggunaan antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK yang dirawat inap dengan perspektif penyedia layanan kesehatan yaitu rumah sakit. Parameter efektifitas terapi dilihat dari lama rawat inap pasien, lama hilangnya demam, serta lama hilangnya nyeri suprapubis. Sedangkan parameter efektifitas biaya dilihat dari biaya langsung medis yang dikeluarkan oleh pasien, meliputi biaya antibiotik, biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, serta biaya tindakan tenaga medis. Metode analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan perhitungan ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Dari hasil perhitungan tersebut, dapat dipertimbangkan alternatif antibiotik empiris yang lebih *cost effective* antara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim untuk terapi ISK.

Lokasi penelitian yang dipilih adalah RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan dikarenakan Rumah Sakit tersebut memberikan pelayanan untuk pasien dengan asuransi kesehatan (JKN) serta mengingat kasus terjadinya penyakit ISK yang cukup tinggi di rumah sakit tersebut. Antibiotik empiris yang paling sering digunakan untuk terapi ISK di RSUD Bangil yaitu antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim.

1.2 Rumusan Masalah

Manakah diantara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim yang lebih efektif biayanya untuk mengatasi Infeksi Saluran Kemih (ISK) pada pasien rawat inap di RSUD Bangil?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efektifitas biaya antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien rawat inap Infeksi Saluran Kemih (ISK) di RSUD Bangil.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektifitas antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim dalam menurunkan gejala ISK yang dapat dilihat dari lama rawat inap, lama hilangnya demam, serta lama hilangnya nyeri perut bagian bawah (suprapubis).
2. Mengukur efisiensi biaya antibiotik empiris antara siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim yang lebih rendah untuk terapi Infeksi Saluran Kemih (ISK) di RSUD Bangil.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat digunakan sebagai data penunjang teori dalam membandingkan efektifitas dan efisiensi biaya terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim pada pasien ISK rawat inap.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan untuk pertimbangan pemilihan terapi pengobatan antibiotik antara siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim oleh penyedia layanan kesehatan yaitu Rumah Sakit dan tenaga kesehatan, khususnya dokter dan apoteker sebagai penentu kebijakan yang bisa digunakan dalam terapi penyakit ISK. Penelitian ini juga dapat memberikan pengetahuan efektifitas dan efisiensi terapi untuk penyakit ISK pada masyarakat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang ISK

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan suatu kondisi penyakit infeksi yang dikarenakan adanya mikroorganisme patogen pada saluran kemih. Mikroorganisme patogen tersebut berpotensi menyebabkan infeksi jaringan di saluran kemih maupun jaringan lain yang berdekatan dengan saluran kemih (Samirah *et al.*, 2006).

Klasifikasi penyakit ISK berdasarkan letak terjadinya infeksi dibedakan menjadi dua yaitu ISK yang terjadi pada bagian bawah dan bagian atas. Apabila infeksi bakteri patogen terjadi di saluran kemih bagian bawah, maka bisa menyebabkan kondisi sistitis atau uretritis. Sedangkan apabila infeksi bakteri patogen terjadi di saluran kemih bagian atas, maka bisa menyebabkan kondisi pielonefritis atau prostatitis (epididimitis). Selain itu, Klasifikasi penyakit ISK juga bisa dibedakan berdasarkan kondisi klinis yang terjadi yaitu ISK tanpa komplikasi dan ISK dengan komplikasi. Kondisi ISK tanpa komplikasi biasanya terjadi pada seseorang yang sehat dan tidak berhubungan dengan kelainan struktur atau neurologis yang mungkin mengganggu aliran urin secara normal. Sedangkan kondisi ISK dengan komplikasi biasanya dikarenakan terjadinya predisposisi lesi saluran kemih seperti kelainan kongenital atau distorsi saluran kemih, obstruksi, penggunaan kateter, hipertrofi prostat, batu ginjal, atau defisit neurologis yang mengganggu aliran normal urin dan saluran kemih (Wells *et al.*, 2009).

Penyakit ISK bisa menyebabkan seseorang mengalami ISK Kembali (kambuhan) yang biasa disebut dengan ISK *reccurent*. ISK *reccurent* terdiri dari 2 jenis yaitu terjadinya reinfeksi dan *relapsing infection*. Kondisi ISK reinfeksi

merupakan kondisi infeksi berulang pada episode lebih dari 6 minggu dan mikroorganisme patogen yang menginfeksi akan berbeda dengan infeksi sebelumnya. Sedangkan kondisi ISK *relapsing infection* merupakan infeksi kambuhan dimana mikroorganisme patogen yang menginfeksi sama dengan infeksi sebelumnya. Hal tersebut bisa terjadi karena mikroorganisme patogen yang menyebabkan infeksi tidak mendapatkan terapi yang adekuat (Wells *et al.*, 2009).

2.1.1 Epidemiologi ISK

Infeksi Saluran Kemih (ISK) umumnya terjadi dikarenakan beberapa faktor penyebab, seperti jenis kelamin, usia, atau faktor predisposisi lain yang dapat menyebabkan perubahan struktur saluran kemih (Sudoyo *et al.*, 2009). Di Indonesia, penyakit ISK merupakan salah satu penyakit yang sering terjadi pada semua kalangan usia. Pada umumnya perempuan memiliki resiko lebih tinggi mengalami ISK dibandingkan pada laki-laki. Hal tersebut disebabkan karena secara anatomis uretra perempuan lebih dekat dengan anus. Selain itu, uretra pada perempuan juga lebih pendek daripada uretra pada laki-laki, sehingga bakteri akan lebih mudah mencapai kandung kemih (Krisni, 2004). Dalam *National Kidney and Urology Disease Information Clearinghouse* (2015), menjelaskan bahwa kejadian penyakit ISK pada perempuan lebih sering terjadi dibandingkan pada laki-laki. Namun pada masa neonatus, ISK akan lebih banyak terjadi pada laki-laki yang belum menjalani sirkumsisi. Seiring dengan bertambahnya usia, kejadian ISK akan lebih banyak terjadi pada perempuan (Ayu, 2006).

Penyakit ISK merupakan sumber penyakit utama dengan perkiraan sekitar 150 juta pasien pertahun di seluruh dunia dan memerlukan biaya sekitar

lebih dari 6 milyar dolar (Karjono, 2009). Sekitar kurang lebih 40% wanita akan mengalami ISK sekali dalam seumur hidupnya dan prevalensi yang tinggi juga terjadi pada penderita ISK *reccurent* (Gradwohl, 2011).

2.1.2 Etiologi ISK

Penyebab umum terjadinya ISK adalah mikroorganismenya patogen seperti bakteri, virus, ataupun jamur. Namun, penyebab ISK yang paling sering ditemukan adalah bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif terutama *Escherichia coli* sering ditemukan menjadi penyebab ISK dengan persentase sebesar 60-80%. Selain itu, terdapat bakteri lain penyebab ISK seperti *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oksitoka*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus*, dan *Enterococcus*. Pada ISK yang kompleks, bakteri yang sering ditemukan adalah *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, dan golongan *streptococcus* grup B (Sudung dan Taralan, 2011).

Meskipun penyebab utama ISK adalah bakteri patogen, tetapi terdapat faktor predisposisi lain yang bisa menyebabkan terjadinya ISK seperti pasien rawat inap yang menggunakan kateter, pasien yang menderita batu ginjal, atau pasien yang mengalami penyakit gagal ginjal kronis. Faktor predisposisi tersebut harus diwaspadai juga karena bisa menyebabkan terjadinya Infeksi Saluran Kemih (Wells *et al.*, 2009). Penggunaan kateter merupakan salah satu sumber penyebab terjadinya infeksi nosokomial traktur urinaria. Resiko terjadinya bakteriuria dapat berhubungan dengan lamanya penggunaan kateter. Resiko bakteriuria akan meningkat 5-10% per hari setelah pemasangan kateter dan bahkan resiko bakteriuria dapat mencapai 90-100% apabila penggunaan kateter

dalam jangka waktu yang panjang (Achmad, 2007). Berikut adalah tabel penyebab ISK:

Tabel 2.1 Bakteri penyebab ISK (Sudung dan Taralan, 2011).

Gram negatif	Gram Positif
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniaoxytosa</i>	
<i>Proteus sp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Streptococcus fecalis</i>
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Citrobacter sp.</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

2.1.3 Patofisiologi ISK

Infeksi Saluran Kemih (ISK) dapat terjadi apabila bakteri patogen masuk kedalam saluran kemih dan berkembang biak dalam jumlah yang banyak. Saluran kemih terdiri dari dari kandung kemih, uretra, dua ureter serta ginjal (Purnomo, 2014). Proses mulai terjadinya infeksi bakteri pada saluran kemih adalah ketika uretra dalam kondisi terbuka dan urin akan keluar melalui uretra, maka bakteri akan masuk dan naik ke dalam traktus urinari. Biasanya saat kondisi miksi bakteri akan keluar juga melalui uretra. Tetapi apabila bakteri dalam uretra dalam jumlah yang banyak, maka bakteri akan naik ke atas saluran kemih hingga sampai ke kandung kemih dan akan berkembangbiak menjadi infeksi saluran kemih. Infeksi bakteri tersebut dapat berlanjut hingga ke ginjal apabila tidak segera diberikan terapi yang tepat dan menyebabkan peradangan pada ginjal yang disebut dengan pielonefritis (Balentine, 2009).

ISK terjadi karena gangguan keseimbangan antara mikroorganisme patogen dan host yang berada di saluran kemih. Uretro distal merupakan tempat kolonisasi mikroorganisme *nonpathogenic fastidious gram positive* dan *gram negative*. Hampir semua kejadian ISK dikarenakan invasi mikroorganisme secara *ascending* dari uretra ke dalam kandung kemih dan bahkan bisa mencapai ginjal

dengan refleks vesikoureter. Sedangkan pielonefritis akut terjadi sebagai akibat dari lanjutan terjadinya invasi mikroorganisme secara hematogen (Sudoyo *et al.*, 2009).

2.1.4 Manifestasi Klinik ISK

Manifestasi klinik Infeksi Saluran Kemih (ISK) yang sering terjadi adalah demam, disuria (nyeri saat berkemih), polakisuria (BAK sedikit-sedikit), nokturia (sering BAK di malam hari), serta nyeri pada perut bagian bawah (suprapubik) (Permenkes, 2011). Pada perempuan biasanya merasakan tekanan pada bagian superior simfisisnya sedangkan laki-laki akan sering merasakan kepenuhan pada rektum. Pada beberapa pasien bisanya ditemukan warna urin yang keruh bahkan merah jika ada perdarahan (hematuria). Gangguan pencernaan seperti mual dan muntah juga bisa terjadi pada pasien ISK (Balentine, 2009).

Gejala ISK pada bagian atas dan bagian bawah umumnya akan berbeda. Pada pasien ISK bagian bawah (sistitis) biasanya akan mengalami demam, disuria (nyeri saat berkemih), polakisuria (BAK sedikit-sedikit), nokturia (sering BAK di malam hari), nyeri pada perut bagian bawah (suprapubik), urin berdarah (hematuria) maupun rasa tidak enak (*malaise*). Sedangkan manifestasi klinik pada ISK bagian atas (pielonefritis) umumnya didahului dengan gejala seperti ISK bagian bawah disertai dengan demam tinggi dan menggigil (39,5-40,5°C), mual dan muntah, nyeri pinggang, bahkan bisa terjadi hipotensi (syok) (Balentine, 2009).

2.1.5 Tatalaksana ISK

Tujuan terapi Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah untuk mencegah terjadinya infeksi secara sistemik dan mencegah terjadinya infeksi kambuhan. Tatalaksana terapi pengobatan ISK yaitu harus mempertimbangkan faktor pasien (misalnya penyakit penyerta selain ISK, usia pasien, atau riwayat penyakit pasien, dll.), gejala yang dialami oleh pasien, data klinis pasien, serta data hasil laboratorium. Manajemen evaluasi awal untuk terapi ISK yaitu memilih agen antibakteri yang sesuai (Wells *et al.*, 2009). Antibiotik yang digunakan harus bersifat selektif dan dapat menembus membran agar dapat mencapai target terapi (Rowe, 2014).

Tabel 2.2 Terapi Empiris untuk Pengobatan ISK (Coyle, 2005).

Diagnosis	Bakteri Penyebab	Penatalaksanaan
Sistitis akut tanpa komplikasi	<i>E. coli</i>	Kotrimoksazol, Kuinolon
Pielonefritis	<i>E. coli</i>	Kotrimoksazol, Kuinolon
Ibu hamil	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	Amoksisilin-klavulanat, sefalosporin, kotrimoksazol
Komplikasi	<i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	Kuinolon, Penisilin+aminoglikosida
Prostatitis	<i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	Kotrimoksazol, kuinolon

Pada tabel tersebut dapat dilihat antibiotik yang sering digunakan pada kondisi sistitis, pielonefritis, prostatitis, dan komplikasi adalah antibiotik golongan kuinolon. Sedangkan pada ibu hamil pemberian kuinolon tidak dianjurkan karena dapat memberikan efek buruk pada janinnya.

Sedangkan prinsip pemilihan terapi antibiotik menurut *European Association of Urology* dalam *Guidline On Urological Infections* (2015) sebagai berikut:

Tabel 2.3 Rekomendasi Terapi Antibiotik Akut Sistitis *Uncomplicated*

Antibiotik	Dosis harian	Durasi Terapi
Pilihan pertama		
Fosfomisin trometamol	3 g SD	1 hari
Nitrofurantoin	100 mg bid	5 hari
<i>Pivmecillinam</i>	400 mg tid	3 hari
Alternatif		
Siprofloksasin	250 mg bid	3 hari
Levofloksasin	250 mg bid	3 hari
Ofloksasin	200 mg bid	3 hari
Sefalosporin (sefadroksil)	500 mg bid	3 hari
Apabila terjadi resistensi		
TMP	200 mg bid	5 hari
TMP-SMX	160/800 mg bid	3 hari

Tabel 2.4 Rekomendasi Antibiotik empiris untuk akut pielonefritis *uncomplicated*

Antibiotik	Dosis harian	Durasi Terapi
Siprofloksasin	500-750 mg bid	7-10 hari
Levofloksasin	500 mg qd	7-10 hari
Levofloksasin	750 mg qd	5 hari
<i>Cefpodoxime</i>	200 mg bid	10 hari
<i>Ceftibuten</i>	400 mg qd	10 hari
<i>Ofloxacin</i>	200 mg bid	3 hari
Sefalosporin (<i>cefadroxil</i>)	500 mg bid	3 hari
Apabila terjadi resistensi		
TMP	200 mg bid	5 hari
TMP-SMX	160/800 mg bid	3 hari

Tabel 2.5 Rekomendasi terapi antibiotik empiris untuk ISK *complicated*

Rekomendasi awal antibiotik empirik

Fluorokuinolon
Aminopenicillin plus BLI
Sefalosporin generasi 3a
Aminoglikosida

Rekomendasi apabila terapi awal gagal

Fluorokuinolon (apabila pada pilihan pertama tidak digunakan)
Piperacillin plus BLI
Sefalosporin generasi 3b
Carbapenam

Antibiotik yang tidak direkomendasikan untuk terapi empiris

Amoxicillin, ampicillin
TMP-SMX
Fosfomycin

2.1.5.1 Antibiotik Golongan Penisilin

Salah satu antibiotik golongan penisilin yang biasa digunakan untuk terapi Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah amoksisilin. Antibiotik ini bekerja menghambat pembentukan mukopeptida, sehingga dapat menghambat sintesis dinding sel mikroba. Amoksisilin merupakan antibiotik turunan ampisilin yang hanya berbeda pada satu gugus hidroksilnya saja dan amoksisilin bersifat bakterisida (Tjay dan Raharja, 2007).

Selain itu, ampisilin merupakan antibiotik golongan penisilin yang efektif untuk terapi infeksi saluran kemih, otitis media, sinusitis, bronkitis kronis, salmonellosis invasif dan gonore. Antibiotik ampisilin ini efektif terhadap bakteri gram negatif dan tahan asam sehingga sesuai digunakan untuk terapi empiris (Tjay dan Raharja, 2007).

2.1.5.2 Antibiotik Golongan Sefalosporin

Sefalosporin merupakan antibiotik golongan beta laktam yang berkaitan dengan penisilin secara struktur dan fungsional. Sefalosporin dihasilkan secara

semisintetik dengan ikatan kimia rantai samping asam 7-aminosefalosporinat. Salah satu antibiotik golongan sefalosporin yang biasa digunakan untuk mengatasi ISK adalah seftriakson. Seftriakson merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang bekerja menghambat sintesis peptidoglikan. Seftriakson memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan dengan sefalosporin yang lain sehingga cukup diberikan satu kali saja dalam sehari (Tjay dan Rahardja, 2007).

Sefalosporin sering digunakan pada kasus ISK karena mempunyai efek bakterisid yang kuat terutama sefalosporin generasi yang ketiga (sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, seftriakson, sefiksim dan moksalaktam). Cara kerja sefalosporin ialah dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Waktu paruh sefalosporin berkisar antara 1-3 jam, tetapi untuk seftriakson bisa mencapai 8 jam (Katzung, 1998).

2.1.5.3 Antibiotik Golongan Fluorokuinolon

Kuinolon (fluorokuinolon) adalah antibiotik broad spectrum yang mempunyai mekanisme menghambat sintesis asam nukleat. Obat ini menghambat kerja DNA tirase (topoisomerase II), merupakan enzim yang bertanggung jawab pada terbuka dan tertutupnya lilitan DNA bakteri. Kuinolon bersifat bakterisid, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif, Obat yang termasuk golongan kuinolon adalah siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, lomefleksasin dan levofloksasin (Sastroasmoro, 2005).

Siprofloksasin merupakan salah satu golongan antibiotik fluoroquinolon dengan bekerja menghambat sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) yang dimediasi. Bioavailabilitas absolut tablet oral siprofloksasin sebesar 70% tanpa kehilangan substansi yang dikarenakan *first pass metabolism*. Konsentrasi serum maksimum

siprofloksasin dan area di bawah kurva pada rentang dosis 250 mg sampai 1000 mg. Sedangkan ikatan siprofloksasin dengan protein serum pada tubuh hanya sekitar 20-40 % sehingga kemungkinan interaksi dengan obat lain cukup tinggi (McGregor, 2008).

Siprofloksasin diindikasikan untuk pasien dewasa pada terapi infeksi saluran kemih yang disebabkan karena bakteri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *methicillin-susceptible Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, atau *Enterococcus faecalis*. Pada pasien wanita dewasa siprofloksasin dapat digunakan untuk mengatasi sistitis *uncomplicated* akut dikarenakan *Escherichia coli* atau *Staphylococcus saprophyticus*. Serta siprofloksasin juga dapat digunakan pada pasien anak-anak dengan kondisi pielonefritis dan *complicated* infeksi saluran kemih. Namun pemilihan siprofloksasin pada anak-anak bukan merupakan pilihan pertama karena insidensi efek samping pada anak-anak tidak dapat dikontrol seperti reaksi pada sendi dan jaringan. Pada *Guidline On Urological Infections 2015* penggunaan siprofloksasin untuk terapi *uncomplicated* sistitis sebesar 250 mg 2 kali sehari selama 3 hari. Sedangkan untuk terapi *uncomplicated pyelonefritis* sebesar 500-750 mg 2 kali sehari selama 7-10 (Chair, 2015).

2.1.5.4 Antibiotik Trimetropim-Sulfametoksazol (Kotrimoksazol)

Antibiotik ini merupakan antibiotik kombinasi yang bekerja menghambat enzim berurutan pada jalur asam folat. Mekanisme kerja dari trimetropim adalah menghambat reduksi asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Sedangkan mekanisme kerja dari sulfametoksazol sendiri adalah mengganggu sintesis asam

folat bakteri dan menghambat pembentukan asam dihidrofolat dari para-aminobenzoat. Kedua antibiotik ini dikombinasi untuk menghasilkan efek sinergis sehingga lebih efektif (Tjay dan Raharja , 2007).

2.1.5.5 Antibiotik Golongan Aminoglikosida

Aminoglikosida merupakan antibiotik yang mengandung dua atau tiga gula amino didalam molekulnya yang saling terkait secara glukosidis dan bersifat mudah larut dalam air. Antibiotik golongan aminoglikosida ini bekerja menghambat bakteri aerob gram negatif. Aminoglikosida memiliki indeks terapi yang sempit dan toksisitas pada ginjal dan pendengaran lebih tinggi (Tjay dan Rahardja, 2007).

Gentamisin merupakan salah satu antibiotik golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisid dan efektif terhadap gram negatif *Pseudomonas aerogenosa* dan *Proteus serratia*. Antibioik ini diindikasikan untuk terapi peritonitis, septikemia, pielonefritis, kolesistitis, infeksi kulit, meningitis, serta pencegahan infeksi setelah pembedahan (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.2 Tinjauan Tentang Farmakoekonomi

Studi farmakoekonomi adalah studi untuk mengalokasikan sumberdaya yang tersedia agar seefisien mungkin dan sesuai dengan skala prioritas dalam pemilihan teknologi kesehatan terutama obat. Pemilihan obat yang sesuai dengan faktor efikasi merupakan salah satu pertimbangan penting agar tercapai peningkatan kesehatan yang maksimal dengan keterbatasan. Ilmu farmakoekonomi dapat membantu pemilihan obat yang rasional dengan kemanfaatan paling besar karena dalam ilmu farmakoekonomi dapat

mempertimbangkan faktor klinis (efektivitas) dan faktor ekonomi (biaya) (Kemenkes RI, 2013).

2.2.1 Perspektif Farmakoekonomi

Perspektif dalam farmakoekonomi harus dipertimbangkan karena akan menentukan komponen biaya yang harus disertakan. Dalam pelayanan suatu kesehatan terdapat empat perspektif yaitu (Vogenberg, 2001).

1. Perspektif pasien adalah pasien yang mendapatkan pelayanan kesehatan dengan biaya yang murah.
2. Perspektif penyedia pelayanan kesehatan adalah pihak yang menyediakan pelayanan kesehatan yang diperlukan oleh masyarakat.
3. Perspektif pembayar adalah pihak yang membayarkan biaya yang berkaitan dengan pelayanan kesehatan para peserta asuransi.
4. Perspektif masyarakat adalah pihak dari masyarakat yang menggunakan pelayanan kesehatan.

2.2.2 Biaya Pada Farmakoekonomi

Biaya merupakan salah satu yang menjadi pertimbangan dalam ilmu farmakoekonomi karena adanya keterbatasan sumberdaya terutama dana yang menjadi permasalahan. Biaya dalam ilmu farmakoekonomi tidak selalu melibatkan pertukaran uang tetapi biaya kesehatan yang melingkupi biaya pelayanan kesehatan dan biaya yang diperlukan pasien itu sendiri (Kemenkes RI, 2013).

Biaya dapat dibedakan berdasarkan proses pemberian pelayanan kesehatan yaitu biaya langsung, biaya tidak langsung, biaya nirwujud (*intangible cost*). Biaya langsung adalah biaya yang terkait langsung dengan perawatan baik

biaya medis, seperti biaya obat, konsultasi ke dokter, biaya jasa perawat, penggunaan fasilitas rumah sakit, biaya laboratorium ataupun biaya non medis seperti biaya ambulan atau biaya transport pasien yang lain. Sedangkan biaya tidak langsung adalah sejumlah biaya yang dikeluarkan terkait hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit tertentu. Serta biaya nirwujud adalah biaya yang sulit diukur dengan nilai mata uang tetapi terlihat dalam pengukuran kualitas hidup, misalnya rasa sakit dan rasa cemas yang diderita (Kemenkes RI, 2013). Perbedaan jenis biaya menurut perspektif dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.6 Komponen biaya berdasarkan perspektif (Kemenkes RI, 2013).

Komponen biaya	Perspektif			
	Masyarakat	Pasien	Penyedia yankes	Pembayar
Biaya langsung medis:				
Biaya pelayanan kesehatan	+	+	+	+
Biaya pelayanan kesehatan lainnya	+	±	-	±
Biaya <i>cost sharing patient</i>	-	+	-	-
Biaya langsung non medis:				
Biaya transportasi	+	±	-	±
Biaya pelayanan informal	+	-	-	-
Biaya tidak Langsung				
Biaya hilangnya produktivitas	+	+	-	-

Keterangan: + (disertakan), - (tidak disertakan), ± (disertakan bila ada)

2.2.3 Outcome Farmakoekonomi

Kajian farmakoekonomi selalu mempertimbangkan dua aspek yaitu biaya dan *outcome*. Faktor biaya selalu dikaitkan dengan efektivitas, utilitas atau manfaat dari pengobatan (pelayanan) yang diberikan. Efektifitas dalam

farmakoekonomi adalah kemampuan suatu obat dalam memberikan peningkatan kesehatan dengan besaran efektifitas biaya yang dikeluarkan dan menunjukkan unit moneter untuk setiap unit indikator kesehatan baik klinis maupun non klinis akibat penggunaan suatu obat. Apabila unit moneter yang dikeluarkan kecil untuk setiap unit indikator kesehatan yang diinginkan, maka efektivitas suatu obat tersebut akan semakin tinggi. Sedangkan utilitas merujuk pada tambahan usia (dalam tahun) yang dapat dinikmati sebagai akibat dari penggunaan suatu obat yang dihitung secara kuantitatif yaitu QALY's (*Quality Adjusted Life Years*). Manfaat dari nilai kepuasan pasien yang diperoleh dari penggunaan suatu obat dikonversikan dalam nilai rupiah. Semakin tinggi kemauan membayar terhadap harga riil obat, maka semakin layak obat untuk dipilih (Kemenkes RI, 2013).

2.2.4 Metode Analisis Farmakoekonomi

Metode analisis yang digunakan dalam ilmu farmakoekonomi meliputi metode analisis minimalisasi biaya, analisis efektivitas biaya, analisis utilitas biaya dan analisis manfaat biaya. Analisis minimalisasi biaya adalah analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua intervensi kesehatan yang telah dibuktikan memiliki efek yang sama, serupa, atau setara. Jika dua terapi atau dua jenis obat setara secara klinis, yang perlu dibandingkan hanya biaya untuk melakukan intervensi. Sedangkan analisis efektivitas biaya merupakan analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda dan hasilnya diukur dalam unit alamiah, misalnya penurunan kadar LDL darah dalam mg/dL. Apabila hasilnya diukur dalam unit utilitas (QALY's), maka digunakan metode analisis utilitas biaya. Untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memiliki tujuan berbeda atau dua program yang memberikan

hasil pengobatan dengan unit berbeda dan hasil analisisnya dalam nilai mata uang maka dapat digunakan analisis manfaat biaya (Kemenkes RI, 2013).

2.2.4.1 Cost Benefit Analysis

Analisis manfaat biaya adalah metode untuk analisis identifikasi, pengukuran, dan perbandingan manfaat biaya program atau pengobatan alternatif dimana biaya dan manfaat tidak terjadi secara bersama-sama. Analisis manfaat biaya ini dapat digunakan untuk membandingkan alternatif yang berbeda tujuan karena semua manfaat dikonversikan ke dalam satuan mata uang. Pengkonversian manfaat kesehatan ke dalam unit mata uang menjadi sulit diukur sehingga gambaran manfaat kesehatannya tidak diterima secara luas. Metode ini tepat digunakan apabila menilai pelayanan kesehatan yang baru (Trask, 2011).

2.2.4.2 Cost Minimization Analysis

Analisis minimisasi biaya adalah suatu metode analisis untuk mengukur kisaran biaya program atau pengobatan terendah dan manfaat yang diperoleh sama. Analisis ini digunakan untuk membandingkan dua atau lebih alternatif dengan kesetaraan alternatif yang dibandingkan sama. Dengan metode analisis minimisasi biaya ini, maka alternatif harus diasumsikan setara dalam keamanan dan manfaatnya. Kesetaraan tersebut dapat dikonfirmasi dan biaya dapat diidentifikasi, diukur, serta dibandingkan dalam satuan biaya. Namun jika tidak ada bukti pendukung, maka studi ini tidak bernilai (Trask, 2011).

2.2.4.3 Cost Utility Analysis

Analisis kegunaan biaya adalah suatu metode untuk membandingkan pengobatan alternatif yang mengintegrasikan preferensi pasien dan HRQOL.

Biaya diukur dalam mata uang dan hasil terapinya diukur dalam utilitas pasien yaitu kualitas hidup yang diperoleh tiap tahun (QALY). Metode ini tepat digunakan untuk membandingkan program dan pengobatan alternatif yang memperpanjang harapan hidup dengan efek samping yang serius sehingga dapat mengurangi morbiditas kematian pada pasien. Kekurangan dari metode ini adalah kesulitan dalam membandingkan QALYs pasien dan kuantifikasi preferensi pasien (Trask, 2011).

2.2.4.4 Cost Effectiveness Analysis

Analisis efektivitas biaya merupakan metode farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda (Rascati *et al.*, 2009). Analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien dengan biaya yang termurah. Biaya intervensi kesehatan dalam nilai mata uang dan hasil dari intervensinya diukur dalam unit alami atau indikator kesehatan baik klinis maupun non klinis. Analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk membandingkan intervensi kesehatan yang memiliki tujuan yang sama. Pada penggunaan metode analisis efektivitas biaya diperlukan perhitungan rasio biaya rerata (*Average Cost Effectiveness Ratio/ACER*) dan rasio inkremental efektivitas biaya (*Incremental Cost Effectiveness Ratio/ICER*) (Kemenkes RI, 2013). Hasil analisis biaya yang dinyatakan sebagai ACER atau ICER akan menunjukkan biaya tambahan yang membebankan pengobatan alternatif. Sedangkan pengobatan lain akan dibandingkan dengan efek tambahan atau manfaat lain (Dipiro *et al.*, 2008). Berikut adalah rumus dari ACER dan ICER:

$$ACER = \frac{\text{Biaya penggunaan antibiotik}}{\text{Efektivitas obat}}$$

$$\text{ICER} = \frac{\text{Harga obat A} - \text{harga obat B}}{\text{Efektivitas obat A} - \text{efektivitas obat B}}$$

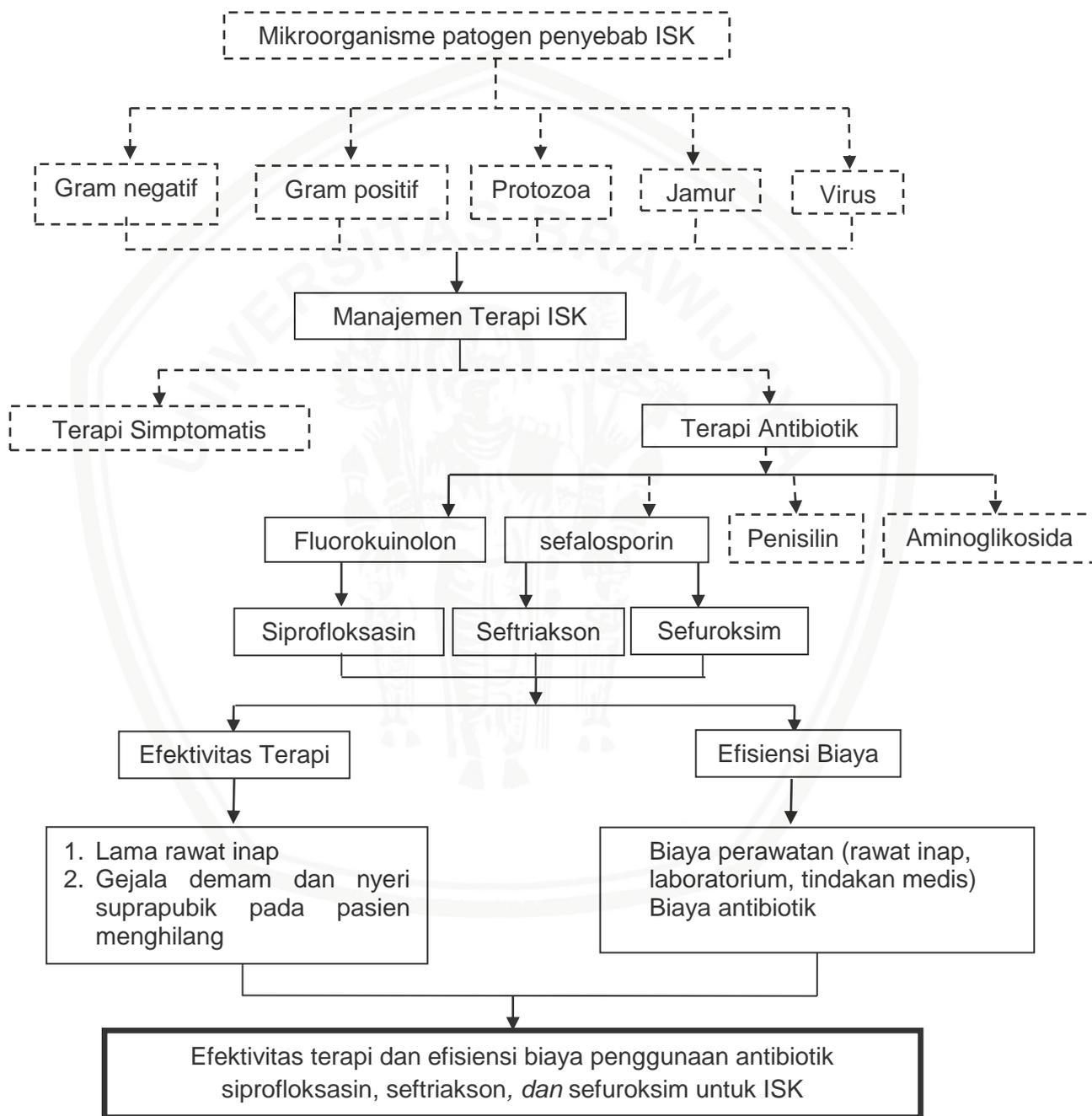
Analisis efektifitas biaya ini akan bermanfaat untuk menyeimbangkan biaya dan *outcome* dengan menentukan alternatif yang terbaik per biaya yang dikeluarkan. Sehingga metode ini dapat memberikan data untuk mendapatkan kebijakan obat, manajemen formularium dan keputusan pengobatan individu pasien (Trask,2011).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:



: Variabel yang tidak diteliti



: Variabel yang diteliti



: Variabel utama yang diteliti



: Kaitan yang tidak diteliti



: Kaitan yang diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen yang berada di saluran kemih. Mikroorganisme patogen tersebut diantaranya adalah bakteri gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *proteus*), bakteri gram positif (*S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Enterococci*), protozoa (*Echinococcus*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trichomonas*), jamur (*Candida albicans*), serta virus (Adenovirus).

Penyakit ISK dapat diklasifikasikan berdasarkan letak terjadinya infeksi pada organ saluran kemih yaitu ISK pada bagian bawah dan ISK pada bagian atas. Apabila ISK terjadi pada saluran kemih bagian bawah, maka akan menyebabkan terjadinya kondisi penyakit sistitis atau uretritis. Sedangkan apabila ISK terjadi pada saluran kemih bagian atas, maka bisa menyebabkan terjadinya kondisi pielonefritis atau prostatitis. Manajemen terapi ISK harus

dilakukan segera untuk mencegah terjadinya komplikasi penyakit. Terapi ISK diberikan secara simptomatis berdasarkan gejala yang dialami dan terapi dengan pemberian antibiotik yang tepat untuk mengatasi bakteri penyebab infeksi. Agen antibiotik yang dapat digunakan untuk terapi ISK adalah golongan fluorokuinolon, sefalosporin, penisilin, dan aminoglikosida. Pada penelitian ini antibiotik yang akan dibandingkan adalah antibiotik golongan fluorokuinolon (siprofloksasin) dan sefalosporin (seftriakson dan sefuroksim). Antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim tersebut akan dibandingkan efektifitas terapi dan efisiensi biayanya.

Untuk mengetahui efektifitas biaya terapi antibiotik, dibutuhkan suatu analisis metode farmakoekonomi. Metode tersebut dapat membandingkan efektifitas dan efisiensi biaya terapi penggunaan antibiotik empiris antara siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK, sehingga dapat diketahui alternatif terapi antibiotik yang paling *cost effective*. Parameter evaluasi untuk efektifitas terapi dilihat dari lama rawat inap pasien, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri perut bagian bawah (suprapubis). Sedangkan efektifitas biaya dilihat dari parameter biaya perawatan (biaya rawat inap, biaya laboratorium, dan biaya tindakan medis) dan biaya antibiotik yang digunakan. Dari hasil evaluasi efektivitas terapi dan efisiensi biaya antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim untuk terapi ISK akan didapatkan alternatif terapi yang bisa dipilih diantara ketiga antibiotik tersebut sebagai terapi ISK yang paling *cost effective*.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efektifitas biaya terapi antara pasien ISK yang menggunakan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara retrospektif. Data yang digunakan adalah data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien ISK yang menjalani rawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017. Penelitian ini untuk membandingkan efektifitas dan efisiensi biaya terapi penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK rawat inap dengan status pembayaran asuransi kesehatan (JKN).

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap yang mengalami ISK di RSUD Bangil yang diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim pada periode Januari-Desember 2017.

4.2.2 Sampel

Jumlah sampel yang menjadi subjek penelitian adalah semua pasien rawat inap yang mengalami ISK dengan diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim pada periode Januari-Desember 2017 di RSUD Bangil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

4.2.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Dalam pengambilan sampel, perlu ditentukan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi terlebih dahulu agar karakteristik sampel tidak menyimpang dari populasi yang diinginkan.

Berikut adalah kriteria inklusi pada penelitian ini:

1. Pasien rawat inap yang mengalami ISK di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017.
2. Pasien dewasa berumur ≥ 18 tahun.
3. Pasien ISK yang diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim baik pemberian secara oral maupun intravena (iv).
4. Data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien yang dibutuhkan harus lengkap dan jelas meliputi data pemeriksaan klinik dan data biaya pengobatan (biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya tindakan tenaga medis, dan biaya antibiotik).
5. Pasien yang dinyatakan membaik dari penyakit ISK oleh dokter dan diperbolehkan untuk keluar dari rumah sakit.

Berikut adalah kriteria eksklusi pada penelitian ini:

1. Pasien yang pulang paksa dari rumah sakit.
2. Pasien yang sedang hamil (Antibiotik fluorokuinolon kategori C pada ibu hamil).
3. Pasien yang meninggal setelah pemberian terapi.
4. Pasien yang mendapatkan perubahan terapi antibiotik.

4.2.4 Besar Sampel

Besarnya sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah semua total populasi karena belum diketahui dengan pasti jumlah populasinya. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah teknik *total sampling* dimana jumlah sampel yang akan diteliti sama dengan populasi. Alasan mengambil teknik *total sampling* adalah untuk memperoleh data yang banyak dan memadai karena belum diketahui dengan pasti jumlah populasinya.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Penelitian ini menggunakan variabel bebas sebagai berikut:

1. Luaran terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK dilihat dari lama rawat inap pasien, suhu tubuh pasien yang normal ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), dan hilangnya nyeri perut bagian bawah (suprapubis).
2. Biaya langsung medis yang dikeluarkan oleh pasien meliputi biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya tindakan tenaga medis, dan biaya antibiotik.

4.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat yang digunakan pada penelitian ini adalah efektivitas dan biaya terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim yang dihitung menggunakan rasio *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER).

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Bangil yang berlangsung pada periode bulan Februari-Mei 2018.

4.5 Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan instrumen berupa lembar pengumpul data untuk mencatat data rekam medis dan data biaya pengobatan pada pasien rawat inap yang mengalami ISK di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017.

4.6 Definisi Istilah/Operasional

Definisi istilah/operasional digunakan untuk menghindari kesalahan dalam memahami dan mengartikan suatu istilah yang digunakan pada penelitian ini. Berikut definisi istilah/operasional dalam penelitian ini:

1. Pasien ISK adalah pasien yang terinfeksi bakteri patogen pada saluran kemih. Dikatakan ISK apabila bakteri patogen tersebut terdeteksi di urin, uretra, ginjal, kandung kemih, atau prostat. Pasien ISK yang membaik atau sembuh adalah pasien yang dinyatakan langsung oleh dokter di RSUD Bangil sudah membaik atau sembuh dan telah diizinkan untuk pulang.
2. Terapi antibiotik empiris adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya. Tujuannya untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi.
3. Suhu tubuh normal adalah suhu tubuh pasien mencapai rentang normal ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$)

4. Gejala ISK yang menghilang adalah gejala nyeri perut bagian bawah (suprapubis) yang biasanya dialami oleh pasien sudah berkurang atau tidak terjadi lagi.
5. Pasien pulang paksa adalah pasien yang pulang atas keinginan sendiri untuk pulang sebelum dinyatakan membaik atau sembuh oleh dokter yang bersangkutan di RSUD Bangil.
6. Catatan rekam medis adalah catatan perawatan dan pengobatan pasien selama masuk Rumah Sakit yang berisi data nomor rekam medis, identitas pasien, tanggal dan waktu masuk Rumah Sakit, catatan riwayat pengobatan sebelumnya, diagnosis pasien, jenis tindakan pada pasien, hasil data laboratorium, hasil pemeriksaan fisik pasien (suhu, nadi, tekanan darah), dan lama perawatan saat di Rumah Sakit. Pada penelitian ini data yang diperlukan adalah identitas pasien, lama perawatan, pemeriksaan fisik (suhu), pemeriksaan laboratorium dan termasuk pemeriksaan urin, serta catatan penggunaan obat khususnya terapi antibiotik yaitu siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim.
7. Biaya pengobatan merupakan jumlah biaya keseluruhan yang dikeluarkan oleh pasien atau keluarga pasien melalui asuransi kesehatan (JKN) untuk biaya perawatan (biaya rawat inap, biaya tindakan tenaga medis, biaya pemeriksaan laboratorium) dan biaya antibiotik pasien selama dirawat di Rumah Sakit.
8. Lama rawat inap pasien akan dihitung dari jumlah hari dimana pasien dirawat inap di Rumah Sakit yang diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim.

9. Analisis efektivitas biaya adalah metode analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan efektifitas terapi dan efisiensi biaya pengobatan pada pasien ISK dengan terapi obat siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim. Cara pengukuran analisis efektivitas biaya yaitu dengan membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan efektivitas terapi yang didapatkan.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Persiapan Penelitian

Penelitian dapat dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.7.2 Prosedur Penelitian

1. Peneliti datang ke RSUD Bangil Pasuruan.
2. Peneliti menjelaskan maksud dan tujuan dari penelitian serta meminta izin kepada pihak RSUD Bangil untuk melaksanakan penelitian di Rumah Sakit tersebut.
3. Setelah mendapatkan persetujuan untuk melaksanakan penelitian, maka peneliti akan memulai untuk mencatat data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien rawat inap ISK di RSUD Bangil yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim pada periode Januari-Desember 2017 dengan menggunakan instrumen yaitu lembar pengumpul data.
4. Data yang sudah diperoleh akan dilakukan analisis dengan menggunakan perhitungan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) untuk mengetahui efektivitas dan

efisiensi biaya terapi antibiotik antara siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim.

4.7.3 Data Penelitian

Data penelitian yang diperlukan pada saat penelitian adalah:

1. Data identitas pasien meliputi nama pasien, nomor rekam medis, jenis kelamin, usia, tanggal masuk dan keluar Rumah Sakit, status pasien (JKN).
2. Data klinis dan data laboratorium pasien.
3. Data penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim selama rawat inap meliputi dosis, cara pemberian, interval pemberian, dan durasi terapi.
4. Data yang terkait dengan biaya perawatan yang meliputi data biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya medis, serta biaya antibiotik.

4.8 Analisis Data

Data hasil penelitian yang diperoleh akan dilakukan pengolahan data dan analisis data sebagai berikut:

1. Persentase pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim.
2. Rata-rata lama rawat inap pasien dan hilangnya gejala ISK seperti demam dan nyeri perut bagian bawah (suprapubis).
3. Rata-rata biaya total langsung medis yang dikeluarkan (biaya tindakan medis, biaya perawatan, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya obat antibiotik).

4. Selanjutnya dilakukan analisis efektivitas terapi dan efisiensi biaya antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim dengan perhitungan sebagai berikut:

1. ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*)

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya penggunaan antibiotik}}{\text{Efektivitas antibiotik}}$$

Analisis ACER digunakan untuk membandingkan efektivitas masing-masing terapi antibiotik yaitu siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien rawat inap ISK, sehingga dapat mengetahui terapi antibiotik yang memiliki biaya paling rendah per *outcome* yang didapatkan (biaya medis langsung). Terapi antibiotik yang dikatakan lebih efektif biayanya apabila memiliki efektifitas lebih tinggi dengan biaya sama atau eketivitas sama dengan biaya lebih rendah.

Efektivitas pemberian terapi antibiotik ini dapat dilihat dari rata-rata lama rawat inap pasien di Rumah Sakit, lama hilangnya gejala klinis ISK seperti demam dan nyeri perut bagian bawah (suprapubis)

2. ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*)

$$\text{ICER} = \frac{\text{Harga obat A} - \text{harga obat B}}{\text{Efektivitas obat A} - \text{efektifitas obat B}}$$

Analisis ICER digunakan untuk membandingkan efektivitas biaya antara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK yang dirawat inap. Rasio ini dapat memberikan gambaran biaya tambahan yang diperlukan apabila ingin mendapatkan manfaat tambahan. Analisis ini digunakan untuk mendapatkan alternatif yang memiliki biaya lebih rendah dengan efektivitas lebih rendah atau biaya yang lebih tinggi dengan efektivitas yang lebih tinggi pula.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Pengambilan data penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Bangil Kabupaten Pasuruan dengan dilakukan penarikan sampel secara retrospektif menggunakan teknik *total sampling*. Pengambilan sampel pada penelitian ini berasal dari data sekunder yaitu data rekam medis dan data biaya keuangan pasien ISK yang menjalani rawat inap. Data yang diteliti merupakan pasien rawat inap yang mengalami Infeksi Saluran Kemih (ISK) di RSUD Bangil dengan status pembayaran asuransi kesehatan (JKN) yang diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim pada periode Januari-Desember 2017 sebanyak 23 pasien.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat diketahui informasi terkait karakteristik pasien seperti jenis kelamin, lama rawat inap, lama hilangnya demam, lama hilangnya nyeri suprapubis, dan data biaya pengobatan langsung.

5.1 Pasien ISK Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data jumlah perbedaan jenis kelamin pasien antara laki-laki dan perempuan seperti yang terlihat dalam tabel berikut:

Tabel 5.1 Hasil Perbandingan Jenis Kelamin Pasien ISK

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Laki-laki	14	60,87
Perempuan	9	39,13
Total	23	100

Pada tabel jenis kelamin pasien tersebut, dapat diketahui jumlah pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017

yang lebih banyak adalah pasien laki-laki sebanyak 14 orang dengan persentase 60,87%.

5.2 Terapi Antibiotik Empiris yang Digunakan

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data terapi antibiotik empiris yang biasa digunakan untuk terapi ISK di RSUD Bangil adalah antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.2 Penggunaan Terapi Antibiotik Empiris

Terapi Antibiotik	Jenis Antibiotik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Siprofloksasin	Generik	8	34,78
Seftriakson	Generik	8	34,78
Sefuroksim	Paten	7	30,44
Total		23	100

Pada tabel penggunaan terapi antibiotik pasien ISK tersebut, dapat diketahui bahwa penggunaan terapi antibiotik empiris yang paling sering digunakan untuk terapi ISK di RSUD Bangil adalah siprofloksasin dan seftriakson dengan persentase yang sama, yaitu sebesar 34,78%.

5.3 Dosis Antibiotik Empiris yang Digunakan

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data mengenai dosis penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim yang digunakan seperti pada tabel berikut:

Tabel 5.3 Dosis Antibiotik Empiris yang Digunakan

Terapi Antibiotik	Dosis Antibiotik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Siprofloksasin	2x500 mg (tab)	6	26,09
	2x400 mg (drip)	2	8,70
Seftriakson	2x1 g (i.v)	8	34,79
Sefuroksim	2x750 mg (i.v)	3	13,04
	3x750 mg (i.v)	4	17,38
Total		23	100

Pada tabel dosis terapi antibiotik yang digunakan tersebut, dapat diketahui dosis penggunaan antibiotik siprofloksasin yang paling sering digunakan adalah dosis 2x500 mg tablet sebanyak 6 orang pasien. Dosis antibiotik seftriakson umumnya menggunakan dosis 2x1 g injeksi intravena. Sedangkan dosis antibiotik sefuroksim yang sering digunakan adalah 3x750 mg injeksi intravena sebanyak 4 orang pasien.

5.4 Lama Rawat Inap Pasien ISK

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data lama rawat inap masing-masing pasien ISK seperti pada tabel berikut:

Tabel 5.4 Lama Rawat Inap Pasien ISK

Terapi Antibiotik	Lama Rawat Inap (hari)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Siprofloksasin	1	1	4,35
	3	3	13,05
	4	1	4,35
	6	2	8,69
	8	1	4,35
Rata-rata	4,4		
Seftriakson	1	2	8,69
	4	4	17,39
	5	1	4,35
	7	1	4,35
Rata-rata	4,25		
Sefuroksim	1	1	4,35
	2	2	8,69
	3	2	8,69
	5	1	4,35
	6	1	4,35
Rata-rata	3,4		
Total		23	100

Pada tabel lama rawat inap pasien tersebut, dapat diketahui rata-rata lama rawat inap pasien yang paling cepat yaitu selama 3,4 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim dan yang paling lama selama 4,4 hari pada pasien yang mendapatkan antibiotik siprofloksasin.

5.5 Lama Hilangnya Demam Pasien ISK

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data suhu tubuh pasien yang mengalami demam yaitu sebanyak 7 pasien dari 23 pasien. Dari data tersebut, dapat diketahui lama hilangnya demam pada pasien ISK seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.5 Lama Hilangnya Demam Pasien ISK

Terapi Antibiotik	Lama Hilangnya Demam (hari)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Siprofloksasin	2	2	28,58
	3	1	14,28
Rata-rata	2,5		
Seftriakson	3	2	28,58
Rata-rata	3		
Sefuroksim	2	1	14,28
	3	1	14,28
Rata-rata	2,5		
Total		7	100

Pada tabel lama hilangnya demam tersebut, dapat diketahui bahwa rata-rata paling lama hilangnya demam yaitu selama 3 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson. Sedangkan pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin dan sefuroksim rata-rata lama hilangnya rawat inap sama selama 2,5 hari.

5.6 Lama Hilangnya Nyeri Suprapubis Pasien ISK

Berdasarkan hasil data rekam medis pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data terkait keluhan pasien yaitu nyeri suprapubis. Lama hilangnya nyeri suprapubis pada pasien ISK seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.6 Lama Hilangnya Nyeri Suprapubis Pasien ISK

Terapi Antibiotik	Lama Hilangnya Nyeri Suprapubis (hari)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Siprofloksasin	1	1	4,35
	3	4	17,40
	4	3	13,04
Rata-rata	2,7		
Seftriakson	1	2	8,69
	3	3	13,04
	4	2	8,69
	5	1	4,35
Rata-rata	3,25		
Sefuroksim	1	1	4,35
	2	2	8,69
	3	3	13,04
	4	1	4,35
Rata-rata	2,5		
Total		23	100

Pada tabel lama hilangnya nyeri suprapubis tersebut, dapat diketahui bahwa rata-rata lama hilangnya nyeri suprapubis paling lama selama 3,25 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson dan rata-rata paling cepat hilangnya nyeri suprapubis selama 2,5 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim.

5.7 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antibiotik Empiris

Berdasarkan hasil data penelitian yang telah disebutkan sebelumnya, dapat diketahui perbedaan efektivitas antara lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis pada pasien ISK yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim di RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan. Efektivitas antibiotik empiris pada pasien ISK ditentukan berdasarkan lama rawat inap pasien dan gejala yang dialami (demam dan nyeri suprapubis) berkurang atau menghilang. Efektivitas antibiotik dibagi menjadi 2 kategori yaitu kategori antibiotik yang efektif dan antibiotik yang tidak efektif.

Pemberian terapi antibiotik empiris pada pasien Infeksi Saluran Kemih (ISK) *uncomplicated* dikatakan efektif apabila gejala berkurang atau membaik setelah pemberian antibiotik empiris selama ≤ 3 hari dan lama rawat inap ≤ 4 hari (Tice, 1999; Shulfi, 2017). Sehingga dapat dilakukan pengelompokan antara antibiotik yang efektif dan tidak efektif seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.7 Perbandingan Efektivitas Penggunaan Antibiotik Empiris

Terapi Antibiotik	Kategori Efektivitas	Efektivitas (hari)		
		Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis
Siprofloksasin	Efektif: 1. Lama rawat inap ≤ 4 hari 2. Lama hilangnya demam dan nyeri suprapubis ≤ 3 hari	2,8	2,3	2,6
Seftriakson	Efektif: 1. Lama rawat inap ≤ 4 hari 2. Lama hilangnya demam dan nyeri suprapubis ≤ 3 hari	3	3	2,2
Sefuroksim	Efektif: 1. Lama rawat inap ≤ 4 hari 2. Lama hilangnya demam dan nyeri suprapubis ≤ 3 hari	2,2	2,5	2,3

Pada tabel perbandingan efektivitas penggunaan antibiotik tersebut, dapat diketahui bahwa rata-rata efektivitas lama rawat inap pasien paling lama selama 3 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson dan yang paling cepat selama 2,2 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim. Pada rata-rata lama hilangnya demam paling lama selama

3 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson dan yang paling cepat selama 2,3 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin. Sedangkan rata-rata efektivitas lama hilangnya nyeri suprapubis paling lama yaitu selama 2,6 hari pada pasien yang mendapatkan antibiotik siprofloksasin dan yang paling cepat yaitu selama 2,2 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson.

5.8 Data Biaya Pengobatan Langsung

Berdasarkan data biaya pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017, diperoleh data biaya pengobatan langsung yang meliputi biaya rawat inap, biaya laboratorium, biaya tindakan tenaga medis, dan biaya antibiotik. Besarnya biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien ISK seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.8 Data Biaya Pengobatan Langsung

Jenis Antibiotik	No. RM	Biaya rawat inap, tindakan medis dan biaya lab	Biaya Obat	Biaya Obat Antibiotik	Total Biaya
Seftriakson					
	318xxx	Rp 655.100	Rp 289.141	Rp 13.002	Rp 944.241
	346xxx	Rp 1.613.020	Rp 235.705	Rp 49.380	Rp 1.848.725
	329xxx	Rp 1.765.500	Rp 392.651	Rp 64.593	Rp 2.158.151
	256xxx	Rp 271.100	Rp 180.028	Rp 50.340	Rp 451.128
	336xxx	Rp 3.680.500	Rp 606.332	Rp 108.130	Rp 4.286.832
	279xxx	Rp 1.481.300	Rp 257.956	Rp 65.010	Rp 1.739.256
	349xxx	Rp 2.771.700	Rp 210.799	Rp 59.256	Rp 2.982.499
	257xxx	Rp 1.841.700	Rp 454.302	Rp 50.340	Rp 2.296.002
	320xxx	Rp 3.491.100	Rp 607.537	Rp 97.067	Rp 4.098.637
	Rata-rata	Rp 1.952.336	Rp 359.383	Rp 61.902	Rp 2.311.719
Siprofloksasin					
	328xxx	Rp 2.703.850	Rp 829.236	Rp 87.868	Rp 3.533.086
	238xxx	Rp 983.650	Rp 140.231	Rp 2.606	Rp 1.123.881
	140xxx	Rp 749.100	Rp 169.660	Rp 2.606	Rp 918.760
	320xxx	Rp 1.923.400	Rp 268.769	Rp 47.189	Rp 2.192.169
	322xxx	Rp 1.378.300	Rp 285.074	Rp 4.500	Rp 1.663.374
	321xxx	Rp 3.388.700	Rp 633.365	Rp 56.720	Rp 4.022.065
	318xxx	Rp 1.908.000	Rp 398.407	Rp 67.166	Rp 2.306.407
	Rat-rata	Rp 1.862.143	Rp 389.249	Rp 38.379	Rp 2.251.392
Sefuroksim					
	325xxx	Rp 2.549.050	Rp 1.747.870	Rp 445.705	Rp 4.296.920
	333xxx	Rp 1.658.400	Rp 641.751	Rp 64.363	Rp 2.300.151
	056xxx	Rp 1.086.700	Rp 514.528	Rp 381.178	Rp 1.601.228
	155xxx	Rp 2.265.400	Rp 1.033.030	Rp 377.844	Rp 3.298.430
	334xxx	Rp 2.700.450	Rp 1.389.145	Rp 510.904	Rp 4.089.595
	341xxx	Rp 1.408.600	Rp 795.588	Rp 208.075	Rp 2.204.188
	336xxx	Rp 1.367.300	Rp 508.393	Rp 253.616	Rp 1.875.693
	Rata-rata	Rp 1.862.271	Rp 947.186	Rp 320.241	Rp 2.809.458

Pada tabel data biaya pengobatan langsung tersebut, diperoleh rata-rata total biaya untuk pengobatan ISK yang paling besar adalah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim dengan rata-rata biayanya sebesar Rp2.809.458 dan yang paling kecil total biaya pengobatannya sebesar Rp2.251.392 pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin.

5.9 Analisis *Cost-Effectiveness* (CEA)

Setelah mendapatkan data mengenai efektivitas antibiotik yang digunakan dan total biaya yang diperlukan, maka selanjutnya dilakukan perhitungan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya penggunaan antibiotik}}{\text{efektivitas antibiotik}}$$

Dengan menggunakan rumus rasio analisis efektivitas biaya tersebut, dapat diketahui terapi antibiotik yang memiliki biaya paling rendah per *outcome* yang didapatkan (total biaya medis langsung perhari) diantara pasien ISK yang diberikan terapi antibiotik siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim. Hasil perhitungan ACER dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.9 Perhitungan ACER Antibiotik Empiris Pasien ISK

Terapi Antibiotik	Biaya Total Medis Langsung	Efektivitas (hari)			Biaya Total/hari		
		Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis
Siprofloksasin	Rp 2.251.392	2,8	2,3	2,6	Rp 804.069	Rp 978.866	Rp 865.920
Seftriakson	Rp 2.311.719	3	3	2,2	Rp 770.573	Rp 770.573	Rp 1.050.781
Sefuroksim	Rp 2.809.458	2,2	2,5	2,3	Rp 1.277.026	Rp 1.123.783	Rp 1.221.503

Berdasarkan pada tabel hasil perhitungan ACER, *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam yang lebih hemat biaya adalah pada antibiotik seftriakson masing-masing bernilai sama sebesar Rp 770.573 dan yang paling besar adalah pada antibiotik sefuroksim masing-masing senilai Rp 1.277.026 dan Rp 1.123.783. Sedangkan dilihat pada *outcome* lama hilangnya nyeri suprapubis yang lebih hemat biaya adalah antibiotik siprofloksasin sebesar Rp 865.920 dan yang paling besar Rp 1.221.503 pada antibiotik sefuroksim.

Dari hasil perhitungan ACER pada ketiga antibiotik tersebut, maka selanjutnya dilakukan perhitungan ICER untuk mendapatkan gambaran biaya tambahan yang diperlukan agar mendapatkan pengurangan lama rawat inap selama 1 hari, dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Harga obat A} - \text{harga obat B}}{\text{Efektivitas obat A} - \text{efektifitas obat B}}$$

Perhitungan ICER digunakan untuk mendeterminasi biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi dibandingkan dengan terapi yang lebih baik, sehingga didapatkanlah terapi mana yang paling efektif berdasarkan biaya, efektivitas dan waktu. Hasil perhitungan ICER dapat dilihat pada tabel berikut:

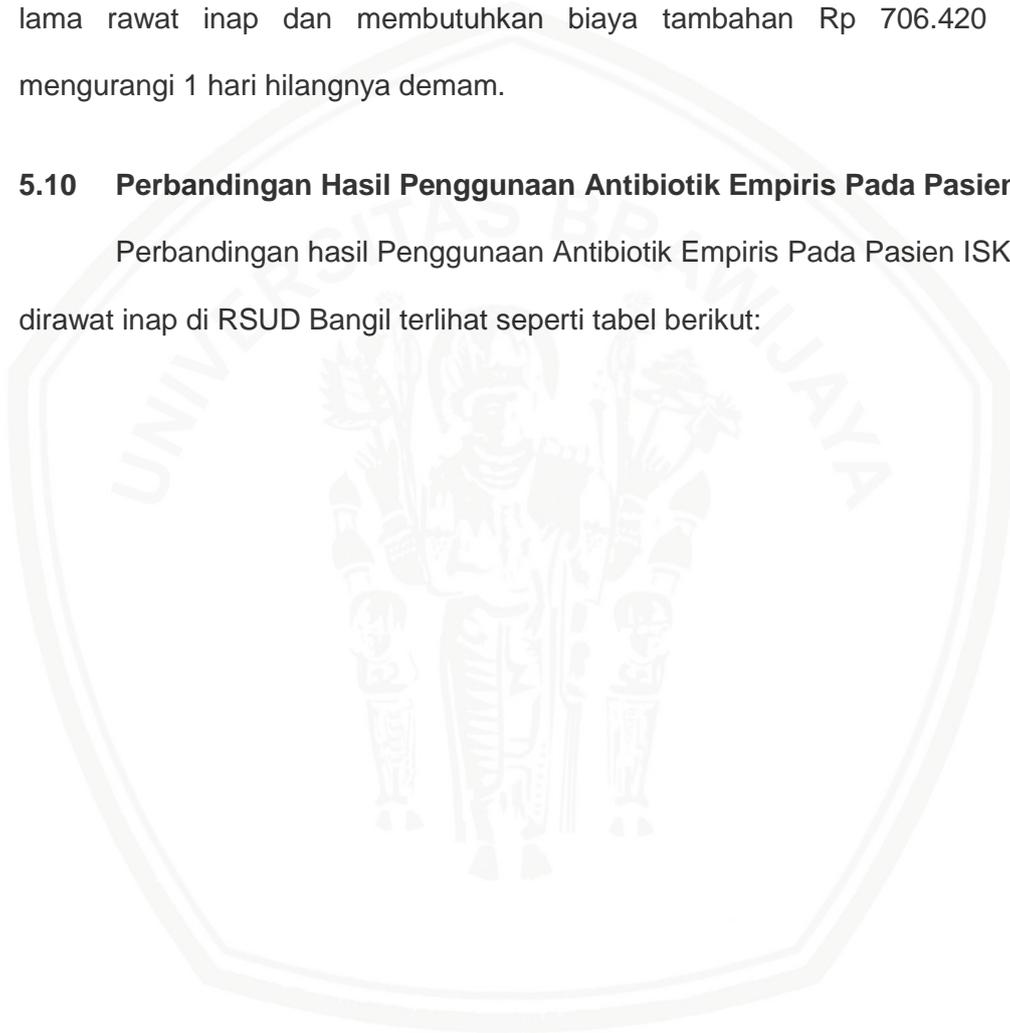
Tabel 5.10 Perhitungan ICER Antibiotik Empiris Pasien ISK

Antibiotik	Selisih Biaya Total Per Hari			Selisih Efektivitas Antibiotik			ICER		
	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis
Sefuroksim dan Seftriakson	Rp 506.453	Rp 353.210	Rp 170.722	0,8	0,5	0,1	Rp 633.066	Rp 706.420	Rp 1.707.220
Sefuroksim dan Siprofloksasin	Rp 472.957	Rp 144.917	Rp 355.583	0,6	0,2	0,3	Rp 788.262	Rp 724.585	Rp 1.185.277
Seftriakson dan Siprofloksasin	Rp 33.496	Rp 208.293	Rp 184.861	0,2	0,7	0,4	Rp 167.480	Rp 297.561	Rp 462.153

Berdasarkan hasil perhitungan ICER tersebut, menunjukkan hasil bahwa penggunaan antibiotik seftriakson dapat menurunkan biaya Rp 1.707.220 dalam menghilangkan 1 hari gejala nyeri suprapubis. Namun, penggunaan antibiotik seftriakson membutuhkan biaya tambahan Rp 633.066 untuk mengurangi 1 hari lama rawat inap dan membutuhkan biaya tambahan Rp 706.420 untuk mengurangi 1 hari hilangnya demam.

5.10 Perbandingan Hasil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien ISK

Perbandingan hasil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil terlihat seperti tabel berikut:



Tabel 5.11 Perbandingan Hasil Penggunaan Antibiotik Pada Pasien ISK

Terapi Antibiotik	Biaya Total Medis Langsung	Efektivitas (hari)			ACER (Biaya Total/hari)			ICER		
		Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis	Lama rawat inap	Lama hilangnya demam	Lama hilangnya nyeri suprapubis
Siprofloksasin	Rp 2.251.392	2,8	2,3	2,6	Rp 804.069	Rp 978.866	Rp 865.920	-	-	-
Seftriakson	Rp 2.311.719	3	3	2,2	Rp 770.573	Rp 770.573	Rp 1.050.781	Rp 633.066	Rp 706.420	Rp 1.707.220
Sefuroksim	Rp 2.809.458	2,2	2,5	2,3	Rp 1.277.026	Rp 1.123.783	Rp 1.221.503	-	-	-

Pada tabel perbandingan hasil penggunaan antibiotik empiris pasien ISK berdasarkan analisis ACER dan ICER dapat diketahui bahwa diantara ketiga antibiotik tersebut yang paling *cost effective* adalah antibiotik seftriakson karena dari perhitungan ACER antibiotik seftriakson lebih hemat biaya pada *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam. Selain itu, dari hasil ICER diketahui penggunaan antibiotik seftriakson dapat menurunkan biaya Rp 1.707.220 dalam menghilangkan 1 hari gejala nyeri suprapubis. Namun, penggunaan antibiotik seftriakson membutuhkan biaya tambahan Rp 633.066 untuk mengurangi 1 hari lama rawat inap dan membutuhkan biaya tambahan Rp 706.420 untuk mengurangi 1 hari hilangnya demam.

5.11 Uji Normalitas Antibiotik Empiris Pada Pasien ISK

Uji normalitas adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui apakah data pada penelitian ini berasal dari populasi normal atau tidak. Pada penelitian ini dilakukan uji normalitas terhadap biaya dan masing-masing efektivitas antibiotik (lama rawat inap, demam nyeri suprapubis) menggunakan uji shapiro-wilk dikarenakan jumlah sampel data kurang dari 50 sampel. Uji Shapiro-Wilk dianggap lebih akurat ketika jumlah subjek yang kita miliki kurang dari 50. Jika hasil nilai $p > 0,05$ maka data dianggap berdistribusi normal (Santoso, 2007). Hasil uji tersebut dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.12 Hasil Uji Normalitas Terhadap Biaya Antibiotik Empiris

Uji Normalitas	Nilai P (Shapiro-Wilk)	Keterangan
Biaya	0,174	$p > 0,05$ (Normal)

Dari tabel tersebut, dapat diketahui bahwa data total biaya penggunaan antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim berdistribusi normal dilihat dari nilai $p = 0,174$ ($p > 0,05$).

Tabel 5.13 Hasil Uji Normalitas Terhadap Efektivitas Antibiotik Empiris

Uji Normalitas	Nilai p (Shapiro-Wilk)	Keterangan
Lama rawat inap	0,229	$p > 0,05$ (Normal)
Lama hilangnya demam	0,920	$p > 0,05$ (Normal)
Lama hilangnya nyeri suprapubis	0,512	$p > 0,05$ (Normal)

Dari tabel tersebut, dapat diketahui hasil uji normalitas antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim terhadap efektivitas (lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis) menunjukkan bahwa data efektivitas berdistribusi normal ($p > 0,05$).

5.12 Uji Homogenitas Antibiotik Empiris Pada Pasien ISK

Uji homogenitas adalah uji pada setiap objek data dalam satu kelompok apakah menampilkan kemiripan nilai tertentu atau tidak. Selain uji normalitas, syarat dilakukannya uji one way anova adalah populasi sampel harus memiliki standar deviasi yang sama (variansi yang sama). Uji homogenitas dilakukan terhadap biaya dan masing-masing efektivitas antibiotik (lama rawat inap, demam nyeri suprapubis) sehingga data penelitian ini harus dilakukan uji homogenitas seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.14 Hasil Uji Homogenitas Terhadap Biaya Antibiotik Empiris

Uji Homogenitas	Nilai p	Keterangan
Biaya	0,790	Nilai $p > 0,05$ (Homogen)

Berdasarkan tabel tersebut, Uji homogenitas terhadap biaya antara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim hasilnya homogen dengan nilai $p = 0,790$ ($p > 0,05$).

Tabel 5.15 Hasil Uji Homogenitas Terhadap Efektivitas Antibiotik Empiris

Uji Homogenitas	Nilai p	Keterangan
Lama rawat inap	0,687	Nilai $p > 0,05$ (Homogen)
Lama hilangnya demam	0,082	Nilai $p > 0,05$ (Homogen)
Lama hilangnya nyeri suprapubis	0,278	Nilai $p > 0,05$ (Homogen)

Berdasarkan tabel tersebut, dapat diketahui hasil uji homogenitas antibiotik empiris siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim terhadap efektivitas (lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis) menunjukkan bahwa data efektivitas bersifat homogen ($p > 0,05$).

5.13 Uji Komparasi Antibiotik Empiris Pada Pasien ISK

Uji komparasi biaya antibiotik empiris antara siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim menggunakan uji statistik parametrik *one way anova*. Prosedur ini digunakan untuk menguji rata-rata lebih dari dua kelompok melalui satu atau lebih variabel dependen apakah berbeda secara signifikan atau tidak. Pada data ini menggunakan uji *one way anova* dikarenakan kelompok yang diteliti sebanyak 3 kelompok yang tidak berpasangan. Sebelum dilakukan uji *one way anova* sampel yang diteliti merupakan sampel yang ditarik secara acak, semua datanya sudah berdistribusi normal dan homogen. Dari hasil uji normalitas sebelumnya dapat diketahui bahwa data sudah berdistribusi normal dan homogen. Sehingga dapat dilakukan uji *one way anova*. Hasil uji *one way anova* terhadap biaya dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.16 Hasil Uji Komparasi Terhadap Biaya Antibiotik Empiris

Uji Komparasi	Nilai p	Keterangan
Biaya	0,810	Nilai $p > 0,05$ (Tidak ada perbedaan signifikan)

Berdasarkan dari hasil tabel tersebut, uji komparasi terhadap biaya antara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim tidak ada perbedaan signifikan antara rata-rata biaya pengobatan antibiotik karena nilai $p = 0,810$ ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini, juga dilakukan uji komparasi efektivitas antibiotik empiris pasien ISK untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis antara antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim. Hasil uji komparasi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.17 Hasil Uji Komparasi Terhadap Efektivitas Antibiotik Empiris

Uji Komparasi	Nilai p	Keterangan
Lama rawat inap	0,580	$P > 0,05$ (Tidak ada perbedaan signifikan)
Lama hilangnya demam	0,656	$P > 0,05$ (Tidak ada perbedaan signifikan)
Lama hilangnya nyeri suprapubis	0,197	$P > 0,05$ (Tidak ada perbedaan signifikan)

Berdasarkan dari hasil tabel tersebut, uji komparasi terhadap efektivitas antibiotik empiris (lama rawat inap, lama hilangnya demam, dan lama hilangnya nyeri suprapubis) pada pasien ISK yang menggunakan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim tidak ada perbedaan signifikan.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan dan menganalisis penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim sebagai antibiotik empiris untuk terapi Infeksi Saluran Kemih (ISK) di RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan secara farmakoekonomi dengan menggunakan metode analisis *cost effectiveness* (CEA). Metode penarikan sampel dilakukan secara retrospektif menggunakan teknik *total sampling* dimana jumlah sampel yang akan diteliti sama dengan populasi. Pengambilan sampel pada penelitian ini berasal dari data sekunder yaitu data rekam medis dan data biaya keuangan pasien ISK yang menjalani rawat inap. Diperoleh total pasien sebanyak 23 pasien dengan status pembayaran asuransi kesehatan (JKN).

Dapat diketahui pada tabel 5.1 mengenai jumlah pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil pada periode Januari-Desember 2017 yang lebih banyak adalah pasien laki-laki sebanyak 14 orang dengan persentase 60,87%. Penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan salah satu penyakit yang sering terjadi pada semua usia. Pada umumnya perempuan memiliki resiko penyakit ISK lebih besar dibandingkan pada laki-laki. Hal ini disebabkan karena uretra pada perempuan lebih pendek daripada uretra pada laki-laki sehingga bakteri akan lebih mudah mencapai kandung kemih (Krisni, 2004). Dalam *National Kidney and Urology Disease Information Clearinghouse* (2015) menjelaskan bahwa kejadian ISK pada perempuan lebih sering terjadi dibandingkan pada laki-laki. Namun pada masa neonatus, ISK akan lebih banyak terjadi pada laki-laki yang belum

menjalani sirkumsisi. Seiring dengan bertambahnya usia, maka kejadian ISK lebih banyak terjadi pada perempuan (Ayu, 2006). Akan tetapi, pada penelitian ini tidak sesuai dengan teori yang ada karena jumlah pasien yang didapat lebih banyak pasien berjenis kelamin laki-laki. Hal ini dimungkinkan karena data rekam medis yang tersedia tidak sesuai dengan kriteria inklusi serta eksklusi dalam penelitian ini dan ada beberapa data rekam medis pasien yang kurang lengkap. Sehingga data pasien yang lengkap dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hanya 23 orang dengan rincian laki-laki sebanyak 14 pasien dan perempuan sebanyak 9 pasien selama periode Januari-Desember 2017.

Diagnosis ISK ditegakkan berdasarkan gejala yang dialami oleh pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium. Apabila hasil dari pemeriksaan laboratorium belum didapatkan, maka terapi antibiotik secara empiris dibutuhkan pada pasien ISK sebagai pengobatan sedini mungkin dan mencegah terjadinya komplikasi penyakit. Pemilihan antibiotik tersebut didasarkan pada perkiraan etiologi yang paling memungkinkan (dugaan terbaik) secara empiris. Penggunaan antibiotik empiris untuk pasien ISK dapat terlihat pada tabel 5.2 dimana dapat diketahui bahwa antibiotik empiris yang biasa digunakan di RSUD Bangil untuk pasien ISK yang dirawat inap adalah antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim. Dari 23 pasien ISK yang mendapatkan terapi antibiotik paling banyak adalah penggunaan antibiotik siprofloksasin dan seftriakson dengan persentase yang sama sebesar 34,78%. Hasil penelitian tersebut sesuai pada *Guidelines on Urological Infections* terkait manajemen terapi antibiotik empiris lini pertama pada kondisi pielonefritis atau sistitis *uncomplicated* ISK yaitu dengan menggunakan antibiotik golongan fluorokuinolon. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Mantu,dkk. (2015) menunjukkan hasil bahwa antibiotik yang paling banyak

digunakan untuk pengobatan Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah siprofloksasin sebesar 55,3%, seftriakson sebesar 40,4% dan cefixime sebesar 4,3% di instalasi rawat inap RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada periode 2013-2014. Terdapat penelitian lain juga terkait dengan distribusi penggunaan golongan antibiotik untuk terapi pasien ISK di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin periode Januari 2016-Juli 2017 menunjukkan hasil bahwa penggunaan golongan antibiotik terbanyak yaitu golongan kuinolon (67.40%), golongan sefalosporin (22.82%), golongan sulfonamid & trimetoprim sebanyak (4.90%), golongan tetrasiklin (2.17%), golongan makrolid dan penisilin (1.08%), serta yang terendah adalah golongan aminoglikosida (0.55%) (Shulfi, 2017).

Salah satu antibiotik spektrum luas yang sering digunakan di Rumah Sakit untuk terapi ISK diantaranya adalah golongan kuinolon dan sefalosporin. Kuinolon merupakan antibiotik spektrum luas yang mekanismenya menghambat sintesis asam nukleat. Obat ini bekerja menghambat DNA tirase (topoisomerase II) yang merupakan enzim yang bertanggung jawab pada terbuka dan tertutupnya lilitan DNA bakteri (Katzung, 1998). Kuinolon bersifat bakterisida, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif. Siprofloksasin merupakan salah satu golongan fluorokuinolon yang paling banyak digunakan karena faktor harga yang murah dan kenyamanan pemakaian dimana cukup diminum sekali atau dua kali dalam sehari (Sastroasmoro, 2005).

Antibiotik golongan sefalosporin untuk terapi ISK juga bersifat bakterisida yang kuat terutama sefalosporin generasi yang ketiga (sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, seftriakson, sefiksim dan moksalaktam). Cara kerja antibiotik golongan sefalosporin adalah dengan menghambat sintesis dinding sel

bakteri (Katzung, 1998). Efektifitas golongan sefalosporin (seftriakson dan sefotaksim) terhadap bakteri gram negatif sebesar 82%-95% dan terhadap bakteri gram positif sebesar 67%-90%. Sedangkan efektifitas golongan kuinolon (siprofloksasin dan ofloksasin) terhadap bakteri gram negatif sebesar 70%-86% dan terhadap bakteri gram positif sebesar 55%-87%. Berdasarkan efektifitas tersebut, secara keseluruhan golongan sefalosporin (seftriakson dan sefotaksim) memiliki sensitifitas lebih tinggi terhadap bakteri gram positif dan negatif apabila dibandingkan dengan golongan kuinolon (siprofloksasin dan ofloksasin) (Maharia, 2009).

Pemberian dosis antibiotik empiris ISK yang digunakan terlihat pada tabel 5.3 menunjukkan hasil bahwa dosis antibiotik siprofloksasin yang paling sering digunakan adalah 500 mg tablet 2 kali sehari, dosis antibiotik seftriakson 1 gram injeksi intravena 2 kali sehari, dan dosis antibiotik sefuroksim 750 mg injeksi intravena 3 kali dalam sehari. Golongan sefalosporin generasi ketiga yang salah satunya adalah seftriakson memiliki efek kerja dapat mencapai sistem saraf pusat, sehingga seftriakson bisa diberikan secara intravena ataupun intramuskuler. Dalam 1 gram seftriakson intravena terdapat sekitar 60-140 µg/mL seftriakson dalam serum. Seftriakson memiliki waktu paruh selama 7-8 jam. Seftriakson memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan dengan sefalosprin yang lain. Antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga dapat melakukan penetrasi ke dalam jaringan, cairan tubuh, cairan serebrosinal serta dapat menghambat bakteri patogen gram negatif dan positif. Ekskresi seftriakson melalui saluran empedu, sehingga pada orang dengan penyakit gagal ginjal tidak perlukan penyesuaian dosis (Katzung, 1998).

Pada antibiotik siprofloksasin dosis maksimal yang bisa digunakan adalah 400-600 mg/hari dan kadar puncak dalam serum sebesar 1-3 µg/mL serta waktu paruh siprofloksasin dalam serum yaitu 3-4,5 jam. Mekanisme siprofloksasin yaitu menghambat replikasi DNA bakteri sehingga menyebabkan bakteri dengan cepat dapat dieliminasi. Penggunaan dosis sefuroksim untuk Infeksi saluran kemih (ISK) yaitu 125 mg dua kali sehari. Sedangkan untuk penggunaan dosis pada kondisi pielonefritis adalah 250 mg dua kali sehari. Pemberian secara injeksi intramuskuler, bolus intravena atau infus yaitu 750 mg tiap 6-8 jam. Pemberian lebih dari 750 mg hanya boleh secara intravena (setiabudi, 1995). Sehingga berdasarkan teori pemberian dosis antibiotik siprofloksasin, seftriakson, sefuroksim sudah sesuai dengan teori pemberian dosis lazim.

Dari pengambilan data rekam medis pasien didapatkan data rata-rata lama rawat inap pasien ISK (hari) seperti terlihat pada tabel 5.4. Dari tabel tersebut, dapat diketahui rata-rata lama rawat inap pasien yang paling cepat selama 3,4 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim. Dan yang paling lama selama 4,4 hari pada pasien yang mendapatkan antibiotik siprofloksasin. Sedangkan pada antibiotik seftriakson rata-rata lama rawat inapnya selama 4,25 hari. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Triono dan Purwoko (2012) terkait efektifitas antibiotik golongan sefalosporin dan kuinolon terhadap Infeksi Saluran Kemih (ISK) menunjukkan bahwa jenis obat golongan kuinolon memiliki waktu sembuh lebih cepat dibandingkan golongan sefalosporin yaitu 3.95 hari, sedangkan golongan sefalosporin memiliki waktu sembuh 4.57 hari. Namun pada penelitian ini, lama rawat inap paling cepat terjadi pada pasien yang diberikan antibiotik sefuroksim (golongan sefalosporin). Hal ini terjadi dimungkinkan karena pada pengambilan data penelitian terdapat sebanyak

37,5% pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin juga mengalami penyakit penyerta seperti gastritis, kolik abdomen, hipertensi, BSK, dislipidemia, dll., sehingga menyebabkan lama rawat inapnya menjadi lebih lama. Selain itu, bisa jadi karena faktor lokasi tempat perawatan yang berbeda karena pada penelitian yang dilakukan oleh Triono dan Purwoko (2012) di Rumah Sakit dr. Soesilo Kabupaten Tegal dan Rumah Sakit Islam PKU Muhammadiyah Adiwerna Tegal pada 2011. Sedangkan penelitian ini dilakukan di RSUD Bangil Kabupaten Pasuruan dimana keputusan pasien pulang dimungkinkan tergantung pada kebijakan Rumah Sakit tersebut.

Pada tabel 5.5 terkait dengan rata-rata lama hilangnya demam pasien ISK yang paling lama yaitu selama 3 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson. Sedangkan pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin dan sefuroksim rata-rata lama hilangnya demam sama yaitu selama 2,5 hari. Salah satu gejala lain dari ISK adalah nyeri perut bagian bawah (suprapubis). Pada tabel 5.6 dijelaskan lama hilangnya nyeri suprapubis pasien ISK paling lama yaitu selama 3,25 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik seftriakson. Dan rata-rata paling cepat hilangnya nyeri suprapubis selama 2,5 hari pada pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefuroksim. Gejala ISK bagian bawah (sistitis) umumnya akan mengalami demam, disuria (nyeri saat berkemih), polakisuria (BAK sedikit-sedikit), nokturia (sering BAK di malam hari), nyeri pada perut bagian bawah (suprapubik), atau urin berdarah (hematuria) dan rasa tidak enak (*malaise*). Sedangkan tanda dan gejala pada ISK bagian atas (pielonefritis) biasanya didahului dengan gejala ISK bagian bawah disertai dengan demam tinggi dan menggigil ($39,5-40,5^{\circ}\text{C}$), mual dan muntah, nyeri pinggang, bahkan bisa terjadi hipotensi (syok) (Balentine,

2009). Namun pada penelitian ini hanya tercatat dari rekam medis masing-masing pasien yang lengkap yaitu monitoring suhu tubuh pasien dan monitoring nyeri perut bagian bawah (suprapubis). Sehingga efektivitas antibiotik empiris untuk ISK hanya dapat dilihat dari lama hilangnya demam dan lama hilangnya nyeri perut bagian bawah (suprapubis).

Pada tabel 5.7 terkait dengan perbandingan efektivitas penggunaan antibiotik empiris untuk ISK diketahui bahwa efektivitas paling tinggi untuk indikator lama rawat inap dan lama hilangnya demam adalah antibiotik sefuroksim paten. Sedangkan pada efektivitas lama hilangnya demam paling cepat adalah antibiotik seftriakson generik. Hal ini bisa dikarenakan faktor dari kebijakan RSUD Bangil terkait pemberian antibiotik generik dan paten. Pemberian antibiotik sefuroksim paten di RSUD Bangil digunakan untuk pasien ISK dengan perawatan kelas I atau paviliun. Selain itu, perbedaan formulasi dan sistem penghantaran obat juga akan mempengaruhi disintegrasi dan disolusi obat paten dan generik sehingga akan mempengaruhi efektivitasnya. Pada literatur dijelaskan bahwa tidak ada perbedaan bioekuivalen dan bioavailabilitas antara obat paten dan generik. Perbedaan nyata dalam bioavailabilitas antara produk generik dan paten biasanya tidak lebih dari 5-7% (Chawla, 2014). Efektivitas lama hilangnya nyeri suprapubis paling tinggi pada antibiotik seftriakson. Sehingga efektivitas antara antibiotik seftriakson generik dan sefuroksim paten masih efektif untuk pengobatan ISK. Pemberian siprofloksasin oral memiliki efektivitas lebih rendah. Hal ini dikarenakan pada pemberian obat dengan rute secara oral akan mengalami fase adsorpsi sehingga onset kerja obat lebih lama dibandingkan dengan rute intravena yang tidak mengalami peristiwa adsorpsi yang menyebabkan onset kerjanya menjadi lebih cepat.

Pada penelitian ini, terdapat komponen biaya yang dikeluarkan oleh pasien selama menjalani rawat inap di RSUD Bangil dengan diagnosis penyakit ISK. Biaya yang dianalisis tersebut merupakan biaya medis langsung. Biaya medis langsung adalah biaya yang terkait langsung dengan perawatan yang dikeluarkan oleh pasien atau keluarga pasien seperti biaya obat, biaya tindakan tenaga medis, biaya rawat inap, dan biaya laboratorium (Kemenkes RI, 2013). Biaya merupakan salah satu yang menjadi pertimbangan dalam ilmu farmakoekonomi karena adanya keterbatasan sumberdaya terutama dana yang menjadi permasalahan. Biaya dalam ilmu farmakoekonomi tidak selalu melibatkan pertukaran uang tetapi biaya kesehatan yang melingkupi biaya pelayanan kesehatan dan biaya yang diperlukan pasien itu sendiri (Kemenkes RI, 2013). Seperti terlihat pada tabel 5.8 terkait dengan data biaya pengobatan langsung pasien ISK dimana rata-rata total biaya pasien yang mendapatkan terapi antibiotik siprofloksasin generik sebesar Rp 2.251.392, antibiotik sefuroksim paten sebesar Rp 2.809.458, dan antibiotik seftriakson sebesar Rp 2.311.719. Rata-rata total biaya tersebut merupakan biaya pasien ISK yang dirawat inap di RSUD Bangil dengan status pembayaran asuransi kesehatan (JKN) semua kelas perawatan. Rata-rata biaya paling tinggi pada sefuroksim dikarenakan antibiotik yang digunakan merupakan antibiotik paten sehingga biaya yang dikeluarkan juga semakin tinggi.

Analisis efektivitas biaya digunakan untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda (Rascati *et al.*, 2009). Analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien dengan biaya yang termurah. Biaya intervensi kesehatan dalam nilai mata uang dan hasil dari intervensinya diukur

dalam unit alami atau indikator kesehatan baik klinis maupun non klinis. Analisis efektivitas biaya dapat digunakan untuk membandingkan intervensi kesehatan yang memiliki tujuan yang sama. Pada penggunaan metode analisis efektivitas biaya diperlukan perhitungan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) dan *Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER). Analisis efektivitas biaya ini akan bermanfaat untuk menyeimbangkan biaya dan *outcome* dengan menentukan alternatif yang terbaik per biaya yang dikeluarkan. (Kemenkes RI, 2013).

Berdasarkan pada tabel 5.9 terkait dengan hasil perhitungan ACER, *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam yang lebih hemat biaya adalah pada antibiotik seftriakson masing-masing bernilai sama sebesar Rp 770.573 dan yang paling besar adalah pada antibiotik sefuroksim masing-masing senilai Rp 1.277.026 dan Rp 1.123.783. Sedangkan dilihat pada *outcome* lama hilangnya nyeri suprapubis yang lebih hemat biaya adalah antibiotik siprofloksasin sebesar Rp 865.920 dan yang paling besar Rp 1.221.503 pada antibiotik sefuroksim.

Dari ketiga antibiotik tersebut, harus dicari yang paling efektif dengan menggunakan rumus ICER untuk mendapatkan gambaran biaya tambahan yang diperlukan agar mendapatkan pengurangan lama rawat inap selama 1 hari. Perhitungan ICER digunakan untuk mendeterminasi biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi dibandingkan dengan terapi yang lebih baik, sehingga didapatkanlah terapi mana yang paling efektif berdasarkan biaya, efektivitas dan waktu. Perhitungan ICER seperti terlihat pada tabel 5.10. Berdasarkan hasil perhitungan ICER tersebut, menunjukkan hasil bahwa penggunaan antibiotik seftriakson dapat menurunkan biaya Rp 1.707.220 dalam menghilangkan 1 hari gejala nyeri suprapubis. Namun, penggunaan antibiotik

seftriakson membutuhkan biaya tambahan Rp 633.066 untuk mengurangi 1 hari lama rawat inap dan membutuhkan biaya tambahan Rp 706.420 untuk mengurangi 1 hari hilangnya demam.

Selanjutnya dilakukan uji normalitas terhadap biaya dan efektivitas pengobatan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim. Uji normalitas adalah uji yang dilakukan untuk mengetahui apakah data penelitian berasal dari populasi normal atau tidak. Data berdistribusi normal merupakan data yang tersebar memusat pada nilai rata-rata dan median. Kriteria untuk menetapkan distribusi normal adalah dengan melihat besarnya nilai signifikansi (0,05), kemudian dibandingkan dengan taraf signifikansi (p) yang diperoleh. Jika signifikansi yang diperoleh lebih besar dari 0,05 maka sampel berasal dari populasi yang berdistribusi normal. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh lebih kecil dari 0,05 maka sampel bukan berasal dari populasi yang berdistribusi normal (Santoso, 2007). Pada tabel 5.12 terkait dengan uji normalitas terhadap biaya ketiga antibiotik didapatkan nilai $p = 0,174$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p > 0,05$). Pada tabel 5.13 terkait hasil uji normalitas terhadap efektivitas lama rawat inap ($p = 0,229$), lama hilangnya demam ($p = 0,920$), dan lama hilangnya nyeri suprapubis ($p = 0,512$). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa data efektivitas ketiga antibiotik berdistribusi normal ($p > 0,05$).

Setelah itu, dilakukan pengujian keakuratan dengan melakukan analisis homogenitas. Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui apakah data dalam variable X dan Y bersifat homogen atau tidak (Santoso, 2007). Pada hasil uji homogenitas terhadap biaya dan efektivitas antibiotik siprofloksasin, seftriakson,

dan sefuroksim hasilnya menunjukkan bahwa data bersifat homogen dengan hasil nilai $p > 0,05$.

Dari hasil uji normalitas yang menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan uji homogenitas yang menunjukkan bahwa data bersifat homogen, maka selanjutnya dilakukan uji one way anova. Analisis varian dapat dilakukan untuk menganalisis data yang berasal dari berbagai macam jenis dan desain penelitian. Analisis varian banyak dipergunakan pada penelitian-penelitian yang banyak melibatkan pengujian komparatif yaitu menguji variabel terikat dengan cara membandingkannya pada kelompok-kelompok sampel independen yang diamati. Prinsip uji anova adalah melakukan analisis variabilitas data menjadi dua sumber variasi yaitu variasi didalam kelompok (*within*) dan variasi antar kelompok (*between*). Bila variasi *within* dan *between* sama (nilai perbandingan kedua varian mendekati angka satu), maka berarti tidak ada perbedaan efek dari intervensi yang dilakukan (nilai mean yang dibandingkan tidak ada perbedaan). Sedangkan bila variasi antar kelompok lebih besar dari variasi di dalam kelompok, artinya intervensi tersebut memberikan efek yang berbeda (nilai mean yang dibandingkan menunjukkan adanya perbedaan) (Santoso, 2007). Pada tabel 5.16 yang merupakan hasil dari uji komparasi terhadap biaya menggunakan one way anova dapat dilihat bahwa nilai $p = 0,810$ ($p > 0,05$), sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan antara rata-rata biaya pengobatan ketiga antibiotik yang digunakan yaitu siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim. Pada tabel 5.17 yang merupakan hasil uji komparasi terhadap masing-masing efektivitas yang dilihat (lama rawat inap, lama hilangnya demam, lama hilangnya nyeri suprapubis) menunjukkan hasil bahwa efektivitas yang dilihat dari antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim menunjukkan

hasil tidak ada perbedaan secara signifikan juga karena nilai $p > 0,05$. Pada penelitian lain yang melihat efektifitas antibiotik golongan sefalosporin dan kuinolon terhadap Infeksi Saluran Kemih (ISK) menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara golongan antibiotik sefalosporin dan golongan antibiotik kuinolon ($P > 0,05$) (Triono dan Purwoko, 2012).

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa antara antibiotik seftriakson, siprofloksasin, dan sefuroksim apabila dilakukan komparasi tidak menunjukkan hasil perbedaan yang signifikan dalam segi biaya maupun efektivitasnya. Namun apabila dilihat dari hasil perhitungan ACER diketahui bahwa antibiotik empiris seftriakson lebih *cost effective* untuk *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam dibandingkan dengan antibiotik empiris siprofloksasin dan sefuroksim.

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian

Implikasi penelitian ini adalah hasil penelitian dapat dijadikan untuk pertimbangan pemilihan terapi pengobatan antibiotik empiris antara siprofloksasin, seftriakson, atau sefuroksim oleh penyedia layanan kesehatan yaitu Rumah Sakit dan tenaga kesehatan, khususnya dokter dan apoteker sebagai penentu kebijakan yang bisa digunakan dalam terapi penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK).

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini diantaranya adalah jumlah pasien ISK yang diteliti sedikit, rute pemberian obat tidak dipisahkan antara oral atau injeksi intravena, tidak dibedakan pemberian antibiotik generik dan paten, adanya penyakit penyerta pada pasien selain penyakit ISK, komponen biaya yang diteliti

hanya dari biaya medis langsung yang dikeluarkan oleh pasien, pasien ISK yang diteliti hanya pasien dengan status pembayaran JKN, perspektif yang dilihat hanya dari segi penyedia pelayanan kesehatan saja. Selain itu, penelitian ini dilakukan secara retrospektif sehingga terbatas dalam wawancara langsung kepada pihak yang bertanggungjawab.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai analisis *cost effectiveness* (CEA) dapat disimpulkan bahwa:

- a. Berdasarkan hasil perhitungan ACER, *outcome* lama rawat inap dan lama hilangnya demam yang lebih hemat biaya adalah pada antibiotik seftriakson masing-masing bernilai sama sebesar Rp 770.573 dan yang paling besar adalah pada antibiotik sefuroksim masing-masing senilai Rp 1.277.026 dan Rp 1.123.783. Sedangkan dilihat pada *outcome* lama hilangnya nyeri suprapubis yang lebih hemat biaya adalah antibiotik siprofloksasin sebesar Rp 865.920 dan yang paling besar Rp 1.221.503 pada antibiotik sefuroksim. Sedangkan dari hasil perhitungan ICER, menunjukkan hasil bahwa penggunaan antibiotik seftriakson dapat menurunkan biaya Rp 1.707.220 dalam menghilangkan 1 hari gejala nyeri suprapubis. Namun, penggunaan antibiotik seftriakson membutuhkan biaya tambahan Rp 633.066 untuk mengurangi 1 hari lama rawat inap dan membutuhkan biaya tambahan Rp 706.420 untuk mengurangi 1 hari hilangnya demam.
- b. Berdasarkan perhitungan ACER dan ICER diketahui antibiotik seftriakson lebih *cost effective* dibandingkan siprofloksasin dan sefuroksim. Namun, apabila dilihat dari uji komparasi antara antibiotik seftriakson, siprofloksasin, dan sefuroksim tidak menunjukkan hasil perbedaan yang signifikan pada biaya dan efektivitas terapinya.

7.2 Saran

Berdasarkan dari penelitian yang dilakukan oleh peneliti, maka disarankan bagi peneliti selanjutnya untuk:

1. Meneliti pasien ISK dengan status pembayaran umum dan JKN sehingga bisa dibandingkan analisis *cost effectiveness* penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim untuk terapi ISK antara pasien dengan status pembayaran umum dan JKN.
2. Meneliti studi farmakoekonomi dengan menggunakan metode farmakoekonomi lainnya selain analisis *cost effectiveness* (CEA) terkait dengan penggunaan antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim pada pasien ISK.
3. Mempertimbangkan perspektif ekonomi lainnya selain dari perspektif penyedia layanan kesehatan (seperti dari perspektif pasien atau pembayar biaya kesehatan) sehingga dapat melihat efektivitas dan efisiensi dari antibiotik siprofloksasin, seftriakson, dan sefuroksim dari berbagai sudut pandang lainnya.
4. Meneliti komponen biaya selain biaya medis langsung, seperti biaya medis tidak langsung, biaya non medis, atau *intangible cost* (biaya tak terduga) sebagai komponen biaya yang juga dikeluarkan oleh pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad I.A., Tarmono, Noegroho B.S., Taher A., 2007. *Guidelines Penatalaksana Infeksi Saluran Kemih dan Genitalia Pria*, Ikatan Ahli Urologi Indonesia, Jakarta.
- Andayani, T.M., 2013. *Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi*, Bursa Ilmu, Yogyakarta, hal. 25-29.
- Ayu, Melati. Pola bakteri saluran kemih di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou Manado periode November 2010 – 2012. *Jurnal e-biomedik*, 2015, 3(1): 1-6.
- Balentine, J.R, Stoppler, M.C., 2009. *Urinary Tract Infections*, (Online), (<http://www.emedicinehealth.com/urinary/tract/infections/article.html>), diakses 22 Desember 2018).
- Chair M.G *et al.*, 2015. *Guidelines on Urological Infections*, European Association of urology, Eropa, p. 6-64.
- Chawla *et al.*, 2014. A Global Comparison Between Brand-Name and Generic Drugs. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 7 (3).
- Christyaningsih J., Dewi C., and Retno S., 2014, The Pattern of Resistance of Antibiotics to Escherichia Coli Causes Urinary Tract Infection in East Java, Indonesia. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 5 (5), 1382.
- Coyle, E. A. & Prince, R. A., 2005. *Urinary Tract Infection and Prostatitis*, in 7th Edition, USA, The McGraw Hill Companies, Inc., p. 215-221.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Pusat penelitian pengembangan kesehatan, Jakarta.
- El-Mahmood *et al.*, Antimicrobial Susceptibility Of Some Quinolone Antibiotics Against Some Urinary Tract Pathogens in a Tertiary Hospital, Yola, Adamawa State, Nigeria. *Journal of Clinical Medicine and Research*, 2009, 1 (2): 027-034.
- Hotchandani R., and Aggarwal K.K., Urinary Tract Infections in Women. *Indian Journal of Clinical Practice*, 2012, 23 (4): 187-192.
- Karjono B.J., Neni S dan Ratna D.P. Pola Kuman pada Penderita Infeksi Kemih di RSUP Dr Kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 2009, 17 (2): 199-124.
- Katzung, B.G., 1998. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi keempat, Penerjemah: Bagian Farmakologi FKUA, Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Kemenkes RI. 2013. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, hal. 9-18.

- Krisni Subandiyah, Pola dan sensitivitas terhadap antibiotik bakteri penyebab infeksi saluran kemih anak di RSUD dr. Saiful Anwar, Pasuruan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2004, 20(2): 57-61.
- Maharia, M.G. 2009. *Perbandingan Potensi Siprofloksasin dan Seftriakson Terhadap Escherichia Coli di Yogyakarta*. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Mantu F.N.K., Goenawi L., Bodhi W., Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Instalasi Rawat Inap RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2013 - Juni 2014. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2015, 4 (4): 196-202.
- McGregor J.C., Allen G.P., Bearden D.T., Levofloxacin In The Treatment Of Complicated Urinary Tract Infections And Acute Pyelonephritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, 4 (5): 843-853.
- Nabert K.G., Which Fluoroquinolones Are Suitable For The Treatment Of Urinary Tract Infections?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, (17): 331– 341.
- National Kidney and Urology Disease Information Clearinghouse (NKUDIC), 2012. *Urinary Tract Infection In Adult*, (Online), (<http://www.kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/utiadult.html>, diakses 22 Desember 2018).
- Permenkes RI. 2011. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*, (Online), (<http://bit.ly/2pPsf3W.html>, diakses 18 Desember 2017).
- Purnomo, B., 2014. *Dasar-dasar urologi, Edisi Ketiga*, CV Sagung seto, Pasuruan, hal. 33-36.
- Rajabnia-Chenari M., Gooran S, Fazeli F., Dashipour A., Antibiotic resistance pattern in urinary tract infections in Imam-Ali hospital, Zahedan (2010-2011), *Zahedan Journal of Research in Medical Science*, 2012, Zahedan.
- Rascati, K.L., 2009, *Essentials of Pharmacoeconomics*, Lippincott Williams and wilkins, London, pp: 1-222.
- Rowe, T.A. and Juthani-Mehta M., Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Journal Infectious Disease Clinics*, 2014, (28): 76–89.
- Samirah, Darwati, Windarwati, Pola Sensitivitas Kuman di Penderita Infeksi Saluran Kemih. *Indonesia Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2006, 12 (3): 110-113.
- Santoso Singgih, 2007. *Buku Latihan SPSS Statistik Parametrik*. Jakarta: PT. Eleks Media Kompuntindo.
- Sastroasmoro, S., Suseno, U., Pakaya, R.S., Soebijanto, N., 2005. *Penggunaan Siprofloksasin di Indonesia*, (Online), (<http://www.yanmedik-depkes.net/hta/hasil%20kajian.html>, diakses 22 Desember 2018).

- Setiabudi, R. dan Gan, V.H.S. *Pengantar Antimikroba dan Farmakologi dan Terapi*, Bagian Farmakologi Kedokteran Universitas Indonesia, 1995. Jakarta: FK UI.
- Sofyan M., Alvarino, Erkadius, Perbandingan Levofloxacin dengan Siprofloksasin Peroral dalam Menurunkan Leukosituria Sebagai Profilaksis ISK pada Kateterisasi di RSUP . Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2014, 3 (1): 68-72.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S., 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*, Edisi V, Interna Publishing, Jakarta, hal. 28-30.
- Shulfi Asadul J. 2017. *Karakteristik Antibiotik Untuk Terapi Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Periode Januari 2016 – Juli 2017*. Skripsi. Tidak Diterbitkan. Universitas Hasanuddin. Makassar.
- Sudung Pardede dan Taralan Tambunan, 2011. *Konsensus Infeksi Saluran Kemih Pada Anak*. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta, hal. 1-34.
- Tice, Alan D., Short-course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999, (43): 85–93.
- Tjay, T.H & Rahardja, K., 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, hal. 40-41.
- Trask, L.S., 2011. *Pharmacoeconomics : Principles, Methods, And Applications, Chapter 1*. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC, China.
- Triono Aviv-Aviv dan Purwoko Ahmad E.. Efektifitas Antibiotik Golongan Sefalosporin dan Kuinolon terhadap Infeksi Saluran Kemih. *Mutiara medika*, 2012, 12 (1): 6-11.
- Vogenberg, F.R., 2001, *Introduction To Applied Pharmacoeconomics*, McGrawHill Companies, USA, p. 83-105.
- Wells B.G., Dipiro J., Schwinghammer T.L., Dipiro C., 2009. *Pharmacotherapy Handbook*, 7th Edition, McGrawHills Companies, Newyork, p.544-555.