

**ANALISIS COST EFFECTIVENESS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
LEVOFLOXACIN DAN SEFIKSIM PADA TERAPI DEMAM TIFOID
(Studi Dilakukan pada Pasien Demam Tifoid Dewasa Di Instalasi Rawat Inap
Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

**Ni Putu Ayu Rima Agustia Dewi
155070501111034**

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	5
1.4.2 Manfaat Praktisi.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Demam Tifoid.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Patofisiologi.....	8
2.1.5 Manifestasi Klinik.....	9
2.1.6 Diagnosis.....	10
2.1.7 Penatalaksanaan.....	12
2.2 Levofloxacin.....	15
2.3 Sefiksim.....	16



2.4 Farmakoekonomi.....	16
2.4.1 Analisis Efektifitas Biaya (CEA)	17
2.4.2 Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) dan Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)	17
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	20
3.3 Hipotesis Penelitian.....	21
BAB 4. METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	23
4.2 Populasi dan Sampel	23
4.2.1 Populasi	23
4.2.2 Sampel	23
4.2.3 Teknik Sampling.....	23
4.2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
4.3 Variabel Penelitian	24
4.3.1 Variabel Terikat	24
4.3.2 Variabel Bebas	24
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	24
4.5 Bahan dan Alat / Instrumen Penelitian.....	24
4.6 Definisi Istilah / Operasional	25
4.7 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data.....	26
4.7.1 Persiapan	26
4.7.2 Prosedur Penelitian	26
4.7.3 Data Penelitian	27
4.8 Analisis Data	27
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Karakteristik Pasien Demam Tifoid Dewasa	29
5.2 Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Dewasa	31
5.3 Dosis Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Dewasa	31
5.4 Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Dewasa.....	32
5.5 Lama Hilangnya Demam Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa	34
5.6 Perbandingan Efektivitas Terapi Antibiotik Pada Pasien Demam tifoid Dewasa	35
5.7 Kadar Leukosit Pasien Demam Tifoid Dewasa.....	36

5.8 Data Biaya Medis Langsung Pasien Demam Tifoid Dewasa..... 38

5.9 Analisis Cost Effectiveness (CEA)..... 39

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian..... 42

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian..... 49

6.3 Keterbatasan Penelitian..... 49

BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan..... 51

7.2 Saran..... 51

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**ANALISIS COST EFFECTIVENESS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
LEVOFLOXACIN DAN SEFIKSIM PADA TERAPI DEMAM TIFOID
(Studi Dilakukan pada Pasien Demam Tifoid Dewasa Di Instalasi Rawat Inap
Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar)**

Oleh :

**NI PUTU AYU RIMA AGUSTIA DEWI
155070501111034**

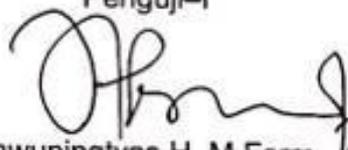
Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 17 Desember 2019

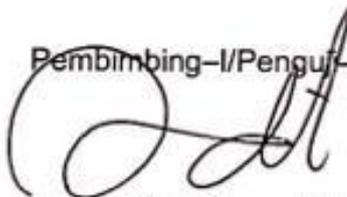
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



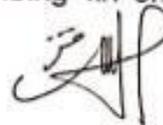
Ayuk Lawuningtyas H., M.Farm., Apt.
NIP. 2012058806102001

Pembimbing-I/Penguji-II



Hananditia R.P., S.Farm.M.Farm.Klin., Apt
NIP. 2009128512022001

Pembimbing-II/Penguji-III



Ratna K.I., S. Farm. M. Pharm., Apt.
NIP. 2013058412062001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi



Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 198502182019031007

ABSTRAK

Dewi, Ni Putu Ayu Rima Agustia .2019. **Analisis Cost Effectiveness Penggunaan Antibiotik Levofloxacin Dan Sefiksim Pada Terapi Demam Tifoid (Studi Dilakukan Pada Pasien Demam Tifod Dewasa Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar)**. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Hananditia Rachma P, S.Farm.,M.Farm.Klin.,Apt (2) Ratna Kurnia Illahi, S.Farm.,M.Pharm.,Apt.

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut usus halus yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* A, B dan C. Penyakit demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang memerlukan pengobatan antibiotik. Terapi antibiotik lini pertama untuk pasien demam tifoid yaitu kloramfenikol, ampicilin, dan kotrimoksazol. Pada penelitian ini tidak akan meneliti tentang kloramfenikol, ampicilin, kotrimoksazol melainkan antibiotik yang diteliti yaitu levofloksasin dan sefiksim karena dalam lima tahun terakhir telah dilaporkan kasus demam tifoid berat bahkan fatal yang disebabkan oleh adanya resistensi obat ganda terhadap *Salmonella typhi* (multiple drugs resistance (MDR)). Dalam pemilihan terapi, penyedia layanan kesehatan harus mempertimbangkan efektivitas terapi dan efisiensi biaya mengingat anggaran penyedia layanan kesehatan pada era JKN terbatas. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik berdasarkan analisis farmakoekonomi. Tujuan penelitian untuk menganalisis efektifitas terapi dan biaya pengobatan (*cost-effectiveness*) penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksim pada pasien demam tifoid dewasa secara retrospektif menggunakan sudut pandang penyedia layanan kesehatan dengan metode pengambilan data menggunakan data sekunder. Data sekunder yang digunakan yaitu data rekam medis dan data administrasi biaya pengobatan pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar periode Januari 2017 sampai dengan Juli 2019. Sampel dipilih menggunakan teknik total sampling dengan 28 pasien sebagai sampel. Berdasarkan perhitungan ACER, antibiotik yang lebih *cost-effective* ditinjau dari lama rawat inap untuk terapi demam tifoid dewasa yaitu antibiotik levofloxacin dikarenakan memiliki biaya yang lebih efisien. Sedangkan berdasarkan lama hilangnya demam, sefiksim lebih efektif berdasarkan perhitungan ICER namun membutuhkan tambahan biaya sebesar Rp 251.146 untuk setiap pengurangan 1 hari lama hilangnya demam.

Kata Kunci: Demam Tifoid Dewasa, Levofloxacin, Sefiksim, CEA

ABSTRACT

Dewi, Ni Putu Ayu Rima Agustia .2019. **Cost-Effectiveness Analysis of the Use of Levofloxacin and Cefixim Antibiotics in Typhoid Fever Therapy (Study Conducted on Adult Typhoid Fever Patients in Inpatient Installation of Sanjiwani Regional General Hospital, Gianyar)**. Final Assignment, Bachelor of Pharmacy Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisor: (1) Hananditia Rachma P, S.Farm.,M.Farm.Klin.,Apt (2) Ratna Kurnia Illahi, S.Farm.,M.Pharm.,Apt.

Typhoid fever is an acute infectious disease caused by the bacteria *Salmonella typhi* or *Salmonella Paratyphi A, B and C*. Typhoid fever is an infectious disease that requires antibiotic treatment. First-line antibiotic therapy for typhoid fever patients is chloramphenicol, ampicillin, and cotrimoxazole. This research will not examine chloramphenicol, ampicillin, cotrimoxazole, but the antibiotics studied are levofloxacin and cefixime because in the last five years there have been reported cases of severe and even fatal typhoid fever caused by multiple drug resistance to *Salmonella typhi* (multiple drugs resistance (MDR)). In the selection of therapy, health service providers must consider the effectiveness of therapy and cost efficiency considering the health care provider budget in the JKN era was limited. This study was an observational analytic study based on pharmacoeconomic analysis. The purpose of the study was to analyze the effectiveness of therapy and the cost-effectiveness of using levofloxacin antibiotics and cefixime in adult typhoid fever patients retrospectively using the viewpoint of a health care provider with data collection methods using secondary data. The secondary data used are medical record data and data a administration of the cost of treating typhoid fever patients at the Sanjiwani Regional General Hospital in Gianyar in the period January 2017 to July 2019. The sample was selected using a total sampling technique with 28 patients as samples. Based on ACER calculations, antibiotics are more cost-effective in terms of length of stay for therapy for adult typhoid fever, namely antibiotics levofloxacin because it has a more efficient cost. Whereas based on the duration of fever disappearance, cefixime is more effective based on ICER calculations but requires an additional cost of Rp. 251,146 for every 1 day reduction in the duration of fever loss.

Keywords: Adult Typhoid Fever, Levofloxacin, Cefixime, CEA

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut usus halus yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* A, B dan C yang merupakan penyakit infeksi sistemik dengan gambaran demam yang berlangsung lama, adanya bakteremia disertai inflamasi yang dapat merusak usus dan organ-organ hati (Hadinegoro dkk, 2012). Insiden demam tifoid ini terjadi hampir diseluruh dunia, namun lebih banyak terjadi di negara-negara berkembang lebih tepatnya pada daerah tropis, termasuk Indonesia. Demam tifoid erat kaitannya dengan higiene personal dan sanitasi lingkungan, seperti kepadatan penduduk, urbanisasi, sumber air bersih, hygiene makanan dan minuman yang dikonsumsi, lingkungan sekitar yang kurang terawat, kebersihan tempat-tempat umum yang kurang diperhatikan serta perilaku masyarakat yang kurang peduli akan kebersihan. Penularan demam tifoid melalui fecal dan oral yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi (Cita, 2011).

WHO (World Health Organization) memperkirakan sekitar 17 juta kematian terjadi tiap tahun yang diakibatkan oleh penyakit demam tifoid. Insiden demam tifoid ini banyak terjadi pada usia 3-21 tahun yaitu sebesar 91% dengan angka kematian 20.000 pertahunnya (Saputra dkk.,2017). Menurut hasil Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 menunjukkan prevalensi penyakit demam tifoid di seluruh Indonesia sebesar 1,6% (rentang 0,3%-3%), dan Provinsi Bali

menunjukkan prevalensi demam tifoid sebesar 0.9% yang terdeteksi berdasarkan diagnosis oleh tenaga kesehatan (Depkes RI,2008).

Penyakit demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang memerlukan pengobatan antibiotik. Pemberian antibiotik empiris yang tepat pada pasien demam tifoid sangat penting, karena dapat mencegah komplikasi dan mengurangi angka kematian. Terapi antibiotik untuk pasien demam tifoid di Indonesia telah digunakan beberapa jenis antibiotik, diantaranya kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, sulfonamide, golongan fluoroquinolon dan golongan sefalosporin (Haluang dkk.,2015). Kloramfenikol, ampisilin, dan kotrimoksazol merupakan antibiotik lini pertama yang telah dipakai selama puluhan tahun untuk terapi demam tifoid (Widodo,2006). Akan tetapi pada penelitian ini tidak akan meneliti tentang kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, dan sulfonamide karena dalam lima tahun terakhir telah dilaporkan kasus demam tifoid berat bahkan fatal yang disebabkan oleh adanya resistensi obat ganda terhadap Salmonella typhi (multiple drugs resistance (MDR). Sefalosporin generasi III (seftriakson, sefotaksim, sefiksिम), fluorokuinolon (levofloksasin, siprofloksasin, ofloksasin) dan azitromisin saat ini sering digunakan untuk mengobati demam tifoid multiple drug resistance (MDR) (Rampengan,2013)

Antibiotik golongan fluoroquinolone lebih baik dibandingkan kloramfenikol untuk mencegah kekambuhan dan memiliki efektivitas tinggi dalam menurunkan demam serta berdasarkan hasil tes mikrobiologi menunjukkan efek samping yang sedikit serta terapi yang efektif untuk demam tifoid yang disebabkan isolat tidak resisten terhadap fluoroquinolone dengan angka kesembuhan klinis sebesar 98%, waktu penurunan demam 4 hari, dan angka kekambuhan dan fecal carrier kurang dari 2%. Antibiotik Sefiksिम memiliki angka kesembuhan klinis lebih

dari 90% dengan waktu penurunan demam 5-7 hari, durasi pemberiannya lama (14 hari) dan angka kekambuhan serta fecal carrier terjadi pada kurang dari 4% (Nelwan,2012). Berdasarkan hasil studi analisis efektifitas penggunaan antibiotik levofloksasin dan sefiksim pada pada pasien demam tifoid di Social Security Hospital, Karachi yang berusia di atas usia 12 tahun dengan diagnosis demam tifoid yang terbukti secara klinis dan bakteriologis, baik pada kultur darah atau tinja positif atau dengan tes Typhi-Dot positif oleh Department of Pharmacology & Therapeutics, Hamdard College of Medicine & Dentistry, Karachi (2007) menyatakan bahwa levofloksasin dan sefiksim menunjukkan efektifitas yang sama untuk menangani pasien demam tifoid, memiliki tingkat kesembuhan yang sangat baik dan dapat menurunkan lama terjadinya penyakit dengan menurunkan suhu tubuh kembali ke rentang normal. Dari penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Susilaningtyas pada tahun 2016 di Rumah Sakit Umum Daerah Kanjuruhan pada pasien demam tifoid anak yang menggunakan antibiotik sefotaksim, seftriakson dan levofloksasin, didapatkan antibiotik yang lebih cost-effective adalah sefotaksim.

Perbedaan penggunaan antibiotik dalam pengobatan demam tifoid dapat meningkatkan biaya yang dikeluarkan pasien. Oleh karena itu, diperlukan analisis penggunaan antibiotik yang mempertimbangkan aspek efektifitas terapi dan aspek biaya. Analisis efektifitas-biaya (cost-effectiveness analysis) dapat digunakan dalam membandingkan biaya dan hasil (outcomes) relatif dari dua atau lebih intervensi kesehatan. Analisis efektifitas biaya hanya dapat digunakan untuk membandingkan intervensi kesehatan yang memiliki tujuan sama, atau jika intervensi tersebut ditujukan untuk mencapai beberapa tujuan yang muaranya sama. Metode kajian farmakoekonomi ini terutama digunakan untuk memilih

alternatif terbaik di antara sejumlah intervensi kesehatan, termasuk obat yang digunakan yang memberikan hasil maksimal (KemenKes RI, 2013)

Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar merupakan salah satu rumah sakit yang menjadi rumah sakit rujukan di Kota Gianyar Bali sehingga sebagian besar masyarakat yang berasal dari Kota Gianyar maupun sekitarnya dirujuk ke rumah sakit tersebut. Rumah sakit ini dijadikan tempat penelitian karena dilihat dari masih banyaknya kejadian demam tifoid di Provinsi Bali sesuai dengan hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2007. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik empirik sefiksim dan levofloxacin serta biayanya pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dengan menggunakan sudut pandang penyedia layanan kesehatan.

1.2 Rumusan Masalah

Manakah diantara antibiotik levofloxacin atau sefiksim yang lebih cost-effective untuk pengobatan pasien demam tifoid dewasa pada Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis cost-effectiveness penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksim untuk pengobatan pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan efektivitas penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksिम untuk pengobatan pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.
- b. Mengetahui perbedaan efisiensi biaya pengobatan terapi antibiotik levofloxacin dan sefiksिम untuk pengobatan pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

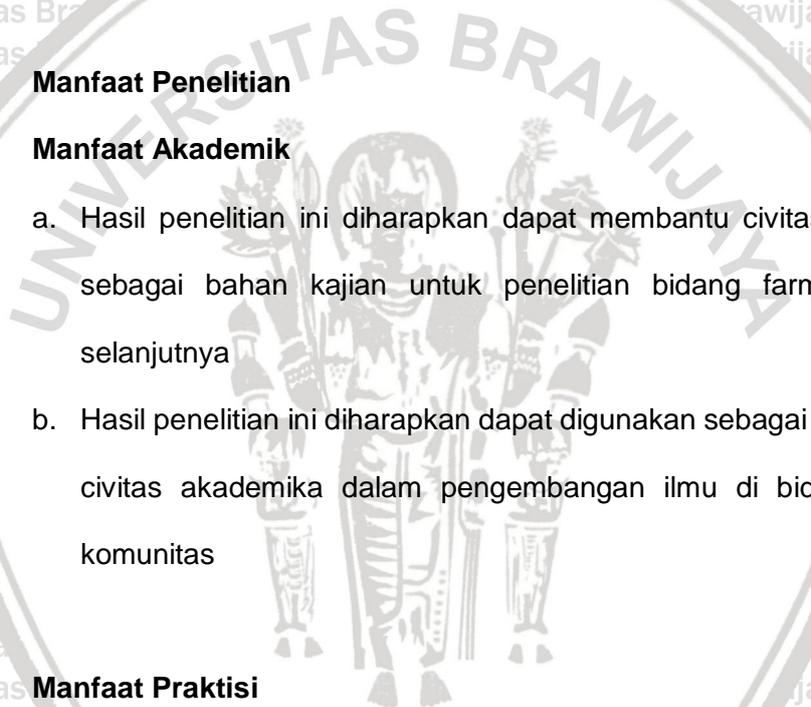
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu civitas akademika sebagai bahan kajian untuk penelitian bidang farmakoekonomi selanjutnya
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan kajian civitas akademika dalam pengembangan ilmu di bidang farmasi komunitas

1.4.2 Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan kajian maupun pedoman bagi tenaga kesehatan yaitu dokter dan apoteker dalam menentukan terapi antibiotik yang lebih efektif dan efisien antara antibiotik levofloxacin dan sefiksिम untuk pengobatan pasien demam tifoid.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid atau *typhoid fever* adalah suatu sindrom sistemik terutama disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Demam tifoid merupakan jenis terbanyak dari salmonellosis. Jenis lain dari demam enterik adalah demam paratifoid yang disebabkan oleh *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella schottmuelleri* (semula *S. paratyphi B*), dan *Salmonella paratyphi C*). Demam tifoid memperlihatkan gejala lebih berat dibandingkan dengan demam enterik lainnya. Penularan demam tifoid dapat melalui rute fecal dan oral yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi (Widagdo, 2011).

Beberapa terminologi lain yang erat kaitannya adalah demam paratifoid.

Demam paratifoid secara patologi maupun klinis adalah sama dengan demam tifoid namun biasanya lebih ringan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

2.1.2 Epidemiologi

Demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan dunia yang berhubungan dengan bakteri *Salmonella typhi*. Sulit untuk diperkirakan bagaimana gambaran klinis perkembangan demam tifoid di dunia karena kebanyakan gejala diliputi demam disertai dengan infeksi lainnya dan penyakit ini dipandang rendah

di dunia karena kurangnya *laboratory resources* pada sebagian besar negara berkembang. Pada daerah yang endemik dan memiliki potensi wabah yang besar, kebanyakan kasus demam tifoid terjadi pada usia 3-21 tahun (WHO, 2011).

Manusia merupakan satu-satunya *host* alami untuk bakteri *Salmonella typhi*. Infeksi ditularkan melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi.

Masa inkubasi biasanya 8-14 hari atau dapat berkisar 3 hari sampai 2 bulan.

Sekitar 2-5% orang yang terinfeksi adalah *carrier* kronis dimana *Salmonella typhi* tersimpan dalam kantong empedunya. *Carrier* kronis terlibat dalam penyebaran penyakit. Pasien yang terinfeksi HIV berisiko tinggi mengalami infeksi berat *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* (WHO, 2011).

Di Indonesia, rata-rata kejadian kasus demam tifoid sebanyak 900.000 per tahun dengan angka kematian mencapai 20.000 jiwa. Data tahun 2010 menunjukkan bahwa demam tifoid menduduki peringkat ke-3 dari 10 besar penyakit terbanyak pada pasien rawat inap rumah sakit di Indonesia (Anggraini *et al.*, 2014). Studi kasus yang dilakukan pada beberapa rumah sakit besar yang ada di Indonesia menunjukkan bahwa angka kejadian demam tifoid meningkat dari tahun ke tahun dengan rata-rata morbiditas 500/100.000 populasi dan mortalitas 0,6% sampai 5% (Kepmenkes, 2006).

2.1.3 Etiologi

Etiologi dari demam tifoid adalah *Salmonella typhi*, termasuk dalam genus *Salmonella* yang tergolong dalam family *Enterobacteriaceae*. *Salmonella* bersifat bergerak, berbentuk batang, tidak membentuk spora, tidak berkapsul, dan merupakan bakteri Gram negatif. Tahan terhadap berbagai bahan kimia, tahan beberapa hari atau minggu pada suhu kamar, bahan limbah, bahan makanan

kering, bahan farmasi, dan tinja. *Salmonella* mati pada suhu 54.4°C dalam 1 jam atau 60°C dalam 15 menit. *Salmonella* mempunyai antigen O (somatik) dan antigen H (flagellum). Antigen O (somatik) adalah komponen dinding sel dari lipopolisakarida yang stabil dan panas sedangkan antigen H (flagellum) adalah protein yang labil terhadap panas. Pada *Salmonella typhi*, *Salmonella Dublin*, dan *Salmonella hirschfeldii* terdapat antigen Vi yaitu polisakarida kapsul (Widagdo, 2011).

2.1.4 Patofisiologi

Salmonella typhi dapat menimbulkan infeksi diperlukan inokulum sebanyak 10^5 – 10^9 kuman *Salmonella typhi*. Keasaman lambung merupakan merupakan faktor penentu dari suseptibilitas terhadap *Salmonella*. Kuman melekat pada jonjot ileum lalu menembus epitel usus dan nampaknya melewati plak Peyer. Kuman diangkut ke kelenjar getah bening usus dan pada kelenjar tersebut memperbanyak diri di dalam sel mononukleus kemudian sel monosit yang mengandung kuman melalui saluran kelenjar limfe mesentrik, dan selanjutnya duktus limfatik kuman mencapai aliran darah dan terjadilah baktremia pertama yang berlangsung singkat (Widagdo, 2011).

Kuman mengikuti peredaran darah dan mencapai jaringan retikuloendotelial di berbagai organ, yaitu hati, kandung empedu, limpa, sumsum tulang, ginjal, paru, susunan saraf, dan lain-lain. Di dinding kandung empedu, kuman berkembang dalam jumlah yang sangat banyak kemudian bersama bersama empedu disalurkan ke usus. Invasi plak Peyer terjadi karena adanya gen yang mirip dengan gen dari *Shigella* dan *E. coli*, tetapi jumlah dari gen *Salmonella typhi* lebih banyak dari gen *Shigella* (Widagdo, 2011).

Antigen Vi pada permukaan kapsul dari *Salmonella typhi* berpengaruh pada proses fagositosis dengan cara mencegah pengikatan C3 pada permukaan bakteri. Kemampuan hidup dari bakteri dalam makrofag adalah disebabkan karena sifat ganas (*virulence trait*) yang disebut *phoP regulon*. Endotoksin yang beredar adalah komponen lipopolisakarida dari dinding bakteri diperkirakan sebagai penyebab panas dan gejala toksik dari demam enterik. Endotoksin yang diproduksi karena pengaruh sitokin oleh makrofag adalah juga sebagai penyebab timbulnya gejala sistemik (Widagdo, 2011).

Sebagai penyebab diare yang terjadi adalah toksin yang ada hubungannya dengan toksin kolera dan toksin yang labil terhadap panas dari *E. coli*. Imunitas yang bersifat seluler (*cell-mediated immunity*) adalah penting sebagai perlindungan terhadap demam tifoid. Jumlah limfosit-T yang rendah dijumpai pada demam tifoid yang berat. Penular memperlihatkan adanya gangguan aktifitas seluler terhadap antigen dari *Salmonella typhi*. Pada penular, *Salmonella typhi* dalam jumlah besar melewati usus dan diekskresikan dalam tinja tanpa masuk ke epitel usus (Widagdo, 2011).

2.1.5 Manifestasi Klinik

Setelah 7-14 hari tanpa keluhan atau gejala, dapat muncul keluhan atau gejala yang bervariasi mulai dari yang ringan dengan demam yang tidak tinggi, malaise, dan batuk kering sampai dengan gejala yang berat dengan demam yang berangsur makin tinggi setiap harinya, rasa tidak nyaman di perut, serta beraneka ragam keluhan lainnya (Nelwan, 2012).

Gejala yang biasanya dijumpai adalah demam sore hari dengan serangkaian keluhan klinis, seperti anoreksia, mialgia, nyeri abdomen, dan

obstipasi. Dapat disertai dengan lidah kotor, nyeri tekan perut, dan pembengkakan pada stadium lebih lanjut dari hati atau limpa atau kedua-duanya. Pada anak, diare sering dijumpai pada awal gejala yang baru, kemudian dilanjutkan dengan konstipasi. Konstipasi pada permulaan sering dijumpai pada orang dewasa. Walaupun tidak selalu konsisten, bradikardi relatif saat demam tinggi dapat dijadikan indikator demam tifoid. Pada sekitar 25% dari kasus, ruam makular atau makulopapular (rose spots) mulai terlihat pada hari ke 7-10, terutama pada orang berkulit putih, dan terlihat pada dada bagian bawah dan abdomen pada hari ke 10-15 serta menetap selama 2-3 hari (Nelwan,2012).

Sekitar 10-15% dari pasien akan mengalami komplikasi, terutama pada yang sudah sakit selama lebih dari 2 minggu. Komplikasi yang sering dijumpai adalah reaktif hepatitis, perdarahan gastrointestinal, perforasi usus, ensefalopati tifosa, serta gangguan pada sistem tubuh lainnya mengingat penyebaran kuman adalah secara hematogen. Bila tidak terdapat komplikasi, gejala klinis akan mengalami perbaikan dalam waktu 2-4 minggu (Nelwan,2012).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis dini demam tifoid dan pemberian terapi yang tepat bermanfaat untuk mendapatkan hasil yang cepat dan optimal sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi. Pengetahuan mengenai gambaran klinis penyakit sangat penting untuk membantu mendeteksi dini penyakit ini. Pada kasus-kasus tertentu, dibutuhkan pemeriksaan tambahan dari laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis (Nelwan,2012).

Gambaran darah tepi pada permulaan penyakit dapat berbeda dengan pemeriksaan pada keadaan penyakit yang lanjut. Pada permulaan penyakit, dapat

dijumpai pergeseran hitung jenis sel darah putih ke kiri, sedangkan pada stadium lanjut terjadi pergeseran darah tepi ke kanan (limfositosis relatif). Ciri lain yang sering ditemukan pada gambaran darah tepi adalah aneosinofilia (menghilangnya eosinofili) (Nelwan,2012).

Diagnosis pasti demam tifoid berdasarkan pemeriksaan laboratorium didasarkan pada 3 prinsip, yaitu (Nelwan,2012):

- a. Isolasi bakteri
- b. Deteksi antigen mikroba
- c. Titrasi antibodi terhadap organisme penyebab

Kultur darah merupakan gold standard metode diagnostik dan hasilnya positif pada 60-80% dari pasien, bila darah yang tersedia cukup (darah yang diperlukan 15 mL untuk pasien dewasa). Untuk daerah endemik dimana sering terjadi penggunaan antibiotik yang tinggi, sensitivitas kultur darah rendah (hanya 10-20% kuman saja yang terdeteksi) (Nelwan,2012).

Peran pemeriksaan Widal (untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi*) masih kontroversial. Biasanya antibodi antigen O dijumpai pada hari 6-8 dan antibodi terhadap antigen H dijumpai pada hari 10-12 setelah sakit.

Pada orang yang telah sembuh, antibodi O masih tetap dapat dijumpai setelah 4-6 bulan dan antibodi H setelah 10-12 bulan. Karena itu, Widal bukanlah pemeriksaan untuk menentukan kesembuhan penyakit. Diagnosis didasarkan atas kenaikan titer sebanyak 4 kali pada dua pengambilan berselang beberapa hari atau bila klinis disertai hasil pemeriksaan titer Widal di atas rata-rata titer orang sehat setempat (Nelwan,2012).

Pemeriksaan Tubex dapat mendeteksi antibodi IgM. Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan adanya infeksi terhadap Salmonella. Antigen yang dipakai pada pemeriksaan ini adalah O9 dan hanya dijumpai pada Salmonella serogroup D (Nelwan,2012).

Pemeriksaan lain adalah dengan Typhidot yang dapat mendeteksi IgM dan IgG. Terdeteksinya IgM menunjukkan fase akut demam tifoid, sedangkan terdeteksinya IgG dan IgM menunjukkan demam tifoid akut pada fase pertengahan. Antibodi IgG dapat menetap selama 2 tahun setelah infeksi, oleh karena itu, tidak dapat untuk membedakan antara kasus akut dan kasus dalam masa penyembuhan (Nelwan,2012).

Yang lebih baru lagi adalah Typhidot M yang hanya digunakan untuk mendeteksi IgM saja. Typhidot M memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan Typhidot. Pemeriksaan ini dapat menggantikan Widal, tetapi tetap harus disertai gambaran klinis sesuai yang telah dikemukakan sebelumnya (Nelwan,2012).

2.1.7 Penatalaksanaan

Tatalaksana demam tifoid pada dibagi atas dua bagian besar, yaitu tatalaksana umum dan bersifat suportif dan tatalaksana khusus berupa pemberian antibiotik sebagai pengobatan kausal. Tatalaksana demam tifoid juga bukan hanya tatalaksana yang ditujukan kepada penderita penyakit tersebut, namun juga ditujukan kepada penderita karier *Salmonella typhi*. Pencegahan pada anak berupa pemberian imunisasi tifoid dan profilaksis bagi *traveller* dari daerah *non-endemic* ke daerah yang endemik demam tifoid (Hadinegoro dkk,2012).

Tatalaksana suportif merupakan hal yang sangat penting dalam menangani demam tifoid selain tatalaksana utama berupa pemberian antibiotik.

Pemberian rehidrasi oral ataupun parenteral, penggunaan antipiretik, pemberian nutrisi yang adekuat serta transfusi darah bila ada indikasi, merupakan tatalaksana yang ikut memperbaiki kualitas hidup seorang penderita demam tifoid (Hadinegoro dkk,2012).

Terapi pada demam tifoid adalah untuk mencapai keadaan bebas demam dan gejala, mencegah komplikasi, dan menghindari kematian. Yang juga tidak kalah penting adalah eradikasi total bakteri untuk mencegah kekambuhan dan keadaan carrier (Nelwan,2012)

Pemilihan antibiotik tergantung pada pola sensitivitas isolat Salmonella typhi setempat. Munculnya galur Salmonella typhi yang resisten terhadap banyak antibiotik (kelompok MDR) dapat mengurangi pilihan antibiotik yang akan diberikan. Terdapat kategori resistensi antibiotik yaitu resisten terhadap antibiotik kelompok chloramphenicol, ampicillin, dan trimethoprim sulfamethoxazole (kelompok MDR). Terapi antibiotik yang diberikan untuk demam tifoid tanpa komplikasi berdasarkan WHO tahun 2003 dapat dilihat pada tabel 2.1 (Nelwan,2012)

Antibiotik golongan fluoroquinolone (levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin) merupakan terapi yang efektif untuk demam tifoid yang disebabkan isolat tidak resisten terhadap fluoroquinolone dengan angka kesembuhan klinis sebesar 98%, waktu penurunan demam 4 hari, dan angka kekambuhan dan fecal carrier kurang dari 2%. Fluoroquinolone memiliki penetrasi ke jaringan yang sangat baik, dapat membunuh S. typhi intraseluler di dalam monosit/makrofag, serta

mencapai kadar yang tinggi dalam kandung empedu dibandingkan antibiotik lain (Nelwan,2012)

Sefiksिम memiliki angka kesembuhan klinis lebih dari 90% dengan waktu penurunan demam 5-7 hari, durasi pemberiannya lama (14 hari) dan angka kekambuhan serta fecal carrier terjadi pada kurang dari 4% (Nelwan,2012)

Pasien dengan muntah yang menetap, diare berat, distensi abdomen, atau kesadaran menurun memerlukan rawat inap dan pasien. dengan gejala klinis tersebut diterapi sebagai pasien demam tifoid yang berat. Terapi antibiotik yang diberikan pada demam tifoid berat menurut WHO tahun 2003 dapat dilihat di table 2.2 (Nelwan,2012)

Selain pemberian antibiotik, penderita perlu istirahat total serta terapi suportif. Yang diberikan antara lain cairan untuk mengkoreksi ketidakseimbangan cairan dan elektrolit dan antipiretik. Nutrisi yang adekuat melalui TPN dilanjutkan dengan diet makanan yang lembut dan mudah dicerna secepat keadaan mengizinkan (Nelwan,2012)

Tabel 2.1.7.1. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi menurut WHO

2003

Terapi Optimal				Obat Alternatif		
Kepekaan	Antibiotik	Dosis Harian (mg/kg BB)	Lama Pemberian (hari)	Antibiotik	Dosis Harian (mg/kg BB)	Lama Pemberian (hari)
Sensitif	Fluorokuinolon	15	5-7	Kloramfenikol	50-75	14-21
				Amoksisilin	75-100	14
				TMP - SMX	8-40	14
MDR	Fluorokuinolon atau sefiksim	15 15-20	5-7 7-14	Azitromisin	8-10	7
				Sefiksिम	15-20	7-14
Resisten Kuinolon	Azitromisin atau seftriakson	8-10 75	7 10-14	Sefiksिम	20	7-14



Tabel 2.1.7.2. Pengobatan Demam Tifoid yang Berat

Terapi Optimal				Obat Alternatif		
Kepekaan	Antibiotik	Dosis Harian (mg/kg BB)	Lama Pemberian (hari)	Antibiotik	Dosis Harian (mg/kg BB)	Lama Pemberian (hari)
Sensitif	Fluorokuinolon	15	10-14	Kloramfenikol Amoksisilin TMP – SMX	100 100 8-40	14-21 14 14
MDR	Fluorokuinolon	15	10-14	Seftriakson atau sefotaksim	60 80	10-14
Resisten Kuinolon	Seftriakson atau sefotaksim	60 80	10-14	Fluorokuinolon	20	7-14

2.2 Levofloxacin

Levofloxacin merupakan salah satu antibiotik golongan floroquinolon.

Mekanisme kerja antibiotik ini adalah dengan memblokir sintesis DNA bakteri melalui hambatan pada topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV bakteri. Hambatan pada DNA gyrase mencegah relaksasi supercoils DNA yang dibutuhkan selama proses transkripsi dan replikasi. Hambatan pada topoisomerase IV akan mengganggu pemisahan kromosom DNA yang direplikasi dalam sel hasil anakan selama pembelahan sel. Dosis lazim yang diberikan adalah 500-750 mg selama 24 jam baik itu diberikan secara per oral maupun iv. Ikatan protein plasma levofloxacin sebesar 30% dan bioavailabilitas sebesar 99%. Antibiotik ini dieliminasi melalui ekskresi ginjal. Levofloxacin memiliki efek samping berupa mual, sakit kepala, diare, dan insomnia (Cunha, 2009).

2.3 Sefiksima

Sefalosporin merupakan derivat β -laktam dengan mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel bakteri. Sefalosporin aktif terhadap kuman gram positif maupun gram negatif. Sefalosporin dibagi menjadi empat generasi berdasarkan aktivitas antimikrobanya. Sefalosporin generasi ketiga umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus gram positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap Enterobacteriaceae, termasuk strain penghasil penisilinase. Sefiksima merupakan obat golongan cephalosporin generasi ketiga dengan aktivitas luas untuk melawan bakteri gram-negatif. Mekanisme kerja sefiksima adalah dengan berikatan dengan 1 atau lebih protein pengikat penisilin, menahan sintesis dinding sel bakteri dan menghambat pertumbuhan bakteri (Utami,2011). Penggunaan sefiksima sebagai terapi antibiotik untuk demam tifoid pada pasien dewasa dapat diberikan dengan dosis 15-20 mg/kg BB dengan lama pemberian 7-14 hari (Nelwan,2012).

2.4 Farmakoekonomi

Farmakoekonomi telah ditetapkan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi obat untuk sistem kesehatan dan sosial. Penelitian farmakoekonomi adalah proses mengidentifikasi, mengukur, membandingkan biaya, risiko, serta manfaat dari program, layanan, atau terapi dan menentukan alternatif yang menghasilkan *outcome* perawatan kesehatan yang terbaik untuk sumber investasi. Informasi ini dapat membantu para pembuat keputusan klinis dalam memilih pilihan perawatan kesehatan yang paling efektif dan ekonomis (Trask, 2011).

Metode analisa farmakoekonomi dipisahkan menjadi dua bagian yang berbeda yaitu teknik evaluasi ekonomi dan kemanusiaan. Metode ini telah digunakan dalam berbagai bidang dan sedang diterapkan untuk syarat kesehatan.

Teknik evaluasi ekonomi yang digunakan ada empat metode. Empat metode tersebut adalah *Cost Benefit Analysis* (CBA), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Minimization Analysis* (CMA), dan *Cost Utility Analysis* (CUA) (Trask, 2011).

2.4.1 Analisis Efektifitas Biaya (CEA)

Analisis efektifitas biaya (CEA) adalah metode analisis yang membandingkan biaya suatu intervensi dengan beberapa ukuran non-monetar dengan berpengaruh pada hasil perawatan kesehatan. Hasil CEA dipresentasikan dalam bentuk rasio yaitu ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) atau dalam ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) (Dipiro *et al.*, 2005).

Analisis efektifitas biaya bermanfaat dalam menyeimbangkan biaya dan *outcome* pasien dengan menentukan alternatif pengobatan yang mewakili hasil kesehatan yang terbaik per biaya yang dikeluarkan. Analisis efektifitas biaya dapat memberikan data berharga untuk mendukung kebijakan obat, manajemen formularium, dan keputusan pengobatan individu pasien (Trask, 2011).

2.4.2 Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) dan Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)

Average Cost Effectiveness Ratio (ACER) menggambarkan total biaya dari program atau intervensi dibagi *outcome* (efektivitas) yang dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Trask,2011):

$$\text{ACER} = \frac{\text{Rata-rata biaya perawatan (rupiah)}}{\text{Rata-rata outcome (\%)}} \dots\dots\dots(1)$$

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) digunakan untuk menentukan biaya tambahan dari terapi satu dengan terapi lain untuk setiap satu unit *outcome* yang dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Trask,2011):

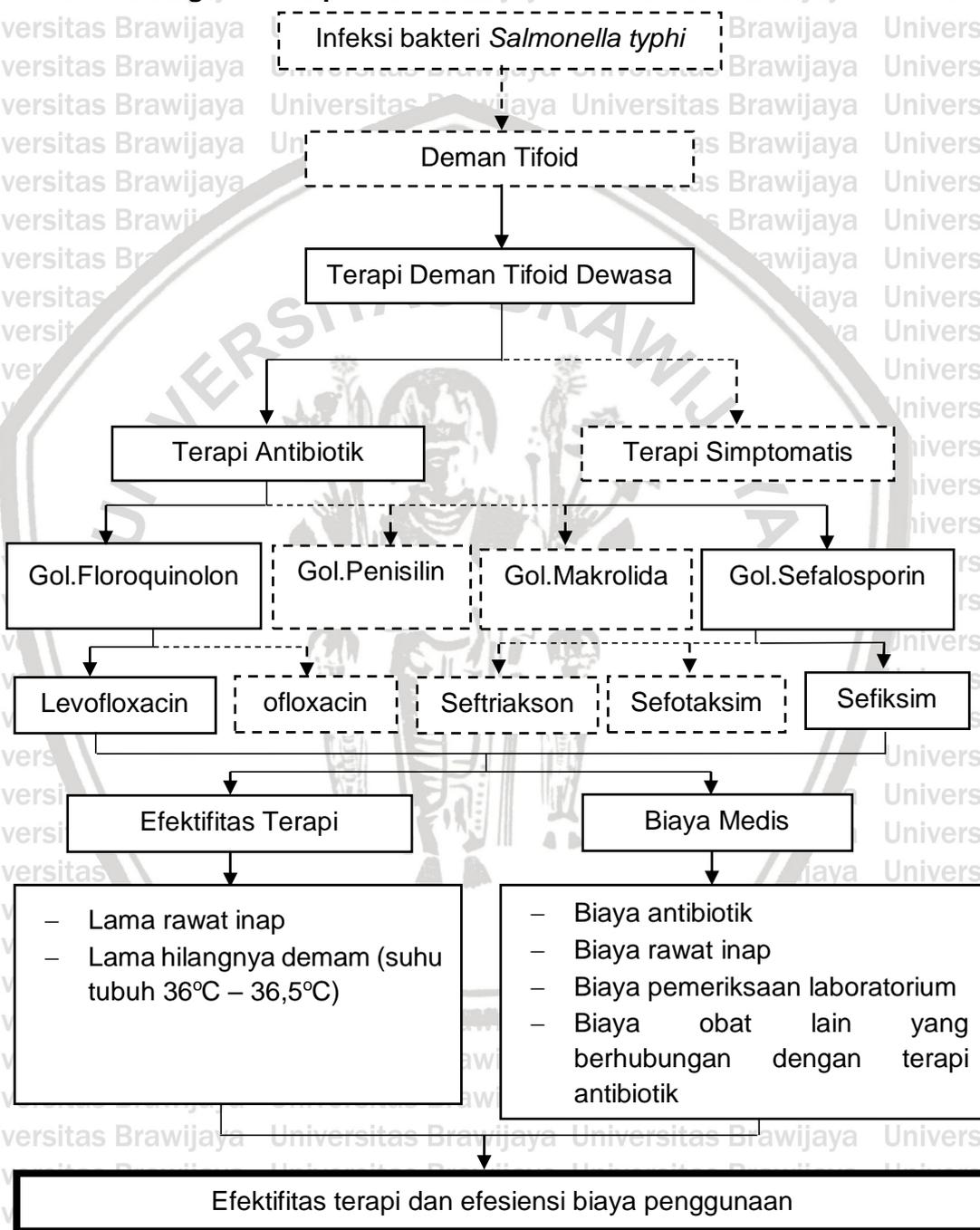
$$ICER = \frac{\text{Rata-rata biaya obat A (rupiah)} - \text{Rata-rata biaya obat B (rupiah)}}{\text{Rata-rata outcome obat A (\%)} - \text{Rata-rata outcome obat B (\%)}} \dots (2)$$

Suatu obat dapat dikatakan *cost-effective* apabila nilai ACER suatu obat obat dari kedua obat yang dibandingkan adalah yang paling rendah dari obat yang dibandingkan. Sedangkan nilai ICER menunjukkan penambahan biaya untuk menghasilkan setiap unit *outcome* (Andayani, 2013).



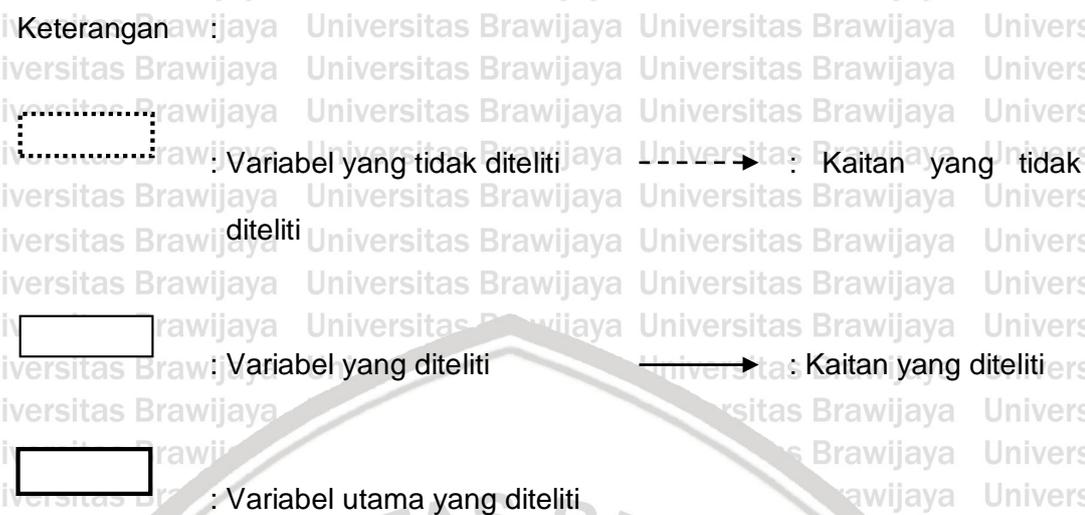
BAB 3
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep





3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Penyakit demam tifoid disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Penyakit demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang memerlukan pengobatan antibiotik. Terapi antibiotik yang dapat digunakan untuk manajemen terapi pasien demam tifoid di rumah sakit, dapat menggunakan beberapa jenis antibiotik diantaranya golongan fluoroquinolon, golongan penisilin, golongan makrolida dan golongan sefalosporin. Dalam penelitian ini, antibiotik yang akan diteliti adalah antibiotik golongan fluoroquinolone yaitu levofloxacin yang digunakan untuk mencegah kekambuhan dan memiliki efektivitas tinggi dalam menurunkan demam serta berdasarkan hasil tes mikrobiologi menunjukkan efek samping yang sedikit. Kemudian antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga seperti sefiksim sering digunakan sebagai terapi alternatif adanya multi drug resistance (MDR). Penggunaan terapi antibiotik yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan efektifitas terapi dan biaya pengobatan yang diterima. Pada penelitian ini dilakukan analisa terkait perbandingan efektifitas terapi dan efisiensi biaya dari penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksim untuk pengobatan demam tifoid dewasa.

Dilakukan analisa *cost-efectiveness* penggunaan antibiotik sefiksim dan levofloxacin pada pasien demam tifoid dewasa pada penelitian ini dengan menggunakan sudut pandang dari penyedia layanan kesehatan. Parameter yang digunakan untuk melihat efektifitas terapi yang dimaksud yaitu lama perbaikan gejala (lama hilangnya demam dan menurunnya kadar leukosit darah pasien) serta lama perawatan pasien di rumah sakit (lama rawat inap). Parameter yang digunakan untuk melihat efisiensi biaya pengobatan meliputi biaya antibiotik, biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya obat lain yang berhubungan dengan terapi antibiotik.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efektivitas terapi dan efisiensi biaya pada pasien demam tifoid dewasa dengan menggunakan antibiotik levofloxacin dan sefiksim di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik berdasarkan analisis farmakoekonomi yaitu menganalisis efektifitas terapi dan biaya pengobatan (*cost-effectiveness*) penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksim pada pasien demam tifoid dewasa secara retrospektif dengan metode pengambilan data menggunakan data sekunder. Data sekunder yang digunakan yaitu data rekam medis dan data administrasi biaya pengobatan pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar periode Januari 2017 sampai dengan Juli 2019. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektifitas terapi dan efisiensi biaya penggunaan antibiotik levofloxacin dan sefiksim pada pengobatan demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien demam tifoid dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar yang mendapatkan terapi antibiotik levofloxacin dan sefiksim.

4.2.2 Sampel

Sampel yang dipilih adalah pasien dewasa ≥ 18 tahun yang mengalami demam tifoid dan diberikan terapi antibiotik levofloxacin dan sefiksिम yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.2.3 Teknik Sampling

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel dengan menggunakan teknik *total sampling*. Teknik *total sampling* adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi. Teknik *total sampling* dapat digunakan jika jumlah populasi yang kurang dari 100 maka seluruh populasi dapat dijadikan sampel penelitian.

4.2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien demam tifoid dewasa berumur ≥ 18 tahun
- b. Pasien demam tifoid dewasa yang menggunakan terapi antibiotik levofloxacin atau sefiksिम
- c. Pasien demam tifoid dengan data medis yang lengkap
- d. Pasien demam tifoid yang dinyatakan sembuh dan diperbolehkan pulang dari rumah sakit
- e. Pasien demam tifoid dewasa dengan data biaya medis langsung yang lengkap (biaya antibiotik, biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya penunjang lainnya).

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Pasien demam tifoid dewasa yang meninggal dunia

b. Pasien demam tifoid dewasa yang menggunakan terapi antibiotik kombinasi

c. Pasien demam tifoid dewasa dengan penyakit penyerta yang timbul bersamaan (seperti hipertensi, diabetes mellitus, dan lain-lain).

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah efektifitas terapi dan efisiensi biaya yang dihitung dengan perhitungan ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Average Cost-Effectiveness Rasio*).

4.3.2 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah lama waktu rawat inap pasien di rumah sakit

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar yang telah dipilih oleh peneliti yaitu di Bagian Keuangan dan di Instalasi Rekam Medis. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan izin etik untuk melakukan penelitian dari Komisi Etik Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

4.5 Bahan dan Alat / Instrumen Penelitian

Pada penelitian ini instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpul data untuk mencatat data rekam medis dan data biaya pengobatan

pasien demam tifoid dewasa periode Januari 2017 – Juli 2019 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

4.6 Definisi Istilah / Operasional

Definisi istilah atau operasional pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Demam tifoid adalah suatu sindrom sistemik terutama yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dengan manifestasi klinis berupa demam yang dilihat dari peningkatan suhu badan diatas normal.
2. Lama hilangnya demam adalah jumlah hari dimana pasien mengalami demam sampai suhu tubuh mengalami penurunan sesuai pada rentang normal ($36^{\circ}\text{C} - 36,5^{\circ}\text{C}$)
3. Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotik levofloxacin atau sefiksim.
4. Lama rawat inap adalah jumlah hari dimana pasien dirawat di rumah sakit dan dinyatakan sembuh atau membaik oleh dokter sehingga pasien diizinkan pulang, serta berhenti mendapatkan terapi antibiotik levofloxacin dan sefiksim
5. Analisis efektivitas-biaya (*cost-effectiveness analysis*) merupakan metode analisis farmakoekonomi yang digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi dan efisiensi biaya dari pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotik levofloxacin atau

sefiksim.

6. Cara pengukurannya menggunakan metode CEA yaitu membandingkan biaya yang dikeluarkan dengan efektivitas terapi yang diperoleh.

7. Biaya medis langsung adalah sejumlah biaya yang dibayarkan oleh pasien atau keluarga pasien yang meliputi biaya perawatan pasien (biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya antibiotik, dan biaya obat lain yang berhubungan dengan terapi antibiotik).

4.7 Prosedur Penelitian / Pengumpulan Data

4.7.1 Persiapan

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapatkan persetujuan penelitian (ethical clearance) oleh Komisi Etik di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

4.7.2 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini adalah:

1. Peneliti datang ke Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.
2. Peneliti menjelaskan mengenai penelitiannya dan tujuan dari penelitian yang akan dilakukan serta meminta izin kepada pihak rumah sakit terkait untuk melakukan penelitian.
3. Setelah memperoleh izin, peneliti selanjutnya melakukan pencatatan data rekam medis dan data biaya pengobatan pasien demam tifoid dewasa yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar selama

periode Januari 2017 – Juli 2019 dengan menggunakan lembar pengumpulan data.

4. Data yang telah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan perhitungan ACER dan ICER untuk mengetahui efektivitas terapi dan efisiensi biaya dari penggunaan terapi antibiotik sefiksिम dan levofloxacin pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar.

4.7.3 Data Penelitian

Data yang diperlukan untuk penelitian ini adalah:

1. Data identitas pasien meliputi nama pasien, jenis kelamin, usia, nomor rekam medis dan status pasien (umum/asuransi).
2. Data penggunaan antibiotik levofloxacin atau sefiksिम meliputi dosis, cara pemberian, interval pemberian dan durasi terapi.
3. Data mengenai lamanya rawat inap pasien.
4. Data mengenai biaya medis langsung yang lengkap (biaya antibiotik, biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, dan biaya obat lain yang berhubungan dengan terapi antibiotik).

4.8 Analisis Data

Data penelitian yang diperoleh kemudian diolah sehingga didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Jumlah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloxacin dan sefiksिम.
2. Rata-rata total biaya pengobatan (biaya rawat inap, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya tindakan medis lainnya, dan biaya obat) pada pasien

demam tifoid dewasa yang menggunakan antibiotik levofloxacin atau sefiksिम.

3. Rata-rata lama rawat inap yang menggunakan antibiotik sefiksिम dan levofloxacin.

4. Perbandingan efektivitas terapi antibiotik sefiksिम dan levofloxacin pada pasien demam tifoid dewasa

Selanjutnya dilakukan analisis efektivitas terapi dan efisiensi biaya dengan menggunakan perhitungan berikut:

1. ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*)

$$ACER = \frac{\text{Biaya total medis langsung (Rupiah)}}{\text{Rata - rata lama perawatan (hari)}}$$

2. ICER (*Average Cost-Effectiveness Rasio*)

$$ICER = \frac{\text{Biaya terapi A - biaya terapi B (Rupiah)}}{\text{Efektivitas terapi A - Efektivitas terapi B (\%)}}$$

Analisis efektifitas biaya dinyatakan dalam dua rasio yaitu ACER dan ICER yang menunjukkan biaya tambahan yang membebaskan pengobatan alternatif dan pengobatan lain dibandingkan dengan efek tambahan, manfaat, atau memberikan hasil. Namun analisis efektifitas biaya hanya dapat menilai obat dalam skala mikro membandingkan alternatif pengobatan dengan hasil terapi yang sama (Trask,2011)

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Pengambilan data penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar pada bagian Rekam Medis dan Bagian Keuangan Rumah Sakit.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin atau sefiksिम. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan sumber data sekunder. Data sekunder yang digunakan pada penelitian ini yaitu data rekam medis dan data biaya medis langsung pasien demam tifoid dewasa. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan teknik *total sampling* yaitu digunakan seluruh data rekam medis pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik Levofloksasin atau Sefiksिम di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar periode Januari 2017 sampai dengan Juli 2019 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 28 pasien.

5.1 Karakteristik Pasien Demam Tifoid Dewasa

Pada penelitian yang telah dilakukan didapatkan data karakteristik pasien demam tifoid dewasa pada Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar meliputi jenis kelamin dan status pembayaran. Data karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin didapatkan 2 kelompok yaitu laki-laki dan perempuan sedangkan data karakteristik pasien berdasarkan status pembayaran didapatkan 2 kelompok yaitu status pembayaran Umum dan JKN.

Tabel 5.1.1 Jenis Kelamin Pasien Demam Tifoid Dewasa

Jenis Kelamin	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Laki-laki	12	42,86
Perempuan	16	57,14
Total	28	100

Berdasarkan tabel 5.1.1 dapat diketahui adanya perbedaan yang tidak cukup signifikan antara jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki maupun yang berjenis perempuan. Pasien yang demam tifoid dewasa dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah 12 orang dengan presentase sebesar 42,86% sedangkan pasien demam tifoid dewasa yang berjenis kelamin perempuan berjumlah 16 orang dengan presentase sebesar 57,14%.

Tabel 5.1.2 Status Pembayaran Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Status	Jumlah pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	Umum	3	15
	JKN	17	85
	Total	20	100
Antibiotik	Status	Jumlah pasien	Persentase (%)
Sefiksिम	Umum	2	25
	JKN	6	75
	Total	8	100

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan jumlah pasien demam tifoid dewasa pada terapi antibiotik Levofloksasin dan sefiksिम. Penggunaan terapi antibiotik levofloksasin lebih banyak dibandingkan dengan penggunaan antibiotik sefiksिम pada pasien demam tifoid dewasa pada Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Dari hasil tersebut menunjukkan adanya

perbedaan antara pasien demam tifoid dewasa dengan status pembayaran Umum dan JKN.

5.2 Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan data pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dapat diketahui jumlah pasien yang mendapatkan terapi levofloksasin atau sefiksिम seperti terlihat pada tabel

5.2 berikut:

Tabel 5.2 Penggunaan Terapi Antibiotik Pasien Demam Tifoid Dewasa

Terapi Antibiotik	Jumlah pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	20	71,43
Sefiksिम	8	28,57
Total	28	100

Berdasarkan tabel 5.2 dapat diketahui bahwa pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin lebih banyak yaitu berjumlah 20 orang dengan presentase 71,43% dibandingkan dengan pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksिम yang berjumlah 8 orang dengan presentase 28,57%.

5.3 Dosis Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan data pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar diperoleh data mengenai regimen dosis terapi antibiotik levofloksasin dan sefiksिम pada pasien seperti yang terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.3 Dosis Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Regimen Dosis	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	1dd 500mg	2	10
	2dd 500mg	14	70
	1dd 750mg	4	20
Total		20	100
Sefiksिम	2dd 100mg	7	87,50
	2dd 200mg	1	12,50
Total		8	100

Berdasarkan tabel 5.3 dosis terapi antibiotik levofloksasin yang banyak digunakan pada pasien demam tifoid dewasa yaitu 2 dd 500 mg dengan jumlah pasien sebanyak 2 orang dengan presentase sebesar 70%. Pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan regimen dosis terapi levofloksasin 1 dd 500 mg berjumlah 2 orang dengan presentase sebesar 10%. Pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan regimen dosis terapi levofloksasin 1 dd 750 mg berjumlah 4 orang dengan presentase sebesar 20%.

Dosis terapi antibiotik sefiksिम yang paling banyak digunakan pada pasien demam tifoid dewasa yaitu 2 dd 100 mg dengan jumlah pasien sebanyak 7 orang dengan presentase sebesar 87,50%. Pasien yang mendapatkan regimen dosis terapi 2 dd 200 mg berjumlah 1 orang dengan presentase sebesar 12,50%.

Perbedaan regimen dosis yang diberikan dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti derajat keparahan pasien, kondisi umum pasien, status imun yang berbeda pada tiap individu (Susono dkk., 2014)

5.4 Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan data pasien demam tifoid dewasa dalam rekam medis Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dapat diketahui lama rawat inap dari masing-masing pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dan sefiksिम seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.4.1 Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Lama Inap (Hari)	Dosis (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	3	1x500	2	22,2
		1x750	1	
		2x500	1	
		Total	4	
4	1x500	1x750	4	27,8
		1x750	1	
		Total	5	
5	1x500	1x750	3	22,2
		1x750	1	
		Total	4	
6	1x500	1x750	4	27,8
		1x750	1	
		Total	5	
Total	Total		18	100
Rata-Rata	4,55			
Sefiksim	3	2x100	1	12,5
		2x100	1	
		Total	1	
		4	2x100	
2x100	3			
Total	3			
5	2x100	2x200	2	37,5
		2x200	1	
		Total	3	
6	2x100	2x100	1	12,5
		2x100	1	
		Total	1	
Total	Total		8	100
Rata-Rata	4,5			

Berdasarkan tabel 5.4.1 rata-rata lama rawat inap pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar yang paling cepat adalah pasien demam tifoid dewasa dengan terapi antibiotik sefiksim yaitu selama 4,5 hari dengan jumlah pasien yaitu 8 orang. Rata-rata lama

rawat inap pada pasien demam tifoid dewasa dengan terapi antibiotik levofloksasin yaitu 4,55 hari dengan jumlah pasien 18 orang.

5.5 Lama Hilangnya Demam Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan data pasien demam tifoid dewasa dalam rekam medis Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dapat diketahui lama hilangnya demam dari masing-masing pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dan sefiksim seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 5.5.1 Lama Hilangnya Demam Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Lama Hilangnya Demam (Hari)	Dosis (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	1	1x500	2	26,3
		1x750	2	
		2x500	1	
		Total	5	
	2	1x500	3	
1x750		1		
Total		4		
3	1x500	7	36,8	
	Total	7		
4	1x500	1	10,5	
		1x750		1
	Total	2		
5	1x500	1	5,3	
	Total	1		
Total			19	100
Rata-Rata	2,47			
Sefiksim	1	2x100	2	25
		Total	2	
2	2x100	5	5	
		Total		5

Antibiotik	Lama Hilangnya Demam (Hari)	Dosis (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Selfiksिम		Total	5	62,5
	4	2x200	1	
		Total	1	12,5
	Total		8	100
Rata-Rata	2			

Berdasarkan tabel 5.5.1 dapat diketahui rata-rata lama hilangnya demam pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar yang paling cepat adalah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksिम yaitu selama 2 hari dengan jumlah pasien sebanyak 8 orang sedangkan rata-rata lama hilangnya demam yang paling lama adalah pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksिम yaitu 2,47 hari dengan jumlah pasien sebanyak 19 orang.

5.6 Perbandingan Efektivitas Terapi Antibiotik Pada Pasien Demam tifoid Dewasa

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efektivitas dilihat dari rata-rata lama rawat inap dan rata-rata hilangnya demam pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin atau sefiksिम. Perbedaan efektivitas tersebut ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 5.6.1 Perbandingan Efektivitas Terapi Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid dewasa

Antibiotik	Rata-rata Lama Rawat Inap (Hari)	Rata-rata Lama Hilangnya Demam (Hari)
Levofloksasin	4,55	2,47
Sefiksिम	4,5	2

Berdasarkan tabel 5.6.1 menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin memiliki rata-rata lama rawat inap selama 4,55 hari dan rata-rata lama hilangnya demam selama 2,47 hari. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksिम memiliki rata-rata lama rawat inap selama 4,5 hari dan rata-rata lama hilangnya demam selama 2 hari.

5.7 Kadar Leukosit Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan data laboratorium yang tercantum dalam rekam medis pasien demam tifoid dewasa, didapatkan hasil kadar leukosit pasien saat masuk rumah sakit sebagai berikut:

Tabel 5.7.1 Data Kadar Leukosit Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Kategori	Dosis (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	Tinggi (>11.300)	1x500	5	35
		1x750	2	
		Total	7	
		Normal (4.400-11.300)	1x500	
1x750	2			
2x500	2			
Total	12			
Rendah (<4.400)	Tinggi (>11.300)	1x500	1	5
		Total	1	
Total			20	100
Sefiksिम	Tinggi (>11.300)	2x100	2	25
		Total	2	

Antibiotik	Kategori	Dosis (mg)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Sefiksim	Normal (4.400-11.300)	2x100	4	62,5
		2x200	1	
		Total	5	
	Rendah (<4.400)	2x100	1	12,5
		Total	1	
Total			8	100

Berdasarkan tabel 5.7.1 menunjukkan data kadar leukosit pasien demam tifoid dewasa. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dengan kategori kadar leukosit tinggi yang menerima regimen dosis 1 dd 500 mg sebanyak 5 pasien, dan yang menerima regimen dosis 1 dd 750 mg sebanyak 2 pasien. Jadi jumlah pasien dengan kategori kadar leukosit tinggi yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin sebanyak 7 pasien dengan presentase 35%. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dengan kategori kadar leukosit normal yang menerima regimen dosis 1 dd 500 mg sebanyak 8 pasien, yang menerima regimen dosis 1 dd 750 mg sebanyak 2 pasien dan yang menerima regimen dosis 2 dd 500 mg sebanyak 2 pasien. Jadi jumlah pasien dengan kategori kadar leukosit normal yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin sebanyak 12 pasien dengan presentase 60%. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dengan kategori kadar leukosit rendah yang menerima regimen dosis 1 dd 500 mg sebanyak 1 pasien dengan presentase 5%.

Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksime dengan kategori kadar leukosit tinggi yang menerima regimen dosis 2 dd 100 mg sebanyak 2 pasien dengan presentase 25%. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksime dengan kategori kadar leukosit normal yang menerima regimen dosis 2 dd 100 mg sebanyak 4 pasien, yang menerima regimen dosis 2 dd 200 mg sebanyak 1 pasien. Jadi jumlah pasien dengan kategori kadar leukosit normal

yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksim sebanyak 5 pasien dengan presentase 62,5%. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksim dengan kategori kadar leukosit rendah yang menerima regimen dosis 2 dd 100 mg sebanyak 1 pasien dengan presentase 12,5%. Dari data tersebut diperoleh jumlah pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin maupun sefiksim lebih banyak memiliki kadar leukosit dalam rentang normal.

5.8 Data Biaya Medis Langsung Pasien Demam Tifoid Dewasa

Berdasarkan hasil penelitian pada data rekam medis dan data pengeluaran selama menjalani rawat inap pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar, data yang diperoleh adalah biaya medis langsung pasien meliputi biaya antibiotik, biaya perawatan dan total biaya medis langsung. Biaya perawatan pasien meliputi biaya visite dokter, biaya obat simptomatik, asuhan keperawatan, pemeriksaan laboratorium, ahli gizi, biaya administrasi. Data biaya medis langsung pada pasien demam tifoid dewasa yang mendapat terapi levofloksasin atau sefiksim dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.8.1 Biaya Medis Langsung Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Jumlah Pasien	Total Biaya Medis Langsung (Rupiah)	Rata-rata Total Biaya Medis Langsung (Rupiah)
Levofloksasin	20	53.275.144	2.663.757
Sefiksim	8	19.242.499	2.405.312

Berdasarkan tabel 5.8.1 dapat dilihat bahwa rata-rata total biaya medis langsung pada pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik

Levofloksasin yaitu Rp 2.663.757 sedangkan rata-rata total biaya medis

langsung pada pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksिम yaitu Rp 2.405.312.

5.9 Analisis Cost Effectiveness (CEA)

Dalam penelitian untuk menentukan ektivitas dilihat dari lama rawat inap dan lama hilangnya demam. Efektivitas dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok antibiotik yang efektif dan tidak efektif. Pemberian terapi antibiotik pada pasien demam tifoid dapat dikatakan efektif menurut Etikasari tahun 2012 apabila dapat menghasilkan lama rawat inap ≤ 6 hari. Sedangkan dilihat dari lama hilangnya demam dapat dikatakan efektif apabila menghasilkan lama hilangnya demam ≤ 5 hari (Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Indonesia, 2009).

Tabel 5.9.1 Perhitungan Efektivitas Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Evaluasi Efektivitas	Efektivitas			
		Lama Rawat Inap		Lama Hilangnya Demam	
		Jumlah Pasien	Persentase (%)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Levofloksasin	Efektif	18	90	19	95
	TidakEfektif	2	10	1	5
	Total	20	100	20	100
Sefiksिम	Efektif	8	100	8	100
	TidakEfektif	0	0	0	0
	Total	8	100	8	100

Berdasarkan tabel 5.9.1 menunjukkan perhitungan ektivitas antibiotik pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar dapat dievaluasi jumlah pasien yang dikelompokkan efektif dengan pemberian antibiotik Levofloksasin yaitu sebanyak 18 orang dengan presentase sebesar 90% dilihat dari lama rawat inap sedangkan jumlah pasien yang dikelompokkan efektif dengan pemberian

antibiotik Levofloksasin dilihat dari lama hilangnya demam yaitu sebanyak 19 orang dengan presentase sebesar 95%. Efektivitas antibiotik sefiksim adalah 100% yang dilihat dari lama rawat inap dan lama hilangnya demam dengan jumlah pasien 8 orang.

Pada penelitian ini dilakukan analisis cost-effectiveness untuk memperoleh terapi antibiotik yang memiliki total biaya medis langsung yang rendah dengan efektivitas yang paling tinggi pada pasien demam tifoid demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin dan sefiksim. Perhitungan efektivitas biaya yang dilakukan dengan menggunakan rumus berikut:

$$ACER = \frac{\text{Rata - rata total biaya medis langsung (rupiah)}}{\text{Rata - rata outcome (hari)}}$$

Tabel 5.9.2 Perhitungan ACER Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Total Medis Langsung (Rp)	Efektivitas (Hari)		Biaya Total Medis Langsung (Rp)/Hari	
		Lama Rawat Inap	Lama Hilangnya Demam	Lama Rawat Inap	Lama Hilangnya Demam
Levofloksasin	2.663.757	4,55	2,47	525.441	1.078.444
Sefiksim	2.405.312	4,5	2	534.513	1.202.656

Berdasarkan tabel 5.9.2 menunjukkan nilai ACER pada pasien demam tifoid dewasa yang menggunakan antibiotik levofloksasin lebih rendah dibandingkan dengan antibiotik sefiksim. Namun ditinjau dari lama hilangnya demam antibiotik sefiksim memiliki efektivitas paling tinggi namun memiliki cost yang lebih tinggi. Sehingga diperlukan perhitungan ICER untuk mengetahui penambahan biaya untuk mengurangi lama hilangnya demam.



Adapun rumus yang digunakan untuk menghitung nilai ICER adalah sebagai berikut:

$$ICER = \frac{\text{Rata - rata biaya obat A (rupiah)} - \text{Rata - rata biaya obat B (Rupiah)}}{\text{Rata - rata outcome obat A (hari)} - \text{Rata - rata outcome obat B (hari)}}$$

Perhitungan ICER dapat dilihat pada tabel 5.9.3 berikut:

Tabel 5.9.3 Perhitungan ICER Pada Pasien Demam Tifoid Dewasa

Antibiotik	Selisih Biaya Total Medis Langsung per Hari (ΔC)		Selisih Efektifitas Antibiotik (Hari) (ΔE)		Nilai ICER (ΔC/ΔE)	
	Lama Rawat Inap	Lama Hilangnya Demam	Lama Rawat Inap	Lama Hilangnya Demam	Lama Rawat Inap	Lama Hilangnya Demam
Sefiksim dan levofloksasin	-	Rp 1.202.656 – Rp 1.078.444 = Rp 124.212	-	2-2,47 = - 0,47	-	-Rp 264.280

Berdasarkan tabel 5.9.3 menunjukkan hasil perhitungan nilai ICER pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Selisih biaya total medis langsung pada penggunaan antibiotik sefiksim dan levofloksasin yaitu Rp 124,212 dan selisih efektivitas yang ditinjau dari lama hilangnya demam yaitu 0,47 hari. Nilai ICER yang dihasilkan yaitu Rp 264.280 merupakan besarnya biaya tambahan yang diperlukan untuk memperoleh pengurangan 1 hari lama hilangnya demam. Perhitungan ICER pada lama rawat inap tidak diperlukan karena sudah terlihat jelas bahwa antibiotik levofloksasin memiliki nilai ACER yang paling rendah ditinjau dari lama rawat inap dan lama hilangnya demam.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian analisis *cost-effectiveness* penggunaan antibiotik levofloksasin dan sefiksिम pada pasien demam tifoid dewasa dilakukan di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar untuk mengetahui antibiotik manakah yang memiliki *cost effectiveness* paling tinggi antara antibiotik levofloksasin dan sefiksिम untuk terapi demam tifoid dewasa. Pengambilan data secara retrospektif menggunakan sumber data sekunder pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar periode Januari 2017 – Juli 2019. Data sekunder yang digunakan yaitu data rekam medis dan data biaya medis langsung pasien selama menjalani rawat inap di rumah sakit. Metode pengambilan data pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan data karakteristik pasien yaitu jenis kelamin pasien. Pada tabel 5.1.1 menunjukkan bahwa jumlah sampel yang telah diperoleh yaitu 28 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel tersebut terdiri dari 12 orang laki-laki (42,86%) dan 16 orang perempuan (57,14%). Berdasarkan Tabel 5.1.1 dapat diketahui bahwa penyakit demam tifoid dewasa lebih banyak dialami oleh pasien berjenis kelamin perempuan. Hal ini dapat dikarenakan mayoritas perempuan kurang dalam menjaga asupan makanan yang bergizi, bahkan banyaknya aktivitas perempuan yang bekerja diluar rumah tanpa

diimbangi dengan istirahat yang cukup, maka dapat menyebabkan imun tubuh menjadi buruk dan mudah terserang penyakit. Namun hal ini berbanding terbalik dengan menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Pramitasari tahun 2013 yang menyatakan bahwa laki-laki memiliki risiko menderita demam tifoid dibandingkan dengan perempuan dikarenakan laki-laki lebih banyak beraktivitas di luar rumah sehingga mengkonsumsi makanan siap saji atau makanan warung yang biasanya banyak mengandung penyedap rasa dan kebersihan yang belum terjamin, dibandingkan wanita yang lebih menyukai masakan dari rumah daripada masakan dari luar rumah sehingga perempuan lebih memperhatikan kebersihan makanan yang akan dikonsumsi. Kebiasaan ini menyebabkan laki-laki lebih rentan terkena penyakit yang ditularkan melalui makanan seperti demam tifoid (Pramitasari,2013).

Pada tabel 5.1.2 dapat diketahui bahwa pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin berjumlah 20 orang dengan status pembayaran Umum berjumlah 3 orang (15%) sedangkan pasien yang mendapatkan terapi levofloksasin dengan status pembayaran JKN didapatkan pasien berjumlah 17 (85%). Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksim berjumlah 8 orang dengan status pembayaran Umum berjumlah 2 orang (25%) sedangkan pasien yang mendapatkan terapi sefiksim dengan status pembayaran JKN berjumlah 6 (75%). Dari hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan antara pasien demam tifoid dewasa dengan status pembayaran Umum dan JKN.

Terapi antibiotik yang digunakan pada pasien demam tifoid dewasa pada tabel 5.2 yang menunjukkan bahwa anitibiotik yang levofloksasin lebih banyak digunakan selama periode Januari 2017- Juli 2019 berjumlah 20 orang sedangkan penggunaan antibiotik sefiksim berjumlah 8 orang. Pemilihan pemberian antibiotik

pada pasien demam tifoid dewasa tidak bergantung pada status pembayaran pasien melainkan pemilihan dan penggunaan antibiotik pada pasien harus sesuai dengan hasil kultur dan disesuaikan dengan sensitivitas terhadap *Salmonella typhi*. Pemberian antibiotik yang sensitif dan tepat terhadap *Salmonella typhi* akan memberikan keberhasilan terapi pada pasien (Hadinegoro, 2012).

Penggunaan antibiotik levofloksasin dan sefiksim pada pasien demam tifoid dewasa di Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar sesuai dengan tata pelaksanaan demam tifoid menurut WHO tahun 2003. Obat tersebut menjadi pilihan karena saat ini golongan kloramfenikol yang dinyatakan sebagai obat lini pertama tidak lagi digunakan sebagai obat lini pertama karena berkaitan erat dengan tingginya tingkat kekambuhan dan efek samping yang ditimbulkan. Adapun beberapa efek samping yang mungkin ditimbulkan dari penggunaan kloramfenikol pada dewasa maupun anak jika dikonsumsi jangka panjang yaitu supresi sumsum tulang, *grey baby syndrome*, pertumbuhan candida di saluran cerna, dan timbulnya ruam (Melarosa *et al.*, 2019). Antibiotik golongan fluoroquinolone (levofloksasin) merupakan terapi yang efektif untuk demam tifoid yang disebabkan isolat tidak resisten terhadap fluoroquinolone dengan angka kesembuhan klinis sebesar 98%, dan angka kekambuhan serta fecal carrier kurang dari 2%. Fluoroquinolone memiliki penetrasi ke jaringan yang sangat baik, dapat membunuh *S. typhi* intraseluler di dalam monosit/makrofag, serta mencapai kadar yang tinggi dalam kandung empedu dibandingkan antibiotik lain (Nelwan, 2012). Penggunaan terapi antibiotik alternatif untuk demam tifoid yaitu sefiksim. Antibiotik Sefiksim memiliki angka kesembuhan klinis lebih dari 90% dengan waktu penurunan demam 5-7 hari, durasi pemberiannya lama (14 hari)

dan angka kekambuhan serta fecal carrier terjadi pada kurang dari 4% (Nelwan,2012).

Berdasarkan tabel 5.3 dapat diketahui regimen dosis terapi yang diberikan pada pasien demam tifoid dewasa berbeda-beda. Regimen dosis yang diberikan berbeda-beda dikarenakan dosis terapi obat antibiotik disesuaikan dengan dengan tingkat keparahan penyakit dan kondisi kesehatan pasien.

Regimen dosis terapi yang antibiotik levofloksasin yang diberikan pada pasien demam tifoid dewasa yaitu 500 mg 1-2 kali baik itu diberikan secara oral maupun iv (PDR,2018). Berdasarkan hasil penelitian, pasien yang mendapatkan regimen dosis 2 dd 500 mg dengan jumlah pasien sebanyak 2 orang dengan presentase sebesar 70%. Pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan regimen dosis terapi levofloksasin 1 dd 500 mg berjumlah 2 orang dengan presentase sebesar 10%. Pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan regimen dosis terapi levofloksasin 1 dd 750 mg berjumlah 4 orang dengan presentase sebesar 20%. Regimen dosis antibiotik levofloksasin yang diterima pasien sudah sesuai dosis terapi.

Dosis terapi antibiotik sefiksim yang dapat diberikan pada pasien demam tifoid dewasa yaitu 100-200 mg 2 dd 1 (WHO,2003). Berdasarkan data yang diperoleh, pasien yang mendapatkan regimen dosis 2 dd 100 mg dengan jumlah pasien sebanyak 7 orang dengan presentase sebesar 87,50%. Pasien yang mendapatkan regimen dosis terapi 2 dd 200 mg berjumlah 1 orang dengan presentase sebesar 12,50%. Regimen dosis antibiotik sefiksim yang diterima pasien sudah sesuai rentang dosis terapi.

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera pada tabel 5.4.1 menunjukkan lama rawat inap pasien demam tifoid dewasa pada Instalasi Rawat Inap Rumah

Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin memiliki rata-rata lama rawat inap selama 4,55 hari dengan jumlah pasien 18 orang. Sedangkan pasien yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksim memiliki rata-rata lama rawat inap selama 4,5 hari dengan jumlah pasien 8 orang. Penggunaan antibiotik sefiksim menghasilkan lama rawat inap yang lebih cepat dibandingkan dengan penggunaan antibiotik levofloksasin. Hasil yang diperoleh sedikit berbeda dengan hasil penelitian Hidayati dkk., 2015 yang menyatakan bahwa lama rawat inap pasien demam tifoid yang mendapatkan terapi antibiotik sefiksim yaitu selama 4 hari. Berdasarkan penelitian Hidayat (2018) rata-rata lama rawat inap pasien demam tifoid yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin adalah selama 2,96 hari. Lama rawat inap pasien di rumah sakit dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti derajat keparahan penyakit, kondisi umum pasien, kemungkinan penyakit lain/komorbid, risiko terapi yang diterima selama perawatan, dan intervensi medis yang didapatkan selama perawatan di rumah sakit (Utari *et al*, 2013).

Salah satu parameter keberhasilan terapi demam tifoid yaitu lama hilangnya demam. Pada tabel 5.5.1 dapat diketahui rata-rata lama hilangnya demam pasien yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin yaitu 2,47 hari. Sedangkan rata-rata lama hilangnya demam pada pasien demam tifoid yang mendapatkan terapi sefiksim yaitu 2 hari. Berdasarkan hasil penelitian penggunaan antibiotik sefiksim lebih cepat dalam hal menurunkan demam pada pasien demam tifoid. Lama hilangnya demam pada pasien dapat dipengaruhi beberapa faktor yaitu kemungkinan pasien telah mengkonsumsi obat sebelum masuk ke rumah sakit, derajat keparahan pasien, status imun yang berbeda pada tiap individu (Susono dkk., 2014).

Penelitian ini menggunakan sudut pandang penyedia layanan kesehatan dan jenis biaya yang digunakan adalah biaya medis langsung. Biaya medis langsung yang digunakan meliputi biaya medis langsung pasien meliputi biaya obat, biaya perawatan, biaya visite dokter, asuhan keperawatan, pemeriksaan laboratorium, ahli gizi, biaya administrasi. Biaya medis langsung yang di perlukan berdasarkan sudut pandang penyedia layanan kesehatan menurut Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi oleh Kementrian Kesehatan (2013) yaitu biaya yang terkait langsung dengan perawatan kesehatan termasuk biaya obat, biaya perbekalan kesehatan, biaya konsultasi dokter, biaya jasa perawat, biaya penggunaan fasilitas rumah sakit (kamar rawat inap, peralatan kesehatan), dan uji laboratorium.

Pada penelitian ini dilakukan analisis ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) dan ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) untuk mengetahui efektivitas dan efisiensi penggunaan antibiotik levofloksasin dan sefiksim pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Gianyar. Digunakannya metode ACER untuk mengetahui manakah diantara antibiotik levofloksasin atau sefiksim yang lebih *cost-effective* dilihat dari biaya dibagi dengan outcome terapi. Apabila terapi antibiotik mempunyai efektivitas lebih tinggi dengan biaya yang lebih rendah maka dapat dikatakan penggunaan antibiotik tersebut lebih *cost-effective*. Jika terdapat pilihan alternative yang mempunyai biaya lebih tinggi dengan efektivitas tinggi atau biaya lebih rendah dengan efektivitas rendah, maka dapat dilakukan perhitungan ICER yang bertujuan untuk memperoleh gambaran biaya tambahan yang diperlukan untuk mendapatkan peningkatan effectivitas per satuan outcome.

Pada tabel 5.7.1 memperlihatkan data jumlah pasien demam tifoid dewasa yang mendapatkan terapi antibiotik levofloksasin maupun sefiksim lebih banyak memiliki kadar leukosit dalam rentang normal. Jumlah leukosit pada sediaan darah tepi pada kebanyakan kasus demam tifoid berada dalam batas normal (Musnelina, 2004). Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan widal atau imunoglobulin sebagai pengujian tambahan untuk penegakkan diagnosis demam tifoid.

Pada tabel perhitungan efektivitas, penggunaan antibiotik levofloksasin, pada pasien demam tifoid menghasilkan efektivitas sebesar 90% dilihat dari lama rawat inap sedangkan dilihat dari lama hilangnya demam menunjukkan efektivitas sebesar 95%. Untuk penggunaan antibiotik sefiksim menghasilkan efektivitas sebesar 100% yang ditinjau dari lama rawat inap dan lama hilangnya demam.

Berdasarkan tabel 5.9.2 menunjukkan nilai ACER pasien demam tifoid dewasa. Dilihat dari nilai ACER lama rawat inap menunjukkan bahwa antibiotik levofloxacin lebih *cost-effective* dibandingkan dengan antibiotik sefiksim sedangkan dilihat dari efektivitas lamanya hilang demam, antibiotik sefiksim memiliki efektivitas yang tinggi daripada antibiotik levofloksasin namun memerlukan cost yang lebih tinggi sehingga perlu dilakukan perhitungan ICER untuk mengetahui biaya tambahan yang diperlukan untuk memperoleh peningkatan efektivitas pada lama hilangnya demam. Pada tabel 5.9.3 menunjukkan perhitungan ICER pada pasien demam tifoid dewasa didapatkan hasil yaitu nilai ICER sebesar Rp 264.280 yang menyatakan bahwa penggunaan antibiotik sefiksim membutuhkan biaya tambahan sebesar Rp. 264,280 memperoleh pengurangan 1 hari lama hilangnya demam. Berdasarkan hasil perhitungan ICER pada pasien demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap

Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani menunjukkan penggunaan antibiotik sefiksim lebih *cost-effective*. Hasil penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian Hidayat (2018) menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik levofloksasin lebih *cost-effective* dibandingkan dengan antibiotik seftriakson dengan nilai ACER Rp 2,786.150 dengan rerata lama rawat inap selama 2,96 hari.

Lama rawat inap mencapai 10 hari atau lebih dari 10 hari dapat diakibatkan oleh beberapa faktor seperti pasien merupakan karier (*carrier*) dan relaps serta dapat diakibatkan oleh penderita yang telah terinfeksi oleh bakteri yang sudah resisten sehingga pengobatan yang dilakukan membutuhkan waktu yang cukup lama (Purba *et al.*,2016). Status pembayaran pasien juga dapat mempengaruhi lama rawat inap (Lorensia *et al.*,2018).

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian

Implikasi kefarmasian dari penelitian ini ditinjau dari segi penyedia layanan kesehatan yaitu dapat menyederhanakan pilihan terapi untuk demam tifoid dewasa. Pemilihan obat yang lebih *cost-effective* dapat memberikan outcome berupa lama rawat inap dan lama hilangnya demam yang lebih singkat sehingga pasien demam tifoid dewasa dapat sembuh dan pulang dengan cepat.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu tidak dapat dilakukannya konfirmasi apabila terdapat data yang tidak jelas yang tercantum pada rekam medis dikarenakan penelitian dilakukan secara retrospektif. Pengambilan data yang dilakukan secara retrospektif sehingga tidak bisa dilakukan komunikasi secara langsung dengan dokter yang menangani pasien yang menyebabkan keterbatasan dalam konfirmasi hal yang kurang jelas mengenai data pasien

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan perhitungan ACER, antibiotik yang lebih *cost-effective* untuk terapi demam tifoid dewasa di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah

Sanjiwani Gianyar yaitu penggunaan antibiotik levofloxacin ditinjau dari lama rawat inap dikarenakan memiliki nilai ACER yang paling rendah. Sedangkan berdasarkan lama hilangnya demam, sefiksim lebih efektif berdasarkan perhitungan ICER dengan hasil yaitu sefiksim membutuhkan tambahan biaya sebesar Rp 251.146 untuk setiap pengurangan 1 hari lama hilangnya demam.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dan yang telah dibahas, maka disarankan perlu dilakukannya penelitian serupa pada rumah sakit berbeda untuk dapat dijadikan bahan pertimbangan dan bahan kajian penelitian analisis farmakoekonomi pada penggunaan antibiotik levofloksasin dan sefiksim pada pasien demam tifoid dewasa oleh penyedia layanan kesehatan sehingga dapat membantu dalam penyusunan formularium rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

Andayani, T.M. 2013. *Farmakoekonomi Prinsip dan Metodologi*. Yogyakarta:

Bahasa Ilmu. Halaman 20-30.

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2007. *Riset Kesehatan Dasar*

(*RISKESDAS*). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Cita, Yatnita P. 2011. Bakteri Salmonella Typhi Dan Demam Tifoid. *Jurnal*

Kesehatan Masyarakat, 2011; 6(1).

Depkes R.I. 2008. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta.

Haluang dkk. 2015. Analisis Biaya Penggunaan Antibiotik Pada Penderita Demam

Tifoid Anak di Instaklasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

periode Januari 2013 – Juni 2014. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2015; 4(3), Page

2302 – 2493.

Hadinegoro SR, Kadim M, Devaera Y, Idris NS, Ambarsari CG. 2012. *Pendidikan*

Kedokteran Berkelanjutan LXIII: Update Management of Infectious Diseases

and Gastrointestinal Disorders. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak

FKUI RSCM.

Hidayat, Muhammad. 2018. Cost-Effectiveness Analysis Penggunaan Antibiotik

Untuk Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Di RSUD Bangil Tahun 2016. *Tugas*

akhir. Malang : Universitas Maulana Malik Ibrahim.

Hidayati dkk. 2015. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Kasus Demam Tifoid

Anak Di Rumah Sakit Umum Bethesda Serukam Bengkayang Periode

Januari 2013- Desember 2015. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2018, 4(5), Page 1-10.

Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Buku Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. Jakarta.

Nelwan. 2012. *Tata Laksana Terkini Demam Tifoid*. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI/RSCM.

Pramitasari, Okky Purnia. 2013. Faktor Resiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid Pada Penderita Yang Dirawat Di Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2013; 2(1), Halaman 1-10.

Prescriber's Digital Reference. 2018. Levofloxacin. Available from: <https://www.pdr.net/drug summary/levofloxacin-271>.

Rampengan, Novie Homenta. 2013. *Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Komplikasi pada Anak*. Manado: Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.

Rizvi, Qamar. 2007. Effectiveness Of Anti-Thypoid Drugs Currently Used In Pakistan. *Pakistan Journal of Surgery*, 2007; 23(1), Page 57-64.

Saputra dkk. 2017. Hubungan pengetahuan, Sikap dan Kebiasaan Makan Dengan Gejala Demam Tifoid Pada Mahasiswa Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Halu Oleo Tahun 2017. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, 2017; 2(6), Page 250-731.

Sitorus dkk. 2017. Analisis Pembiayaan Kesehatan Bersumber Pemerintah Di Kota Serang Tahun 2014-2016. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia*, 2017; 6(3), Page 138 – 148.

Susilaningtyas, Wydha Septia. 2016. Analisis Cost-effectiveness Penggunaan Sefotaksim, Seftriakson, Dan Levofloksasin Pada Pasien Demam Tifoid Anak Dengan Status Pembayaran Umum dan Jaminan Kesehatan Nasional. *Tugas Akhir*. Malang: Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Susono F, Sudarso, Githa Fungie Galistiani. 2014. Cost Effectiveness Analysis Pengobatan Pasien Demam Tifoid Pediatrik Menggunakan Cefotaxime dan Chloramphenicol Di Instalasi Rawat Inap RSUD Prof.DR. Margono Soekarno. *Pharmacy*, Vol. 11 No. 01.

Trask, S.L. 2011. *Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications*. New York: The McGraw-Hill Companies.

Utami, ER. 2011 *Antibiotika, Resistensi, dan Rasionalitas Terapi*. Malang: Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maliki.

Utari *et al*. 2013. Perbedaan lama rawat inap pasien dengan dan tanpa komorbid infeksi saluran kemih: studi pada pasien rawat inap di rsup dr. kariadi semarang. *Jurnal Medika Muda*, 2013.

WHO. 2011. *Top 10 Causes of Death*. www.who.int/mediacentre/factsheet/fs310en diakses 3 Juni 2018.

Widagdo. 2011. *Masalah dan Tatalaksana Penyakit Infeksi Pada Anak*. Jakarta: CV Sagung Seto.

Widoyono, 2011. *Penyakit Tropis: Epidemiologi, Penularan, Pencegahan dan Pemberantasannya*. Edisi kedua. Jakarta: Erlangga.

Widodo, Djoko. 2006. *Demam Tifoid dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FKUI Jilid III*. Jakarta: IPD FKUI