



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

**ANALISIS COST-EFFECTIVENESS PENGOBATAN DEMAM TIFOID
DENGAN MENGGUNAKAN ANTIBIOTIKA KLORAMFENIKOL DAN
CIPROFLOKSASIN DI BANGSAL PENYAKIT DALAM RSUP Dr. M.
DJAMIL PADANG**

TESIS



**NOVIA WIMINGGA
08 212 13061**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
2011**

Analisis *Cost Effectiveness* Pengobatan Demam Tifoid Dengan Menggunakan Antibiotika Kloramfenikol dan Ciprofloksasin di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M.Djamil Padang

Oleh : Novia Wimmingga

(Dibawah Bimbingan : Almahdy A, Nasrul Zubir, Khairil Armal)

RINGKASAN

Biaya pelayanan kesehatan khususnya biaya obat telah meningkat tajam dalam beberapa dekade terakhir. Hal ini disebabkan karena populasi pasien yang terus meningkat dengan konsekuensi meningkatnya penggunaan obat, adanya obat-obat baru yang lebih mahal dan perubahan pengobatan. Disisi lain sumber daya yang dapat digunakan terbatas, sehingga harus dicari agar pelayanan kesehatan menjadi lebih efisien dan lebih ekonomis. Studi khusus yang mempelajari hal tersebut dikenal dengan nama farmakoekonomi. Analisis *cost-effectiveness* sebagai salah satu metode dalam studi farmakoekonomi sosial dari kesehatan itu sendiri.

Demam tifoid termasuk salah satu penyakit infeksi bakteri yang banyak ditemukan di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Dengan ditemukannya MDR(*Multi Drug Resistance*) *Salmonella thypi*, maka pemilihan antibiotika alternatif menjadi faktor utama yang harus diperhatikan selain kendala biaya. Analisis efektifitas biaya atau *Cost Effectiveness Analysis (CEA)* merupakan salah satu jenis evaluasi ekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua alternatif pengobatan yang mempunyai efektifitas yang berbeda. Dimana *cost* dihitung dalam rupiah dan *outcome* dalam bentuk keberhasilan klinik

diperoleh dapat diketahui nilai ACE untuk masing-masing antibiotika adalah kloramfenikol Rp1.278.620 dan ciprofloksasin Rp 924.405. Untuk menentukan biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi dibandingkan terapi yang paling baik dengan menggunakan ICER. Dimana hasil nilai ICER adalah Rp1.337.123. Dari perhitungan *Incremental cost-effectiveness* diperoleh hasil perbandingan antara ciprofloksasin dan kloramfenikol yaitu sebesar Rp1.337.123. Hal ini menyatakan bahwa untuk mencapai efektifitas yang sama antara kloramfenikol dengan ciprofloksasin maka dibutuhkan biaya sebesar Rp 1.337.123.



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis dengan judul “Analisis *Cost-Effectiveness* Pengobatan Demam Tifoid Dengan Menggunakan Antibiotika Kloramfenikol dan Ciprofloksasin Di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M. Djamil Padang” adalah hasil kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan.

Jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, 18 Agustus 2011

Yang membuat pernyataan

(Novia Wimmingga, S.Farm, Apt)

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 13 November 1986 di Muaro Sijunjung, sebagai anak ketiga dari empat bersaudara dari ayah Ermizal dan Ibu Sumiatun. Penulis menamatkan SD pada tahun 1998, SMP tahun 2001 dan SMA pada tahun 2004 di Muaro Sijunjung. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang tahun 2008 dan memperoleh gelar Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang tahun 2010.

Pada tahun 2008 meneruskan pendidikan pada Program Studi Farmasi Peminatan Farmasi Komunitas dan Klinis Program Pascasarjana Universitas Andalas Padang.



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan dan penulisan tesis yang berjudul “Analisis Cost-Effectiveness Pengobatan Demam Tifoid Dengan Menggunakan Antibiotika Kloramfenikol dan Ciprofloksasin Di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M.Djamil” ini, yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Program Pendidikan Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Bapak Prof. DR. Almahdy. A, Apt sebagai ketua komisi pembimbing serta kepada Bapak Prof. DR. dr. H. Nasrul Zubir Sp.PD, KGEH dan Bapak Khairil Armal, S.Si, Sp.FRS, Apt sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan pengarahan dalam penulisan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, dengan hati terbuka penulis akan menerima saran dan kritikan yang membangun yang diperlukan untuk kesempurnaan tesis ini. Mudah-mudahan hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Padang, Juli 2011

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Farmakoekonomi	8
2.1.1. Tipe Analisis Farmakoekonomi	10
2.1.2. Manfaat dan Kekurangan Farmakoekonomi	16
2.1.2.1. Manfaat Farmakoekonomi	16
2.1.2.2. Kekurangan Farmakoekonomi	17
2.2. Identifikasi Biaya	18
2.2.1. Kerangka Untuk Menentukan Biaya	22
2.3. Demam Tifoid	25

2.3.1.	Definisi	25
2.3.2.	Etiologi	26
2.3.3.	Epidemiologi	27
2.3.4.	Patogenesis	27
2.3.5.	Manifestasi Klinis	30
2.3.6.	Relaps (Kambuh)	31
2.3.7.	Diagnosa	32
2.3.8.	Diagnosa Banding	32
2.3.9.	Pemeriksaan Laboratorium	33
2.3.10.	Komplikasi	34
2.3.11.	Penatalaksanaan	35
2.3.12.	Prognosis	40
2.3.13.	Pencegahan	40
2.4.	Tinjauan Tentang Kloramfenikol	41
2.4.1.	Tinjauan Kimia	41
2.4.2.	Indikasi dan Kontra Indikasi	42
2.4.3.	Efek Samping dan Peringatan	42
2.4.4.	Dosis	42
2.4.5.	Farmakokinetik	43
2.4.6.	Farmakodinamik	44
2.4.7.	Interaksi Obat	45
2.5.	Tinjauan Tentang Siprofloksasin	45

2.5.1.	Tinjauan Kimia	47
2.5.2.	Indikasi dan Kontra Indikasi	47
2.5.3.	Efek Samping dan Peringatan	48
2.5.4.	Dosis	48
2.5.5.	Farmakokinetik	49
2.5.6.	Farmakodinamik	50
2.4.7.	Interaksi Obat	51
III. METODOLOGI PENELITIAN		52
3.1.	Rancangan Penelitian	52
3.2.	Metoda Penelitian	52
3.3.	Waktu dan Tempat Penelitian	52
3.4.	Subjek Penelitian	52
3.5.	Sampel Penelitian	53
3.6.	Kriteria Inklusi	53
3.7.	Kriteria Eksklusi	53
3.8.	Batasan Variabel Operasional	53
3.9.	Cara Penelitian	54
3.10.	Prosedur Pengambilan Data	57
3.11.	Analisa Hasil	57
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		60
4.1.	Hasil	60
4.1.1.	Hasil Analisis Deskriptif	60

4.1.1.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Antibiotik	60
4.1.1.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	61
4.1.1.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Umur	62
4.1.1.4 Distribusi Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat	63
4.1.1.5 Distribusi Pasien Berdasarkan Evaluasi Efektifitas	64
4.1.2 Analisis <i>Cost-Effectiveness</i>	65
4.2 Pembahasan	66
4.2.1 Subjek Penelitian	66
4.2.2 Analisis Biaya	68
4.2.3 Analisis <i>Cost-Effectiveness</i>	69
4.2.4 Penggunaan Antibiotik	70
4.2.5 Evaluasi Efektifitas	73
V. KESIMPULAN DAN SARAN	75
5.1 Kesimpulan	75
5.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	81

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bakteri <i>Salmonella typhi</i>	26
Gambar 2.2 Skema Patogenesis Demam Tifoid	29
Gambar 2.3 Skema Penatalaksanaan Demam Tifoid	39
Gambar 2.4 Struktur Kimia kloramfenikol	41
Gambar 2.5 Struktur Siprofloksasin	47
Gambar 3.1 Skema Jalannya Penelitian	56
Gambar 3.2 Bagan Kerangka Konseptual Penelitian	58
Gambar 3.3 Kerangka Operasional Penelitian	59
Gambar 4.1 Grafik Persentase Pasien berdasarkan jenis Antibiotika	61
Gambar 4.2. Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	62
Gambar 4.3. Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Umur	63
Gambar 4.4 Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat	64
Gambar4.5 Grafik Efektifitas Pengobatan Demam Tifoid	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Biaya dan Efektivitas Obat A Dibandingkan Dengan Obat B	12
Tabel 2.2 Klasifikasi Kuinolon	46
Tabel 4.1. Distribusi Pasien Penelitian Berdasarkan Jenis Antibiotika Yang Digunakan	60
Tabel 4.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	61
Tabel 4.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Umur	62
Tabel 4.4 Distribusi Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat	63
Tabel 4.5 Distribusi Pasien Berdasarkan Evaluasi Efektifitas	64
Tabel 4.6 Perhitungan <i>Cost-Effectiveness</i> Rata-rata	65
Tabel 4.7 Perhitungan Incremental <i>Cost-Effectiveness</i> Kloramfenikol Dibandingkan Ciprofloksasin	66



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pembangunan bidang kesehatan di negara sedang berkembang pada umumnya menghadapi masalah rendahnya alokasi anggaran untuk sektor kesehatan. Hal ini diperberat dengan tingginya laju inflasi di bidang kesehatan. Di Indonesia perkiraan laju inflasi yang dibuat pada tahun 1989 menunjukkan bahwa laju inflasi sekitar 14 % atau 2-3 kali inflasi ekonomi secara umum. Faktor-faktor yang menyebabkan inflasi tersebut adalah naiknya biaya personel (gaji dan biaya jasa), biaya obat, serta biaya komponen non medis pelayanan kesehatan. Naiknya biaya personel antara lain disebabkan proses spesialisasi yang menyebabkan pelayanan kesehatan menjadi semakin padat karya. Jadi walaupun kenaikan gaji relatif kecil, namun biaya kesehatan secara keseluruhan naik karena semakin banyak jumlah tenaga kerja yang terlibat (Gani, 1998).

Selain itu, biaya pelayanan kesehatan dirasakan semakin meningkat akibat dari berbagai faktor, yaitu perubahan pola penyakit dan pola pengobatan, peningkatan penggunaan teknologi canggih, peningkatan permintaan masyarakat dan perubahan ekonomi global. Masalah biaya kesehatan (rumah sakit, dokter, obat, dll) sejak beberapa tahun terakhir telah banyak menarik perhatian, tidak saja dikalangan dunia kesehatan tetapi juga di luar dunia kesehatan. Sementara itu sesuai dengan kebijakan pemerintah, tenaga kesehatan diharapkan dapat lebih mendekatkan pelayanan kesehatan pada masyarakat. Dalam menjawab tantangan tersebut diperlukan

pemikiran-pemikiran khusus dalam meningkatkan efisiensi atau penggunaan dana secara lebih rasional (Surahman, 2001).

Biaya pelayanan kesehatan khususnya biaya obat telah meningkat tajam dalam beberapa dekade terakhir dan kecendrungan ini tampaknya akan terus berlanjut. Hal ini disebabkan karena populasi pasien usia lanjut yang terus meningkat dengan konsekuensi meningkatnya penggunaan obat, adanya obat-obat baru yang lebih mahal, dan perubahan pola pengobatan. Disisi lain sumber daya yang dapat digunakan terbatas, sehingga harus dicari agar pelayanan kesehatan menjadi lebih efisien dan ekonomis. Perkembangan farmakoepidemiologi saat ini tidak hanya meneliti penggunaan dan efek obat dalam hal khasiat (*efficacy*) dan keamanan (*safety*) saja. Tetapi juga menganalisa dari segi ekonominya. Studi khusus yang mempelajari hal tersebut dikenal dengan nama farmakoekonomi (Trisna, 2007).

Analisis *cost-effectiveness* sebagai salah satu metode dalam studi farmakoekonomi merupakan suatu penelitian untuk menemukan cara dalam meningkatkan efisiensi dan memobilisasi sumber dana dan dapat digunakan untuk membantu mengembangkan pemikiran-pemikiran khusus tanpa mengabaikan aspek-aspek sosial dari kesehatan itu sendiri (Sulastomo, 2003).

Demam tifoid termasuk salah satu penyakit infeksi bakteri yang banyak ditemukan di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Angka kesakitan demam tifoid menurut survey di rumah sakit meningkat dari tahun ke tahun dan menduduki tempat nomor 2 diantara 10 penyakit menular yaitu sebesar 34 % pada tahun 1981 sampai 1986. Angka kematian akibat penyakit ini mengalami penurunan sebesar 3,3% pada tahun 1974. Di RSUD Dr Soetomo selama periode 1996-2000 telah

dirawat 1563 penderita demam tifoid dengan mortalitas 1,09 %. Selain itu, beberapa peneliti juga melaporkan adanya kecendrungan peningkatan kekebalan terhadap obat pilihan untuk terapi demam tifoid (Indro, 1995 ; Soewandojo, 2002).

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan obat pilihan untuk terapi demam tifoid (Hadinegoro, 1999 ; Lolekha, 1995). Dosis kloramfenikol pada orang dewasa 4 kali 500 mg sehari oral atau intravena selang 4-5 hari bebas demam dengan lama perawatan berkisar antara 17-23 hari (Noer, 1996).

Pada lima tahun terakhir ini, para klinisi di beberapa negara mengamati adanya kasus demam tifoid yang berat bahkan fatal. Yang ternyata disebabkan oleh strain *Salmonella thypi* yang resisten terhadap kloramfenikol (Bhuta, 1995). Peneliti India melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico untuk pertama kali dilaporkan pada tahun 1972. Pada perkembangan resistensi *S. thypi* selanjutnya beberapa negara melaporkan adanya strain *Multi Drug Resistance (MDR) S. thypi* yang resisten terhadap dua atau lebih antibiotika yang lazim digunakan yaitu ampisilin, kloramfenikol dan kotrimoksazol. Thailand (1984) merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid, selanjutnya diikuti oleh negara lain seperti Cina (1987), Pakistan (1988), India (1990), Bahrain (1990), Malaysia (1991), Vietnam dan Mesir (1993) (Hadinegoro, 1999).

Perkembangan MDR *S. thypi* begitu cepat di beberapa negara sehingga mengakibatkan mortalitas kasus demam tifoid meningkat. Maka dari itu para ahli mencari alternatif pengobatan lain untuk demam tifoid agar demam cepat turun, masa perawatan pendek dan relaps berkurang (Sibuea, 1992).

Obat antimikroba kuinolon mungkin merupakan pilihan pengobatan saat ini untuk demam tifoid pada orang dewasa dan digunakan sebagai pengobatan awal pada penderita yang terkena di India atau Timur Tengah. Dimana berbagai strain telah dilaporkan resisten terhadap kloramfenikol, ampisilin dan kotrimoksazol. Kuinolon sangat aktif terhadap spesies *Salmonella in vitro*, penetrasinya sangat baik kedalam makrofag dan mencapai konsentrasi tinggi dalam rongga usus dan empedu. Obat antimikroba ini dapat mengurangi angka kekambuhan (Sutardi, 1997).

Siprofloksasin telah digunakan secara efektif dengan dosis oral 500 mg 2 kali sehari selama 10-14 hari pada penderita demam tifoid yang resisten terhadap beberapa antimikroba. Penelitian baru-baru ini menunjukkan adanya keunggulan fluorokuinolon oral dibandingkan dengan sefalosporin spectrum luas pada pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi (Sutardi, 1997).

Di Indonesia, telah dilakukan penelitian pada laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pada penelitian uji *in-vitro* tahun 1992, hasilnya 95,52 % *S. thypi* sensitif terhadap ciprofloksasin (Wahid, 1994). Sedangkan hasil uji kepekaan di Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran tahun 1990 menunjukkan 95,2 % *S. thypi* sensitif terhadap ciprofloksasin (Supardi, 1991).

Dengan ditemukannya MDR *S. thypi*, maka pemilihan antibiotika alternatif menjadi faktor utama yang harus diperhatikan selain kendala biaya. Efisiensi ekonomi kesehatan dilakukan dengan tujuan agar sumber daya yang tersedia dapat digunakan untuk meningkatkan dan menjamin kesehatan masyarakat seoptimal mungkin. Efisiensi juga berhubungan dengan biaya satuan sumber daya yang

digunakan dan hasilnya. Dengan demikian terlihat adanya maksimalisasi *outcome* dan pemilihan alternatif proses pelayanan kesehatan yang terbaik. Untuk mencapai tujuan tersebut dapat dilakukan dengan analisis ekonomi kesehatan yang disebut analisis biaya hasil atau analisis efektifitas biaya (Gani, 1999).

Analisis efektifitas biaya atau *Cost Effectiveness Analysis (CEA)* merupakan salah satu jenis evaluasi ekonomi yang digunakan untuk membandingkan dua alternatif pengobatan yang mempunyai efektifitas yang berbeda. Dimana *cost* dihitung dalam rupiah dan *outcome* dalam bentuk keberhasilan klinik (Venturini,2002). Dimana data diperoleh secara retrospektif dan prospektif dari rekam medis pasien.

Sebagai rumah sakit pemerintah RSUP Dr. M. Djamil Padang mempunyai dana terbatas dari pemerintah , dimana dana tersebut belum dapat mencukupi semua kebutuhan rumah sakit yang diperlukan untuk memberikan pelayanan kepada masyarakat. Sehingga hal yang terpenting adalah bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia secara efisien. Dari data yang didapatkan bahwa standar terapi untuk demam tifoid pada RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah menggunakan antibiotika kloramfenikol, namun dilapangan telah banyak digunakan antibiotika ciprofloksasin. Oleh karena itu penelitian tentang *cost-effectiveness* ini diharapkan dapat memberikan masukan untuk keseimbangan biaya dan *outcome* pasien yang menguntungkan baik bagi pasien maupun *Health care system*, sehingga dapat meningkatkan efisiensi dan memobilisasi sumber dana yang telah disediakan oleh pemerintah secara efektif.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dirumuskan permasalahan penelitian ini adalah : Apakah pemberian kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid lebih efektif dibandingkan dengan pengobatan demam tifoid menggunakan ciprofloksasin di RSUP Dr.M. Djamil Padang. Efektivitas dilihat dari biaya dan keberhasilan klinik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektifitas kloramfenikol dibandingkan ciprofloksasin dalam pengobatan demam tifoid.

1.3.2 Tujuan Khusus

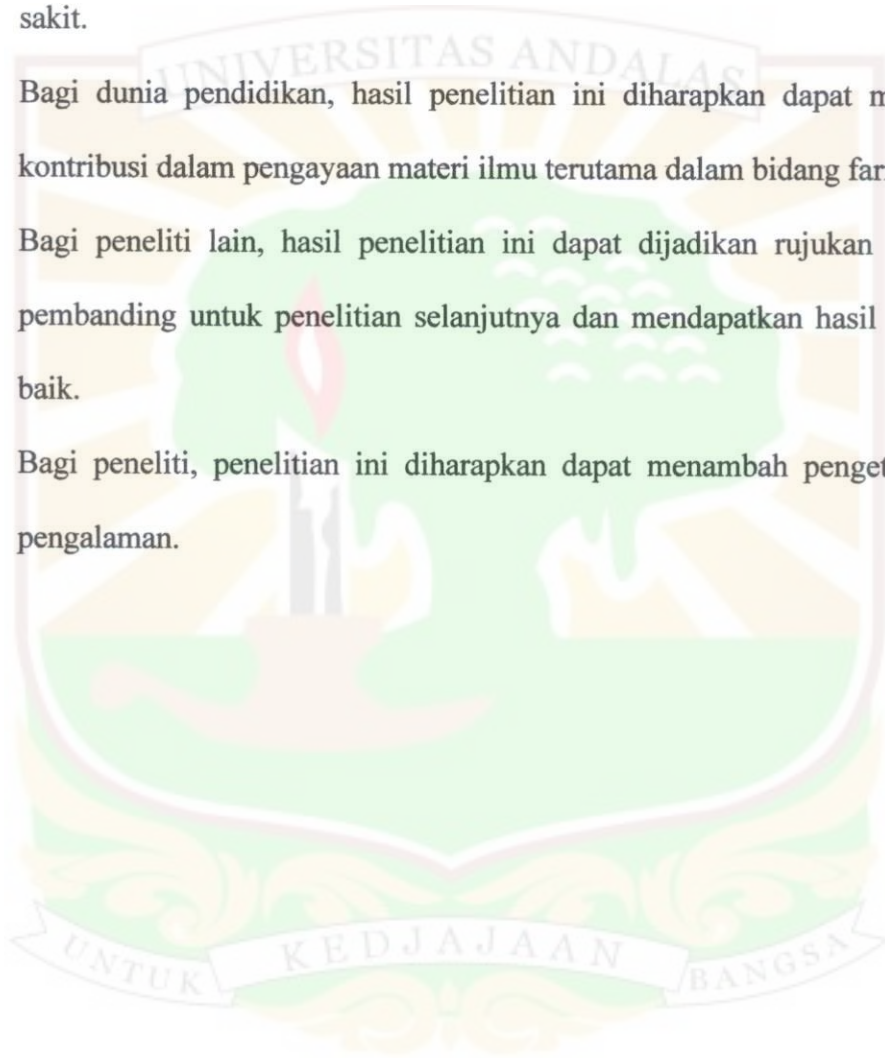
1. Untuk mengetahui besarnya biaya perawatan demam tifoid dengan menggunakan antibiotika kloramfenikol
2. Untuk mengetahui besarnya biaya perawatan demam tifoid dengan menggunakan antibiotika ciprofloksasin
3. Untuk mengetahui keberhasilan pengobatan dan seberapa besar tingkat kekambuhan penyakit demam tifoid.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi rumah sakit, hasil penelitian dapat memberikan informasi tentang efektifitas kloramfenikol dibandingkan ciprofloksasin, sehingga dapat

menjadi acuan bagi klinis untuk mengambil keputusan dalam penggunaan antibiotika.

2. Bahan masukan bagi instalasi farmasi dalam menyusun rencana kebutuhan obat tahunan sesuai dana yang tersedia.
3. Bahan masukan bagi rumah sakit untuk menentukan kebijakan obat rumah sakit.
4. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu terutama dalam bidang farmasi.
5. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini dapat dijadikan rujukan dan bahan pembandingan untuk penelitian selanjutnya dan mendapatkan hasil yang lebih baik.
6. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Farmakoekonomi

Evaluasi ekonomi adalah suatu analisis secara kuantitatif dari apa yang diharapkan atau diinginkan oleh masyarakat dalam melakukan investasi pada beberapa alternatif proyek atau program dimana harapan atau keinginan tadi dinilai dari segi biaya (*cost*) dan konsekuensinya (*consequences*). Ada dua sifat utama dalam evaluasi ekonomi. Yang pertama, evaluasi ekonomi yang menyelidiki unsur-unsur masukan (*input*) dan keluaran (*output*) dari tindakan kesehatan. *Input* dapat diartikan sebagai sebagai biaya sedangkan *output* dapat diartikan dengan konsekuensi atau akibat dari tindakan kesehatan. Yang kedua, pada evaluasi ekonomi ini akan dapat dilakukan pemilihan alternatif tindakan kesehatan yang tersedia (Mills, 1990).

Pendekatan evaluasi klinik atau ekonomi kesehatan adalah sebuah teknik yang dikembangkan oleh ahli-ahli ekonomi untuk membantu mengambil keputusan jika harus memilih antara beberapa tindakan pengobatan atau intervensi kesehatan masyarakat. Pada dasarnya, seperti menggambar sebuah formulir neraca keseimbangan yang berisi keuntungan dan biaya dari masing-masing prosedur sehingga dapat dilakukan pilihan. Walaupun masing-masing evaluasi ekonomi bervariasi, namun semuanya mempunyai kerangka *cost benefit* dan hal ini merupakan sifat yang menonjol dari cara pendekatan ini (Mukti, 2000).

Pengertian sejenis yang sering didengar akhir-akhir ini adalah farmakoekonomi. Farmakoekonomi didefinisikan sebagai gambaran dan analisa biaya

pengobatan pada system pelayanan kesehatan dan masyarakat. Lebih khusus, penelitian farmakoekonomi merupakan identifikasi, pengukuran dan membandingkan biaya, akibat dan keuntungan dari program, pelayanan atau terapi dan menentukan pilihan mana yang memberikan *outcome* kesehatan yang terbaik untuk sumber dana yang diinvestasikan (Bootman *et al*, 1996 ; Sanchez, 1997).

Dalam bidang farmakoekonomi terdapat beberapa terminologi yang penting untuk kita ketahui antara lain biaya (*cost*) dan harga (*price*). Biaya (*Cost*) adalah biaya yang dibutuhkan semenjak pasien mulai menerima terapi sampai pasien sembuh. Sedangkan harga (*Price*) yaitu biaya per item obat yang dikonsumsi pasien. Farmakoekonomi tidak hanya penting bagi para pembuat kebijakan dibidang kesehatan saja, tetapi juga bagi tenaga kesehatan (dokter, apoteker), industri farmasi, perusahaan asuransi dan bahkan pasien, yang masing-masing mempunyai kebutuhan dan cara pandang yang berbeda. Bagi pembuat kebijakan, farmakoekonomi dapat dimanfaatkan untuk memutuskan apakah suatu obat layak dimasukkan ke dalam daftar obat yang disubsidi, memilih program pelayanan kesehatan dan membuat kebijakan-kebijakan strategis lain yang terkait dengan pelayanan kesehatan. Di tingkat rumah sakit, data farmakoekonomi dapat dimanfaatkan untuk memutuskan apakah suatu obat bisa dimasukkan kedalam formularium rumah sakit, atau sebaliknya, suatu obat harus dihapus dari formularium rumah sakit karena tidak *cost-effective* dibanding obat lain. Selain itu juga dapat digunakan sebagai dasar dalam menyusun pedoman terapi, obat mana yang akan digunakan sebagai obat lini pertama dan lini berikutnya. Bagi tenaga kesehatan, farmakoekonomi berperan untuk membantu pengambilan keputusan klinik dalam penggunaan obat yang rasional,

karena penggunaan obat yang rasional tidak hanya mempertimbangkan dimensi aman-berkhasiat-bermutu saja, tetapi juga harus mempertimbangkan nilai ekonominya. Sedangkan industri farmasi berkepentingan dengan hasil studi farmakoekonomi untuk berbagai hal, antara lain : penelitian dan pengembangan obat, penetapan harga, promosi dan strategi pemasaran. (Plumridge, 2001).

Data farmakoekonomi dapat merupakan alat yang sangat berguna dalam membantu membuat beberapa keputusan klinis, seperti pengelolaan formularium yang efektif, pengobatan pasien secara individual, kebijaksanaan pengobatan dan alokasi dana. Sebagai contoh, farmakoekonomi dapat memberikan data *cost effectiveness* untuk membantu dalam pemilihan obat untuk penambahan atau revisi formularium. Pada kenyataannya, penilaian farmakoekonomi dari system formularium telah menjadi bagian yang distandarisasikan oleh beberapa komite farmasi dan terapi. Keputusan kebijaksanaan penggunaan obat mempunyai pengaruh yang kuat pada perilaku penulisan resep, apabila didasarkan pada data farmakoekonomi. Farmakoekonomi dapat memberikan data yang berguna untuk memastikan pelayanan farmasi memaksimalkan dana yang dialokasikan oleh rumah sakit. Empat pendekatan yang dipakai pada saat ini adalah analisis *cost-minimization*, *cost-effectiveness*, *cost-utility* dan *cost-benefit* (Bootman *et al*, 1996).

2.1.1 Tipe Analisis Farmakoekonomi

1. Analisis *Cost-Minimization*

Analisis *cost-minimization* adalah bentuk evaluasi yang sesuai digunakan apabila ada alasan yang dipercaya bahwa prosedur yang diamati akan menghasilkan

outcome yang sama. Sebuah perbandingan bedah satu hari dengan pengobatan rawat inap untuk hernia atau hemoroid mungkin sesuai untuk sebuah studi *cost-minimization*. Disini ada bukti yang kuat bahwa tidak ada perbedaan yang besar antara hasil klinis (*clinical outcome*) dari golongan-golongan pasien yang diteliti sehingga analisis dapat dipusatkan untuk pilihan mana yang memerlukan biaya paling kecil (Evans dan Hurley, 1995).

Cost-minimization harus dilakukan hanya jika terdapat bukti untuk menduga bahwa keluarannya sama atau mirip. Jika bukti ini tidak ada dan hanya memperhatikan biaya saja maka akan mendapatkan hasil yang menyesatkan (Evans dan Hurley, 1995).

2. Analisis Cost-Effectiveness

Cost-Effectiveness Analysis (CEA) merupakan suatu pendekatan yang digunakan untuk mengidentifikasi, mengukur dan membandingkan harga dari semua sumber daya yang dikonsumsi (biaya) dengan nilai *outcome* (efektivitas non moneter) dari suatu program atau intervensi (Bootman, 2005). Sedangkan menurut Walley *et al* (2004), *Cost Effectiveness Analysis* adalah tipe analisis yang membandingkan dua atau lebih program yang memiliki *outcomes* klinik yang sama dalam pemeriksaan fisik, misalnya penurunan Hb dan tekanan darah.

Biaya dapat ditentukan apakah termasuk dalam biaya medis, non medis baik langsung maupun tidak langsung. Efektivitas dalam hal ini dapat dilihat dari faktor terukur seperti apakah suatu penyakit sembuh atau tidak sembuh, apakah penyakit komplikasi dapat dicegah atau tidak, dan lama waktu yang dibutuhkan untuk menyelamatkan kehidupan (*life year saved*). Tinjauan lain dari efektifitas adalah

faktor fungsi seperti tahun yang dibutuhkan untuk memperpanjang umur (*life year gained*) dan lama waktu yang untuk meningkatkan kualitas hidup yang sudah disesuaikan dengan kondisi pasien (*Quality Adjusted Life Years*) (Perwitasari, 2010).

Tabel 2.1 Biaya dan Efektivitas Obat A Dibandingkan Dengan Obat B (Chrischilles, 1996)

Biaya	Efektifitas	
	Obat A > Obat B	Obat A < Obat B
Obat A > Obat B	X ₁	X ₂
Obat A < Obat B	X ₃	X ₄

Table 2.1 menggambarkan beberapa kombinasi yang mungkin dari biaya dan keuntungan yang dapat dianalisa menggunakan CEA. Jika biaya obat A lebih rendah dari biaya obat B dan obat A memberikan keuntungan lebih besar (X₃), maka A jelas *cost effective* daripada obat B. X₂ menunjukkan obat B lebih *cost effective* dari obat A. X₁ dan X₄ lebih sulit di interpretasikan. Pada X₁ obat A memberikan keuntungan lebih besar tetapi lebih mahal daripada obat B dan X₄ menggambarkan obat A memberikan keuntungan lebih kecil tetapi lebih murah daripada obat B. Pada kasus ini pertanyaan apakah tambahan keuntungan kesehatan memberikan tambahan biaya (atau apakah biaya yang lebih kecil memberikan nilai keuntungan kesehatan yang menurun) akan terjawab (Chrischilles, 1996).

Pilihan yang paling *cost effective* tidak selalu dengan biaya yang lebih kecil untuk mencapai tujuan terapi. Dalam hal ini *cost effectiveness* tidak hanya

membutuhkan pengurangan biaya tetapi optimalisasi biaya. CEA sangat berguna untuk menyeimbangkan biaya dengan *outcome* pasien, menentukan alternatif pengobatan yang memberikan *outcome* kesehatan terbaik per rupiah yang dibutuhkan, dapat membantu dalam menentukan kebijaksanaan mengenai obat, pengelolaan formularium dan keputusan pengobatan pasien secara individual (Sanchez, 1997).

Hasil dari analisis *cost-effectiveness* dapat dinyatakan dalam perhitungan *cost-effectiveness* rata-rata (*average cost-effectiveness*) dan rasio penambahan *cost-effectiveness* (*incremental cost effectiveness ratio*) (Roche, 1998 ; Venturini, 2002). Dari perhitungan *cost-effectiveness* rata-rata dapat dilihat seberapa besar biaya obat yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan tertentu atau setiap *outcome* yang diharapkan, misalnya setiap kesembuhan, penurunan tekanan darah atau penurunan kadar gula darah.

Untuk mengetahui *cost-effectiveness* rata-rata suatu kelompok terapi dapat digunakan rumus sebagai berikut (Roche, 1998).

$$\text{Average Cost Effectiveness} = \frac{\text{Total Cost}}{\text{Total Outcome}}$$

Jika dalam intervensi pengobatan dengan obat B ternyata menghasilkan suatu *outcome* yang lebih baik dibandingkan dengan obat A, dan biaya obat B lebih mahal atau lebih murah maka dapat dihitung *incremental cost effectiveness ratio* obat A relatif terhadap B dengan rumus sebagai berikut (Roche, 1998 ; Venturini, 2002).

$$\text{Incremental CER} = \frac{(\text{Cost B} - \text{Cost A})}{(\text{Outcome B} - \text{Outcome A})}$$

Atau

$$\frac{(Cost\ Treatment\ A - Cost\ Treatment\ B)}{(Clinical\ Success\ Treatment\ A - Clinical\ Success\ Treatment\ B)}$$

3. Analisis Cost-Benefit

Analisis *cost benefit* merupakan metode yang digunakan untuk mengidentifikasi, mengukur dan membandingkan keuntungan dan biaya dari tindakan pengobatan atau intervensi. Keuntungan yang didapat dari alternatif tindakan pengobatan atau intervensi dibandingkan dengan biaya yang diperlukan. Baik biaya ataupun keuntungan diukur dan diubah kedalam nilai uang yang sesuai (Eisenberg, 1994).

Dengan membandingkan rasio keuntungan atau biaya dari beberapa program, program yang memberikan hasil relatif terbesar untuk investasi ditanamkan, dapat diidentifikasi. Rumus untuk rasio keuntungan atau biaya dapat dituliskan sebagai berikut (Sanchez, 1997).

$$\text{Rasio Keuntungan Biaya} = \frac{\text{Keuntungan Total (B)}}{\text{Biaya total (C)}}$$

Pembuat keputusan klinik akan memilih alternatif tindakan pengobatan atau intervensi dengan keuntungan bersih tertinggi atau rasio B/C terbesar.

Jika $B/C > 1$ tindakan pengobatan atau intervensi bernilai (keuntungan dari alternatif tindakan pengobatan atau intervensi lebih besar dari biaya yang dibutuhkan). Jika $B/C = 1$ keuntungan sama dengan biaya (keuntungan dari alternatif tindakan pengobatan atau intervensi sesuai dengan biaya yang digunakan). Jika $B/C < 1$ tindakan pengobatan atau intervensi tidak menguntungkan secara ekonomi (biaya

dari alternatif tindakan pengobatan atau intervensi lebih besar dari keuntungan yang didapatkan) (Sanchez, 1997).

Analisis *cost-benefit* kadang-kadang dipakai secara bebas sebagai suatu istilah umum yang mencakup semua jenis evaluasi ekonomi, tetapi diantara para ahli ekonomi kesehatan, istilah ini hanya dibatasi dalam bentuk evaluasi yang dipakai untuk memberikan nilai moneter pada keuntungan dan *outcome*.

4. Analisis *Cost Utility*

Merupakan analisis yang hampir sama dengan CEA, namun dibutuhkan data kualitas hidup pasien dan berapa lama *survival* pasien (tahun) sebagai luaran dari *utility* atau fungsi (Perwitasari, 2010). Informasi yang diberikan oleh analisis *cost-utility* dapat sangat berguna untuk melakukan pilihan diantara beberapa pengobatan yang berbeda untuk suatu penyakit atau kelainan. *Utility* adalah sebuah istilah yang dikembangkan oleh ahli ekonomi, untuk menunjukkan kepuasan subjektif yang dirasakan orang pada waktu mengkonsumsi benda dan jasa. Dalam konteks pelayanan kesehatan, istilah tersebut dipakai untuk menunjukkan tingkat kesejahteraan subjektif yang dialami oleh orang dalam berbagai keadaan kesehatan. Untuk mengukur *utility*, beberapa skala kualitas hidup dikembangkan. *Quality Adjusted Life Years (QLAYs)* menggabungkan sebuah pengukuran kualitas hidup berdasarkan *utility* dengan sebuah pengukuran kuantitatif untuk tahun kehidupan untuk mendapatkan ukuran tinggal dari *lifetime utility* (Evans dan Hurley, 1995 ; Walley *et al*, 2004).

2.1.2. Manfaat dan Kekurangan Farmakoekonomi

2.1.2.1 Manfaat Farmakoekonomi (Trisna, 2007).

Manfaat yang dapat diperoleh dengan penerapan farmakoekonomi antara lain:

1. Memberikan pelayanan maksimal dengan biaya yang terjangkau.
Seiring dengan perkembangan zaman, maka pengetahuan yang berkaitan dengan penyakit sudah semakin berkembang. Pengetahuan tentang pengobatan terhadap penyakit-penyakit tertentu pun tidak ketinggalan, dimana saat ini untuk suatu penyakit tertentu telah tersedia berbagai macam obat untuk menyembuhkan ataupun sekedar meredakan simptom penyakit tersebut.
2. Hal ini memberikan manfaat, yaitu terdapat banyak pilihan obat yang dapat diberikan untuk tindakan terapi bagi pasien. Namun, banyaknya pilihan terapi ini tidak akan bermanfaat apabila ternyata pasien tidak sanggup membeli karena harganya yang mahal. Oleh karena itu, pertimbangan farmakoekonomi dalam menentukan terapi yang akan diberikan kepada pasien sangat diperlukan, misalnya dengan penggunaan obat generik. Di Indonesia khususnya, telah terdapat 232 jenis obat generik yang diregulasi dan disubsidi oleh pemerintah dengan harga yang jauh lebih murah dibandingkan dengan obat patennya.
3. Angka kesembuhan meningkat.
Angka kesehatan meningkat dan angka kematian menurun. Harga obat yang terlalu mahal sehingga pasien tidak akan sanggup membeli dan tentu saja tidak dapat mengkonsumsi obatnya. Dan

sebaliknya apabila harga obat terjangkau, maka pasien dapat mengkonsumsi obatnya dan mengalami kesembuhan.

4. Menghindari tuntutan dari pihak pasien dan asuransi terhadap rumah sakit atau klinik karena pengobatan yang mahal. Saat ini telah terjadi perubahan paradigma dalam masyarakat, dimana jasa pelayanan kesehatan tidak berbeda dengan komoditas jasa lain. Perubahan paradigma ini mengubah hubungan antara pasien, dokter, dan lembaga pelayanan kesehatan seperti rumah sakit. Seorang pasien menjadi semakin kritis dan ingin tahu untuk apa saja ia membayar, termasuk dalam hal obat-obatan atau terapi serta pemeriksaan yang dilakukan. Apabila ada kesan kelalaian dokter dan pihak rumah sakit, pasien berhak mengajukan tuntutan ke pengadilan

2.1.2.2 Kekurangan Farmakoekonomi (Trisna, 2007).

Kekurangan atau kendala yang mungkin dihadapi dalam penerapan farmakoekonomi antara lain:

1. Untuk mendapatkan manfaat dari farmakoekonomi secara maksimal maka diperlukan edukasi yang baik bagi praktisi medik. Pendidikan masyarakat tentang kesehatan harus ditingkatkan melalui pendidikan formal maupun informal, dan menghilangkan pandangan masyarakat bahwa obat yang mahal itu pasti bagus. Hal ini belum tentu karena obat yang rasional adalah obat yang murah tapi tepat untuk penyakitnya.
2. Diperlukan peran pemerintah membuat regulasi obat-obat generik yang bermutu untuk digunakan dalam pelayanan kesehatan baik tingkat pusat

sampai kecamatan dan desa. Karena dalam banyak kasus, obat-obat non generik yang harganya jauh lebih mahal terpaksa diberikan karena tidak ada pilihan obat lain bagi pasien. Terutama bagi pasien yang menderita penyakit berat, seperti kanker. Seperti contoh obat peningkatan protein jenis albumin dan antibiotik jenis botol ampul yang harganya bisa mencapai jutaan rupiah.

3. Tidak selamanya ke empat evaluasi farmakoeonomi yang meliputi *Cost-Minimization Analysis* (CMA), *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost-Benefit Analysis* (CBA), dan *Cost-Utility Analysis* (CUA) dapat berjalan bersamaan.

2.2 Identifikasi Biaya

Ilmu ekonomi kesehatan membantu para pengambil keputusan dalam menentukan pilihan program kesehatan. Dalam ilmu ini terkandung pilihan penggunaan biaya yang paling tepat dengan manfaat yang paling baik.

Biaya adalah pemakaian dana untuk suatu kegiatan (pilihan) sehingga kesempatan memakai dana tersebut untuk kegiatan yang lain menjadi hilang. Konsep dari biaya berhubungan dengan sumber daya yang digunakan atau dikonsumsi dalam suatu produksi barang dan jasa. *Output* dari suatu system pelayanan kesehatan adalah terapi yang menyembuhkan, pencegahan, mengurangi sakit atau peningkatan kualitas hidup, dengan demikian mempengaruhi status kesehatan. Dalam melakukan terapi diperlukan beberapa pelayanan yaitu antara lain : obat, uji laboratorium, perawatan rumah sakit, kunjungan dokter, tindakan pembedahan dan lain-lain. Dengan kata lain,

pelayanan merupakan *input* dari proses produksi yang menghasilkan perubahan status kesehatan (*output*).

Biaya suatu penyakit dibedakan atas biaya langsung, biaya tidak langsung dan biaya tak teraba. Biaya langsung (*direct cost*) meliputi semua biaya yang dikeluarkan untuk prevensi, deteksi, terapi, rehabilitasi, riset, latihan, perawatan dirumah sakit atau dirumah, jasa dokter dan tenaga medis lainnya serta harga obat. Biaya tidak langsung (*indirect cost*) terdiri dari biaya akibat morbiditas dan kecacatan sehingga penderita atau keluarganya kehilangan pendapatan atau produktifitasnya serta biaya akibat mortalitas, yaitu nilai sekarang dari kehilangan nafkah penghasilan penderita tidak meninggal dunia. Biaya yang tak teraba tidak dapat diukur dengan nyata (*intangible cost*) merupakan bagian yang sulit diukur, seperti : penderitaan, nyeri, gelisah, kecemasan dan lain sebagainya. Dalam mengambil keputusan apa yang harus dilakukan terhadap penderita, bukan apa yang termurah atau tercanggih, melainkan apa yang terbaik untuk keselamatan penderita, baru biayanya dipertimbangkan.

Biaya penyakit bisa juga dibedakan menjadi biaya berubah (*variable cost*) yang dipengaruhi oleh keluaran dan biaya tak berubah (*fixed cost*) yang tidak dipengaruhi oleh keluaran. Contoh biaya berubah adalah biaya perawatan penderita. Contoh biaya tak berubah adalah biaya ruangan dan perlengkapannya. Total biaya adalah jumlah dari biaya berubah dan biaya tak berubah (Jacobs, 1997).

Untuk menentukan cakupan biaya dalam suatu penelitian farmakoekonomi perlu ditentukan *perspective* penelitian. Jenis-jenis *perspective* penelitian antara lain : (Crischiles, 1996).

- a. *Societal perspective*, merupakan *perspective* yang paling luas, mencakup semua aspek *societal* sekarang dan yang akan datang sehingga perhitungan biaya meliputi semua biaya langsung dan tidak langsung, keuntungan langsung dan tidak langsung dan semua aspek *intangible cost*.
- b. *Hospital perspective*, perhitungan biaya dititikberatkan pada aspek yang bisa dihitung atau dilaksanakan oleh rumah sakit tetapi tidak termasuk produktivitas dan rehabilitasi.
- c. *Insurer perspective*, perhitungan biaya dititikberatkan pada aspek yang bisa tercakup dalam asuransi, sehingga biaya yang digunakan merupakan sebagian kecil dari total cost.
- d. *Patient perspective*, perhitungan biaya dititikberatkan pada aspek penderita, yaitu biaya-biaya yang harus ditanggung oleh penderita, termasuk kehilangan produktivitas, morbiditas, mortalitas dan kualitas hidup.

Cost-Analysis dilakukan untuk melihat semua biaya dalam pelaksanaan atau pengobatan, dan tidak membandingkan pelaksanaan, pengobatan atau evaluasi efikasi (Tjandrawinata, 2000). Menurut Trisnantoro (2005) adanya tiga syarat mutlak yang harus dilakukan, sebelum analisis biaya dilakukan yaitu : struktur organisasi rumah sakit yang baik, sistem akuntansi yang tepat, adanya informasi statistik yang cukup baik.

Menurut Trisnantoro (2005) penerapan analisis biaya (*cost analysis*) di rumah sakit selalu mengacu pada penggolongan biaya yang menggolongkan biaya menjadi 8 macam yaitu:

- a. Biaya Langsung (*direct cost*) merupakan biaya yang melibatkan proses pertukaran uang untuk penggunaan sumber. Kaitannya dengan pertukaran uang, misalnya pasien diberi obat, maka pasien tersebut harus membayarnya dengan sejumlah uang tertentu. Contoh biaya langsung adalah biaya obat, biaya operasional (upah untuk dokter dan perawat, sewa ruangan, pemakaian alat, dan lainnya), dan biaya lain-lain (seperti : bonus, subsidi, sumbangan).
- b. Biaya tidak langsung (*indirect cost*) merupakan biaya yang tidak melibatkan proses pertukaran uang untuk penggunaan sumber karena berdasarkan komitmen. Contohnya adalah biaya untuk hilangnya produktivitas (tidak masuk kerja, upah), waktu (biaya perjalanan, menunggu), dan lain-lain (seperti biaya untuk penyimpanan, pemasaran, dan distribusi).
- c. Biaya tak teraba (*intangible cost*) merupakan biaya yang dikeluarkan untuk hal-hal yang tak teraba, sehingga sukar diukur. Biaya ini bersifat psikologis, sukar dijadikan nilai mata uang. Contohnya adalah biaya untuk rasa nyeri atau penderitaan, cacat, kehilangan kebebasan dan efek samping.
- d. Biaya tetap (*fixed cost*) merupakan biaya yang tidak dipengaruhi oleh perubahan volume keluarannya (*output*). Jadi biaya ini tidak berubah meskipun ada peningkatan atau penurunan *output*, kecuali untuk gaji berkala. Contohnya adalah gaji PNS (Pegawai Negeri Sipil), sewa ruangan dan ongkos peralatan.
- e. Biaya tidak tetap (*variable cost*) merupakan biaya yang dipengaruhi oleh perubahan volume keluaran (*output*). Jadi biaya ini akan berubah apabila terjadi peningkatan atau penurunan *output*. Contohnya adalah komisi penjualan dan harga obat.

- f. Biaya rata-rata (*average cost*) merupakan biaya konsumsi sumber per unit *output*. Jadi hasil pembagian dari biaya total dengan volume atau kuantitas *output*. Biaya rata-rata adalah total biaya dibagi jumlah kuantitas *output*.
- g. *Marginal cost* merupakan perubahan total biaya hasil dari bertambah atau berkurangnya unit dari *output*.
- h. *Opportunity cost* merupakan besarnya biaya sumber pada saat nilai tertinggi dari penggunaan alternatif.

2.2.1 Kerangka untuk Menentukan Biaya

Kerangka untuk menentukan biaya terapi atau pelayanan kesehatan adalah sebagai berikut (Larson, 1996) :

1. Spesifikasi unsur-unsur biaya atau *input*
2. Pengukuran biaya dan konsekuensi
3. Penilaian biaya dan konsekuensi
4. Penyesuaian biaya untuk waktu yang berbeda
5. Analisis sensitivitas

1. Spesifikasi unsur-unsur biaya atau input

Langkah awal dalam menetapkan biaya atau terapi atau program adalah mengidentifikasi sumber daya yang digunakan dalam program. Dalam menentukan sumber daya yang terkait, analisis harus menetapkan perspektif analisis atau sudut pandang analisis. Sudut pandang yang di pakai dapat merupakan sudut pandang dari : individu pasien, rumah sakit atau provider yang lain, departemen kesehatan, pemerintah atau masyarakat pada umumnya (Larson, 1996).

2. Pengukuran biaya dan konsekuensi

Untuk beberapa sumber daya, unit yang digunakan harus ditetapkan. Besar sumber daya yang digunakan, diukur atau dihitung dalam unit. Sebagai contoh, penggunaan suatu obat dapat diukur dari dosisnya, jasa dokter dapat diukur dari prosedur pengobatan dan pelayanan pasien rawat inap dapat diukur dari lamanya hari perawatan (Larson, 1996).

3. Penilaian biaya dan konsekuensinya

Sumber daya yang digunakan dalam program harus diidentifikasi, dihitung dan dinilai dalam nilai moneter. Kesulitan utama dari pengukuran-pengukuran tingkat pelayanan adalah pengaruh dari pelayanan tersebut. Oleh karena itu tingkat pelayanan harus dipandang sebagai petunjuk untuk membahas biaya. Didalam ilmu ekonomi, pembahasan biaya harus dilihat sebagai *opportunity cost* untuk suatu hasil, merupakan pengorbanan atas kesempatan untuk memproduksi barang lain dengan penggunaan tenaga kerja dan sumber daya yang sama.

Dalam mengukur *opportunity cost* usaha diarahkan untuk mengukur nilai sosial dari sumber daya tersebut dalam berbagai alternatif investasi. Meskipun demikian, karena sulit untuk menentukan nilai sosial yang dinyatakan melalui alternatif penggunaan sumber daya, merupakan hal yang wajar jika menggunakan harga pasar, yang diharapkan dapat mencerminkan *opportunity cost* dalam perekonomian yang bersifat persaingan sempurna.

Menilai suatu konsekuensi dari proyek atau program kesehatan sering lebih sulit dibandingkan menilai biaya. Kesulitan yang dihadapi dalam menilai adalah besarnya rentang konsekuensi, termasuk perubahan status kesehatan, tabungan atau

penghematan pada pembiayaan oleh pemerintah maupun masyarakat dalam pengobatan dan manfaat ekonomi dari penggunaan sumber daya dalam berbagai program. Masalah yang terbesar adalah bagaimana menterjemahkan perbaikan status kesehatan kedalam bentuk nilai uang. Dua pendekatan secara umum yang dianjurkan adalah dengan cara penilaian sumber daya manusia sebagai modal dan kemauan membayar dari masyarakat (Larson, 1996).

4. Penyesuaian biaya untuk waktu yang berbeda (*Discounting*)

Discounting digunakan pada evaluasi biaya untuk menentukan nilai sekarang dari keuntungan yang akan datang. Metode ini penting untuk mengatasi pengaruh dari inflasi. Keuntungan nyata dari obat dalam waktu sekarang tidak akan sama dengan lima sampai sepuluh tahun mendatang. *Discounting* merupakan konsep yang penting untuk mendapatkan validitas dari perhitungan farmakoekonomi yang mempunyai rentang keuntungan sampai periode waktu yang panjang (Anonim, 2000).

Nilai moneter sekarang dan akan datang tidak sama, sehingga *future cost* harus disesuaikan untuk menggambarkan nilai sekarang jika program berjalan dalam beberapa tahun. *Present value* dapat dihitung dengan mengalikan *future cost (FC)* dengan *discount factor (DF)*, tergantung pada dua variabel yaitu jumlah tahun dalam masa datang dimana biaya digunakan (n) dan *discount rate (r)*. Jadi *discounting* dapat dirumuskan sebagai berikut (Larson, 1996) :

$$PV = FC \times DF^{(n,r)}$$

Secara matematis *discount factor* = $1 / (1+r)^n$

Angka *discounting* yang sesuai tidak diketahui secara pasti, sehingga pada beberapa penelitian farmakoekonomi digunakan beberapa nilai angka, biasanya 5 % (Larson, 1996).

5. Analisis sensitivitas

Penelitian mengenai evaluasi ekonomi tidak dapat terlepas dari berbagai asumsi, untuk itu diperlukan suatu uji sensitivitas terhadap penelitian untuk memilih secara tepat asumsi tadi.

Analisis sensitivitas digunakan untuk mengukur bagaimana asumsi yang berbeda dalam analisis biaya akan mempengaruhi hasil. Analisis sensitivitas juga menjelaskan bagaimana sensitivitas hasil penelitian terhadap variabel yang berbeda dalam suatu evaluasi. Contoh variabel dalam penelitian analisis biaya adalah kunjungan dokter, harga obat, perkiraan biaya efek samping obat, tes laboratorium dan lama pengobatan atau perlakuan (Larson, 1996).

2.3 Demam Tifoid

2.3.1 Defenisi

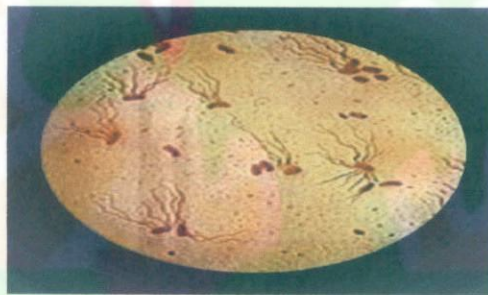
Secara historis, typhus berasal dari bahasa Yunani "typhos" yang berarti asap, atau yang lebih halus lagi dari asap, merupakan kiasan yang menggambarkan orang melamun, yang dipengaruhi oleh asap yang sedang naik di awan, dari asal nama di atas menggambarkan bahwa kesadaran penderita demam tifoid seperti diliputi awan (kabut) (Widjojo dan Harry, 2008).

Demam tifoid (*typhus abdominalis, enteric fever*) ialah penyakit infeksi akut yang biasanya terdapat pada saluran pencernaan dengan gejala demam yang lebih dari

satu minggu, gangguan pada saluran pencernaan dan gangguan kesadaran (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.2 Etiologi

Penyebab demam tifoid adalah *Salmonella typhosa*, basil gram negatif, bergerak dengan rambut getar, tidak berspora. Mempunyai sekurang-kurangnya 3 macam antigen yaitu antigen O (somatik, terdiri dari zat kompleks lipopolisakarida), antigen H (flagella) dan antigen Vi. Dalam serum penderita terdapat zat anti (aglutinin) terhadap ketiga macam antigen tersebut (Hassan dan Husein 2007).



Gambar 2.1 Bakteri *Salmonella typhi* (Paramitha, 2011)

Sedangkan demam paratifoid disebabkan oleh organisme yang termasuk kedalam spesies *Salmonella enteritidis* yaitu *S. enteritidis* bioserotipe *paratyphi* A, *S. enteritidis* bioserotipe *paratyphi* B, *S. enteritidis* bioserotipe *parathipy* C. Kuman-kuman ini lebih dikenal dengan nama *S. paratyphi* A, *S. schottmuelleri* dan *S. hirschfeldii* (Mansjoer *et al*, 2001).

2.3.3 Epidemiologi

Cara penyebaran demam tifoid sangat berbeda di negara maju dengan negara berkembang. Dimana dinegara maju insidensi sangat menurun sekali. Di negara yang sedang berkembang *S. typhosa* sering merupakan isolate *salmonella* yang paling sering dengan insidens yang dapat mencapai 0,5% dan dengan angka mortalitas yang tinggi. Demam tifoid dan paratifoid terdapat dalam keadaan endemik di Indonesia. Penyakit ini jarang ditemukan secara epidemik, lebih bersifat sporadik, terpenyempit disuatu daerah dan jarang terjadi lebih dari satu kasus pada orang-orang serumah. Di Indonesia demam tifoid dapat ditemukan sepanjang tahun dan insidens tertinggi pada daerah endemik terjadi pada anak-anak (Mansjoer *et al*, 2001). Penderita anak yang ditemukan biasanya berumur diatas satu tahun. Sebagian besar dari penderita (80%) yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta berumur diatas 5 tahun (Hassan dan Husein, 2007).

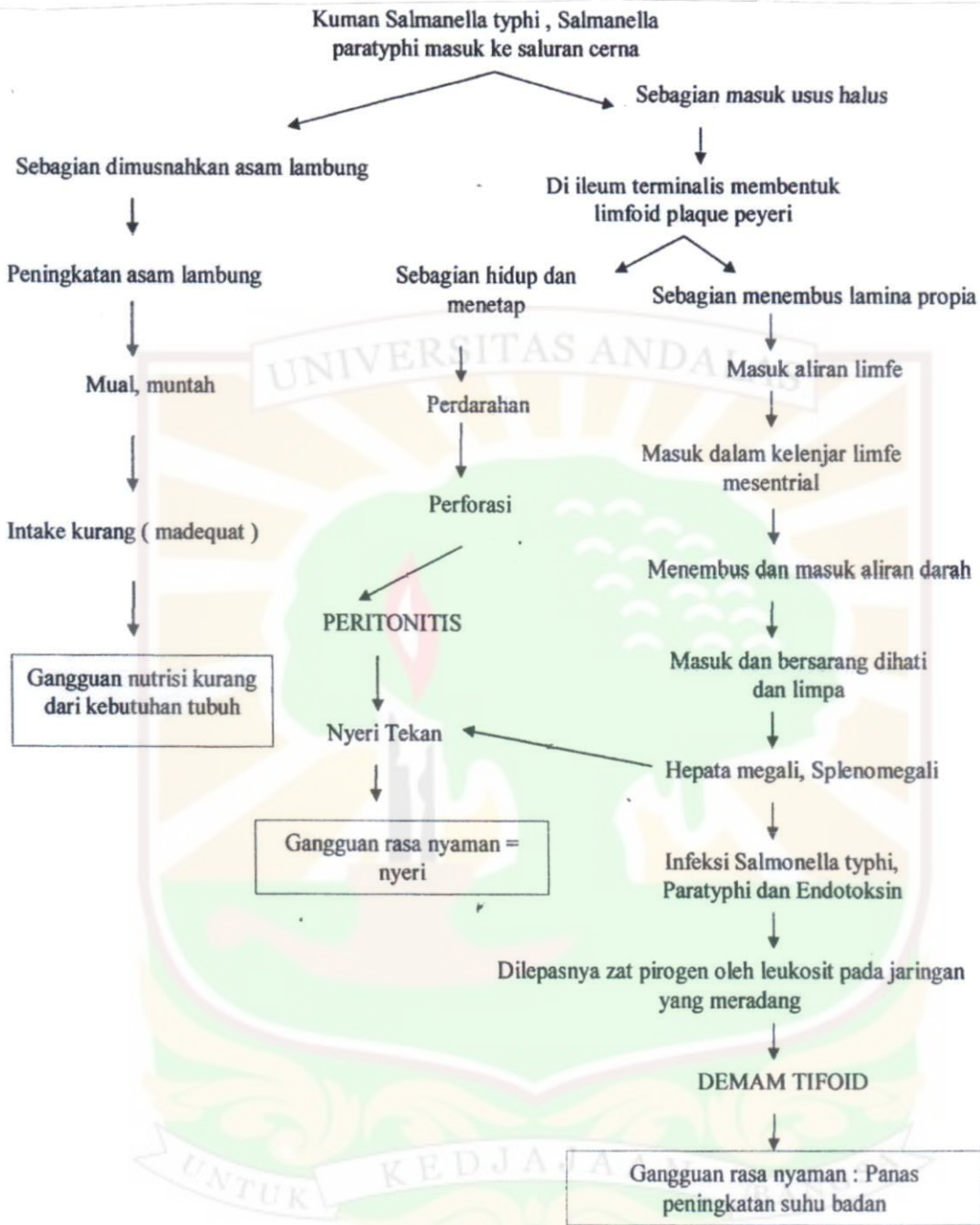
Terdapat dua sumber penularan *S. typhi* yaitu pasien dengan demam tifoid dan yang lebih sering karier. Di daerah endemik, transmisi terjadi melalui air yang tercemar *S. typhi*, sedangkan makanan yang tercemar oleh karier merupakan sumber penularan yang paling sering di daerah non endemik (Mansjoer *et al*, 2001).

2.3.4 Patogenesis

S. typhi masuk tubuh manusia melalui makanan dan air tercemar. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk kedalam kelenjar limfoid usus halus. Bila terjadi komplikasi perdarahan dan perforasi intestinal, kuman menembus lamina propia, masuk aliran limfe mencapai kelenjar limfe

mesenterial dan masuk aliran darah melalui duktus torasikus. *S. typhi* lainnya dapat mencapai hati melalui sirkulasi portal dari usus. *S. typhi* bersarang di limfa, hati dan bagian-bagian lain sistem retikuloendotelial. Endotoksin *Salmonella typhi* dan endotoksinnya merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen dan leukosit pada jaringan yang meradang, sehingga terjadi demam (Mansjoer *et al*, 2001).





Gambar 2.2 Skema Patogenesis Demam Tifoid (Nelson, 2000)

2.3.5 Manifestasi klinis

Demam tifoid pada umumnya menyerang penderita kelompok umur 5-30 tahun, laki-laki sama dengan wanita. Jarang terjadi pada umur di bawah 2 tahun dan di atas 60 tahun (Soewandojo, 2002).

Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibandingkan dengan penderita dewasa. Masa tunas rata-rata 10-20 hari. Yang tersingkat 4 hari jika infeksi melalui makanan, sedangkan yang terlama sampai 30 hari jika infeksi melalui minuman. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodromal yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat. Perlu diselidiki apakah penderita berasal dari atau bepergian ke daerah endemis demam tifoid. Kebiasaan makan minum (kerang, *ice cream* dan air mentah).

Kemudian menyusul gejala klinis yang biasa ditemukan, yaitu :

1. Demam

Pada kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu badan berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

2. Gangguan pada saluran pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah. Lidah ditutupi selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan

keadaan perut kembung (meteorismus). Hati dan limfa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare.

3. Gangguan kesadaran

Umumnya kesadaran penderita menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah.

Disamping gejala-gejala yang biasa ditemukan tersebut, mungkin pula ditemukan gejala lain. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola, yaitu bintik-bintik kemerahan pada emboli basil dalam kapiler kulit. Biasanya ditemukan dalam minggu pertama demam. Kadang-kadang ditemukan bradikardia dan juga ditemukan epistaksis (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.6 Relaps (Kambuh)

Relaps merupakan keadaan berulangnya gejala demam tifoid, akan tetapi berlangsung lebih ringan dan lebih singkat. Terjadi dalam minggu kedua setelah suhu badan normal kembali. Terjadinya sukar diterangkan, seperti keadaan kekebalan alam, yaitu tidak pernah menjadi sakit walaupun mendapat infeksi cukup berat.

Menurut teori relaps terjadi karena terdapatnya basil dalam organ-organ yang tidak dapat dimusnahkan dengan baik oleh obat maupun zat anti. Mungkin pula terjadi pada waktu penyembuhan tukak, terjadi invasi basil bersamaan dengan pembentukan jaringan-jaringan fibroblast (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.7 Diagnosa

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala-gejala dan hasil pemeriksaan fisik. Untuk memperkuat diagnosis, dilakukan biakan darah, tinja, air kemih atau jaringan tubuh lainnya guna menemukan bakteri penyebabnya (Soewandojo, 2002).

Biakan darah positif memastikan demam tifoid, tetapi biakan darah negatif tidak menyingkirkan demam tifoid. Biakan tinja positif menyokong diagnosis klinis demam tifoid. Peningkatan titer uji Widal empat kali lipat selama 2-3 minggu memastikan diagnosis demam tifoid. Reaksi Widal tunggal dengan titer antibody O[®] 1: 320 atau titer antibody H[®] 1: 640 menyokong diagnosis demam tifoid pada pasien dengan gambaran klinis yang khas. Pada beberapa pasien, uji Widal tetap negatif pada pemeriksaan ulang, walaupun biakan darah positif (Mansjoer *et al*, 2001).

Sedangkan untuk memastikan apakah penyakit yang diderita pasien adalah penyakit lain maka perlu ada diagnosa banding. Bila terdapat demam lebih dari lima hari, sedangkan penyakit yang dapat menerangkan penyebab demam tersebut belum jelas, dokter akan memikirkan kemungkinan selain demam tifoid yaitu penyakit infeksi lain seperti Paratifoid A, B dan C, demam berdarah (*Dengue fever*), influenza, malaria, TBC (*Tuberculosis*), dan infeksi paru (*Pneumonia*) (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.8 Diagnosis Banding (Soewandojo, 2002)

Bila terdapat demam yang lebih dari 1 minggu sedangkan penyakit yang dapat menerangkan penyebab demam tersebut belum jelas, perlu dilakukan pertimbangan

selain demam tifoid, yaitu penyakit-penyakit sebagai berikut : paratifoid A, B dan C, influenza, malaria, tuberculosis, dengue, viral hepatitis, dll.

2.3.9. Pemeriksaan Laboratorium (Soewandojo, 2002)

1. Urine

Tes diazo positif

- Urine + reagen diazo + beberapa tetes ammonia 30% (dalam tabung reaksi) → kocok → buih berwarna merah atau merah muda.
- Biakan kuman (paling tinggi pada minggu II/III)

2. Tinja

- Ditemukan banyak eritrosit dalam tinja, kadang-kadang ditemukan darah
- Biakan kuman

3. Darah

Terdapat gambaran leucopenia, limfositosis dan aneosinofilia pada permulaan sakit. Mungkin terdapat anemia dan trombositopenia ringan

Serologi :

- Tes widal
- Tes “*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*” (ELISA) ada 2 macam :
 - Deteksi antibody menggunakan antigen O, H dan Vi → dapat mendeteksi antibody IgA, IgM, dan IgG *S.thypi*.
 - Dengan menggunakan protein Ag khusus dibuat tes *Dot enzyme immune Assay* (Dot-EIA) dengan menggunakan kertas nitroselulose

Diagnosis cepat (3-4 jam)

IgM (+) → demam tifoid akut

IgG (+) → relaps

4. Sumsum tulang

Dapat digunakan untuk menyokong diagnosis. Pemeriksaan ini tidak termasuk pemeriksaan rutin yang sederhana. Sangat sensitif (95%) dan tidak dipengaruhi oleh pemberian antibiotika dan fase penyakit.

2.3.10 Komplikasi

Komplikasi demam tifoid dapat terjadi pada :

1. Komplikasi intestisinal (Hassan dan Husein, 2007)

- a. Perdarahan usus. Bila sedikit hanya ditemukan jika dilakukan pemeriksaan tinja dengan benzidin. Bila perdarahan banyak terjadi melena dan bila berat dapat disertai perasaan nyeri perut dengan tanda-tanda renjatan.
- b. Perforasi usus. Timbul biasanya pada minggu ketiga atau setelah itu dan terjadi pada bagian distal ileum. Perforasi yang tidak disertai peritonitis hanya dapat ditemukan bila terdapat udara di rongga peritoneum, yaitu pekak hati menghilang dan terdapat udara diantara hati dan diafragma pada foto rontgen abdomen yang dibuat dalam keadaan tegak.
- c. Peritonitis. Biasanya menyertai perforasi tetapi dapat terjadi tanpa perforasi usus. Ditemukan gejala abdomen akut yaitu nyeri perut yang hebat, dinding abdomen tegang (*defense musculair*) dan nyeri pada tekanan.

2. Komplikasi ekstraintestinal (Mansjoer *et al*, 2001).

- a. Komplikasi kardiovaskular : kegagalan sirkulasi perifer, miokarditis, thrombosis dan tromboflebitis.
- b. Komplikasi darah : anemia hemolitik, trombositopeni dan atau koagulasi intravascular diseminata, dan sindrom uremia hemolitik.
- c. Komplikasi paru : pneumonia, empiema, dan pleuritis
- d. Komplikasi hepar dan kandung kemih : hepatitis dan kolelitiasis
- e. Komplikasi ginjal : glomerulonefritis, pielonefritis, dan perinefritis
- f. Komplikasi tulang : osteomielitis, periostitis, spondilitis, dan arthritis
- g. Komplikasi neuropsikiatrik : meningismus, meningitis, polyneuritis perifer, sindrom Gulian-Barre, dan psikosis.

Pada anak-anak dengan demam paratifoid, komplikasi lebih jarang terjadi. Komplikasi lebih sering terjadi pada keadaan toksemia berat dan kelemahan umum, bila perawatan pasien kurang sempurna (Mansjoer *et al*, 2001). Dehidrasi dan asidosis dapat terjadi akibat masukan makanan yang kurang dan perspirasi akibat suhu tubuh yang tinggi (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.11 Penatalaksanaan

Perawatan dan pengobatan terhadap penderita penyakit demam Tifoid bertujuan menghentikan invasi kuman, memperpendek perjalanan penyakit, mencegah terjadinya komplikasi, serta mencegah agar tak kambuh kembali. Pengobatan penyakit demam tifoid dilakukan dengan jalan mengisolasi penderita dan melakukan desinfeksi pakaian, feses dan urine untuk mencegah penularan. Pasien

harus berbaring di tempat tidur selama tiga hari hingga panas turun, kemudian baru boleh duduk, berdiri dan berjalan. Selain obat-obatan yang diberikan untuk mengurangi gejala yang timbul seperti demam dan rasa pusing juga diberikan terapi pilihan antibiotika

Sampai saat ini masih dianut trilogi penatalaksanaan demam tifoid :

- a. Pemberian antibiotika : untuk menghentikan dan memusnahkan penyebaran kuman

Antibiotika yang dapat digunakan :

- Kloramfenikol : dosis hari pertama 4x250 mg, hari kedua 4x500 mg, diberikan selama demam dilanjutkan sampai 2 hari bebas demam, kemudian dosis diturunkan menjadi 4x250 mg selama lima hari kemudian. Penelitian terakhir (Nelwan, dkk. Di RSUP Persahabatan), penggunaan kloramfenikol masih memperlihatkan hasil penurunan suhu 4 hari, sama seperti obat-obat baru dari jenis kuinolon.
- Ampisilin / Amoksisilin : dosis 50-150 mg/kg BB, diberikan selama 2 minggu.
- Kotrimoksazol : 2x2 tablet (1 tablet mengandung 400 mg Sulfametoksazol dan 80 mg Trimetoprim) diberikan selama 2 minggu.
- Sefalosporin generasi II dan III. Di subbagian Penyakit Tropik dan Infeksi FKUI RSCM, pemberian sefalosporin berhasil mengatasi demam tifoid dengan baik. Demam pada umumnya mengalami mereda pada hari ke-3 atau menjelang hari ke-4.

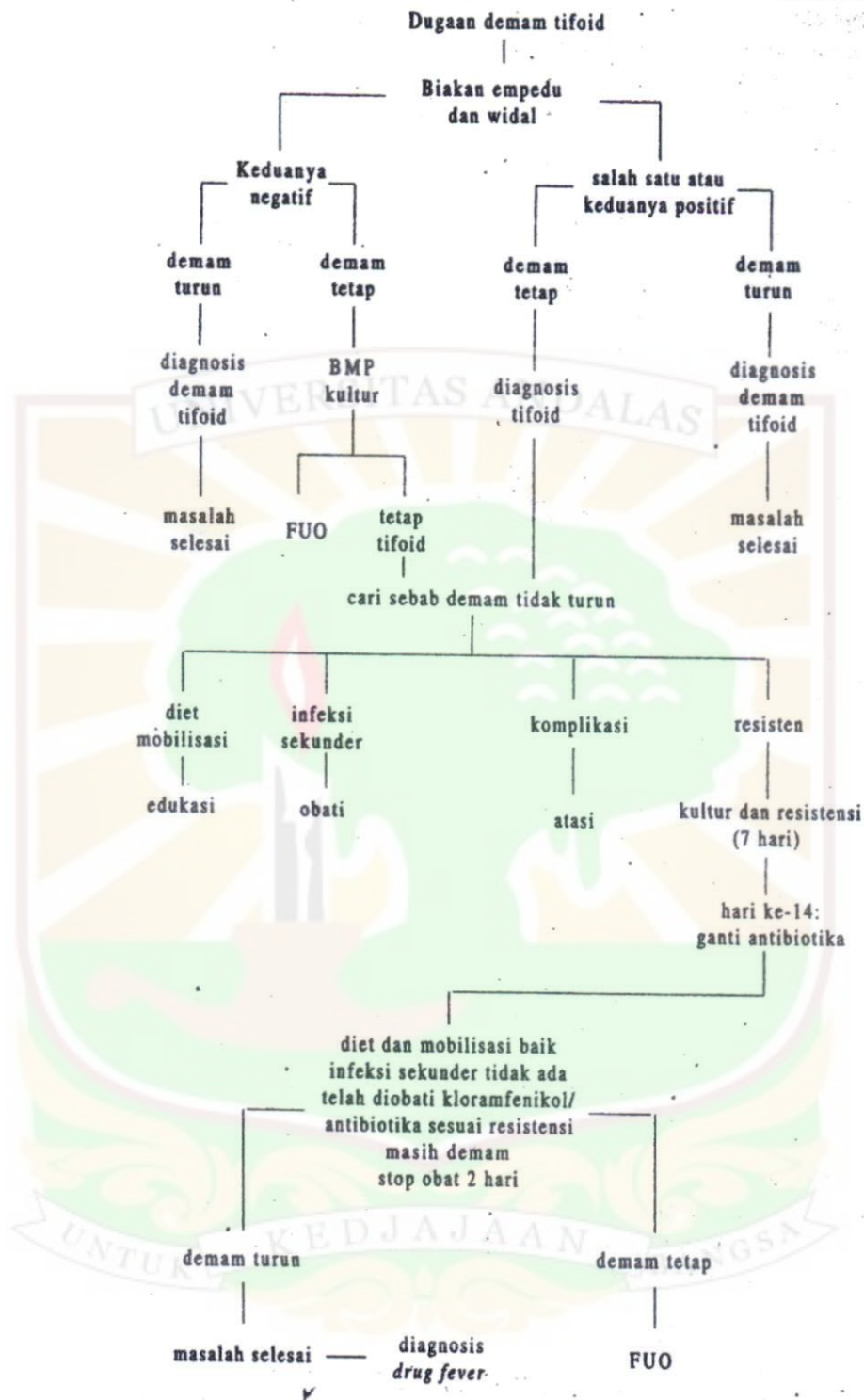
Regimen yang dipakai :

- Seftriakson 4g/hari selama 3 hari
 - Norfloksasin 2x400 mg/hari selama 14 hari
 - Siprofloksasin 2x500 mg/hari selama 6 hari
 - Ofloksasin 600 mg/hari selama 7 hari
- b. Istirahat dan perawatan professional ; bertujuan untuk mencegah komplikasi dan mempercepat penyembuhan. Pasien harus tirah baring total sampai minimal 7 hari bebas demam atau kurang lebih selama 14 hari. Mobilisasi dilakukan bertahap, sesuai dengan pulihnya kekuatan pasien. Dalam perawatan perlu sekali dijaga *hygiene* perseorangan, kebersihan tempat tidur, pakaian, dan peralatan yang dipakai oleh pasien. Pasien dengan kesadaran menurun, posisinya perlu diubah-ubah untuk mencegah dekubitus dan pneumonia hipostatik. Defekasi dan buang air kecil perlu diperhatikan, karena kadang-kadang terjadi obstipasi dan retensi urin.
- c. Diet dan terapi penunjang (simtomatis dan suportif)
- Pertama pasien diberi diet bubur saring, kemudian bubur kasar, dan akhirnya nasi sesuai tingkat kesembuhan pasien. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian makanan padat dini yaitu nasi dengan lauk pauk rendah selulosa (pantang sayuran dengan serat kasar) dapat diberikan dengan aman. Juga diperlukan pemberian vitamin dan mineral yang cukup untuk mendukung keadaan umum pasien. Diharapkan dengan menjaga

keseimbangan dan homeostatis, sistem imun akan tetap berfungsi dengan optimal.

Pada kasus perforasi intestinal dan renjatan septik diperlukan perawatan intensif dengan nutrisi parenteral total. Spektrum antibiotika maupun kombinasi beberapa obat yang bekerja secara sinergis dapat dipertimbangkan. Kortikosteroid selalu perlu diberikan pada renjatan septik. Prognosis tidak begitu baik pada kedua keadaan di atas (Mansjoer *et al*, 2001).





Gambar 2.3 Skema Penatalaksanaan Demam Tifoid (Mansjoer et al, 2001)

2.3.12 Prognosis

Prognosis demam tifoid tergantung dari umur, keadaan umum, derajat kekebalan tubuh, jumlah dan virulensi *Salmonella*, serta cepat dan tepatnya pengobatan. Angka kematian pada anak-anak 2,6 % dan pada orang dewasa 7,4 %, rata-rata 5,7 % (Mansjoer *et al*, 2001). Prognosis menjadi kurang baik atau buruk bila terdapat gejala klinis yang berat seperti :

- Panas tinggi (hiperpireksia) atau febris kontinua
- Kesadaran menurun sekali yaitu sopor, koma atau delirium
- Terdapat komplikasi yang berat misalnya dehidrasi dan asidosis, peritonitis, bronkopneumonia dan lain-lain.
- Keadaan gizi penderita buruk (malnutrisi energy protein) (Hassan dan Husein, 2007).

2.3.13 Pencegahan

Vaksin tifus per-oral (ditelan) memberikan perlindungan sebesar 70% namun vaksin ini hanya diberikan kepada orang-orang yang telah terpapar oleh bakteri *S. typhi* dan orang-orang yang memiliki resiko tinggi (termasuk petugas laboratorium dan para pelancong). Pencegahan penyakit demam Tifoid bisa dilakukan dengan cara perbaikan higiene dan sanitasi lingkungan serta penyuluhan kesehatan.

Hindari makan sayuran mentah dan makanan lainnya yang disajikan atau disimpan di dalam suhu ruangan dan pilih makanan yang masih panas atau makanan

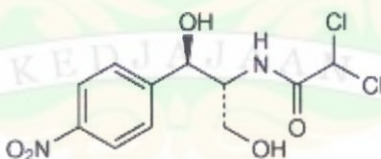
yang dibekukan, minuman kaleng dan buah berkulit yang bisa dikupas (Nelson, 2000).

2.4 Tinjauan Tentang Kloramfenikol

Kloramfenikol semula diperoleh dari sejenis *Streptomyces* (1947), tetapi kemudian dibuat secara sintesis. Antibiotika ini berkhasiat terhadap hampir semua kuman gram positif dan sejumlah gram negatif (Tjay dan Kirana, 2002). Kloramfenikol merupakan antibiotika dengan spectrum luas, namun bersifat toksis (Yulinah *et al*, 2008).

2.4.1 Tinjauan Kimia

Kloramfenikol merupakan kristal halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang, putih sampai putih kelabu atau putih kekuningan, tidak berbau, rasa sangat pahit. Kelarutan, larut dalam lebih kurang 400 bagian air, dalam 2,5 bagian etanol (95%) dan dalam 7 bagian propilenglikol, sukar larut dalam kloroform dan eter (FI IV, 1995).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Kloramfenikol (Martindale,2007)

2.4.2 Indikasi dan Kontra Indikasi

Kloramfenikol digunakan untuk infeksi berat akibat *Haemophilus influenzae*, demam tifoid, meningitis dan abses otak, bakterimia dan infeksi berat lainnya (Goodman and Gilman's, 2006). Karena toksisitasnya obat ini tidak cocok untuk penggunaan sistemik, kecuali untuk keadaan yang disebutkan diatas. Bentuk tetes mata sangat bermanfaat untuk konjungtivitis bacterial. Kloramfenikol suksinat dan palmitat dalam tubuh menjadi kloramfenikol yang aktif. Kontra indikasi pada wanita hamil, menyusui dan pasien porfiria (Yulinah *et al*, 2008).

2.4.3. Efek Samping dan Peringatan

Efek samping dari kloramfenikol adalah kelainan darah yang reversibel dan irreversibel seperti anemia aplastik (dapat berlanjut menjadi leukemia), neuritis perifer, neuritis optik, eritema multiforme, mual, muntah, diare, stomatitis, glositis, hemoglobinuria nocturnal. Pada bayi dapat menyebabkan *Syndrome Gray* (Yulinah *et al*, 2008 ; FKUI, 2007 ; Martindale, 2007).

Hindari pemakaian obat ini untuk pemberian berulang dan jangka panjang. Turunkan dosis pada pasien gangguan hati dan ginjal. Lakukan hitung jenis sel darah sebelum dan secara berkala selama pengobatan. Pada neonatus dapat menyebabkan *grey baby syndrome* maka periksa kadar dalam plasma (Yulinah *et al*, 2008).

2.4.4. Dosis

Kloramfenikol dapat digunakan secara oral dan intra vena. Dosis dewasa dan anak-anak 50-100 mg/kg BB setiap hari dalam dosis terbagi, diberikan setiap 6 jam.

Pada infeksi berat seperti septikemia dan meningitis dosis dapat digandakan dan segera diturunkan bila terdapat perbaikan klinis. Dosis anak dengan epilogitis hemofilus, meningitis purulenta 50-100 mg/kg BB/hari dalam dosis terbagi. Bayi dibawah dua minggu 25 mg/kg/hari dibagi dalam 4 dosis. Dua minggu sampai 1 tahun 50 mg/kg/hari dibagi dalam 4 dosis (Martindale, 2007).

Dosis kloramfenikol untuk dewasa pada kasus demam tifoid adalah 1 g setiap 6 jam untuk 4 minggu (Goodman and Gilman's, 2006)

2.4.5. Farmakokinetik

Kloramfenikol diserap dengan cepat pada gastrointestinal dan konsentrasi puncaknya dicapai dalam waktu 2-3 jam (Goodman and Gilman's, 2006). Untuk anak biasanya diberikan bentuk ester kloramfenikol palmitat atau stearat yang rasanya tidak pahit. Bentuk ester ini akan mengalami hidrolisis dalam usus dan membebaskan kloramfenikol.

Untuk pemberian secara parenteral digunakan kloramfenikol suksinat yang akan dihidrolisis dalam jaringan dan membebaskan kloramfenikol. Masa paruh eliminasinya pada orang dewasa kurang lebih 3 jam, pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam. Kira-kira 50 % kloramfenikol dalam darah terikat dengan albumin. Obat ini didistribusikan secara baik ke berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak, cairan serebrospinal dan mata.

Di dalam hati kloramfenikol mengalami konjugasi dengan asam glukuronat, oleh enzim glukuronil transferase. Oleh karena itu waktu paruh kloramfenikol memanjang pada pasien dengan gangguan faal hati. Sebagian kecil kloramfenikol

mengalami reduksi menjadi senyawa aril-amin yang tidak aktif lagi. Dalam waktu 24 jam, 80-90 % kloramfenikol yang diberikan oral telah diekskresi melalui ginjal. Dari seluruh kloramfenikol yang diekskresikan melalui urin hanya 5-10% dalam bentuk aktif. Sisanya terdapat dalam bentuk glukuronat atau hidrolisat lain yang tidak aktif. Bentuk aktif dari kloramfenikol diekskresi terutama melalui filtrate glomerulus sedangkan metabolitnya dengan sekresi tubulus (FKUI, 2007).

Metabolisme utama dihati berupa glukoronida yang tidak aktif. Metabolit ini diekresikan melalui urin. Pada pasien dengan sirosis hati atau fungsi hati berkurang maka perlu dilakukan penyesuaian dosis berdasarkan ikatan protein dari kloramfenikol yaitu 50 %. Pada gagal ginjal, masa paruh kloramfenikol bentuk aktif tidak banyak berubah sehingga tidak diperlukan pengurangan dosis (Goodman and Gilman's, 2006).

2.4.6. Farmakodinamik

Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman dengan cara berikatan pada ribosom subunit 50s dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga menghambat pembentukan ikatan peptida. Kloramfenikol secara intra vena menimbulkan kadar lebih rendah dalam darah dibandingkan oral (Yulinah *et al*, 2008 ; FKUI, 2007). Kloramfenikol juga dapat menghambat sintesa protein di mitokondria (Goodman and Gilman's, 2006).

Kloramfenikol umumnya bersifat bakteriostatik. Pada konsentrasi tinggi kloramfenikol kadang-kadang bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu (FKUI, 2007). Kloramfenikol bersifat bakteriostatik terhadap kuman yang peka

seperti riketsia, klamidia, mikoplasma dan beberapa strain kuman gram positif dan negative (Yulinah *et al*, 2008).

Resistensi kloramfenikol dapat terjadi karena terjadinya inaktivasi obat oleh asetil transferase yang diperantarai oleh faktor R. selain itu resistensi juga dapat terjadi karena perubahan permeabilitas membran yang mengurangi masuknya obat kedalam sel bakteri (FKUI, 2007).

2.4.7. Interaksi Obat

Dalam dosis terapi kloramfenikol menghambat biotransformasi tolbutamid, fenitoin, dikumarol dan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim mikrosom hepar. Dengan demikian toksisitas obat-obat ini lebih tinggi bila diberikan bersama kloramfenikol. Interaksi obat dengan fenobarbital dan rifampisin akan memperpendek waktu paruh dari kloramfenikol sehingga kadar obat ini dalam darah menjadi subterapeutik (Goodman and Gilman's, 2006).

2.5 Tinjauan Tentang Ciprofloksasin

Pengembangan quinolon dimulai dari penemuan asam nalidiksat pada tahun 1960. Meskipun obat ini mempunyai daya antibakteri yang baik terhadap kuman gram negatif, eliminasinya melalui urin berlangsung terlalu cepat sehingga sulit dicapai kadar terapeutik dalam darah (Setiabudi, 1995 ; AHFS, 2002).

Oleh karena itu penggunaan asam nalidiksat praktis sebatas sebagai antiseptik saluran kemih saja, selain itu resistensi terjadi cepat dalam penggunaan obat ini.

Kuinolon lainnya menyusul yaitu asam piromidat, asam pipemidat, sinoksasin juga tidak mempunyai kelebihan yang berarti (Setiabudi, 1995).

Pada awal tahun 1980, diperkenalkan golongan kuinolon baru dengan atom fluor pada cincin kuinolon (karena itu dinamakan fluorokuinolon). Perubahan struktur ini secara dramatis meningkatkan daya antibakterinya, memperlebar spectrum antibakteri, memperbaiki penyerapannya pada saluran cerna serta memperpanjang kerja obat. Klasifikasi kuinolon dapat dilihat pada table dibawah ini (Reese, 2000).

Tabel 2.2 Klasifikasi Kuinolon (Reese,2000)

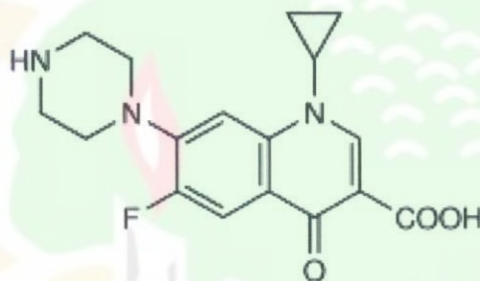
Generasi I	Generasi II	Generasi III	Generasi IV
Asam Nalidiksat	Norfloksasin	Levofloksasin	Trovafloksasin
Asam Oksolinik	Ciprofloksasin	Sparfloksasin	Moxifloksasin
Sinoksasin	Enoksasin	Gatifloksasin	
	Ofloksasin	Grepafloksasin	
	Lomefloksasin		

Ciprofloksasin merupakan antibiotika turunan fluorokuinolon dengan spectrum luas. Efektif pada sebagian besar gram positif dan gram negatif. Secara invitro juga aktif terhadap sebagian besar *Enterobacteriaceae* termasuk *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherchia coli*, *Klebsiella sp*, *Morganella morgani*, *Proteus sp*, *Providencia sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Vibrio cholera*, *Vibrio parahaemolyticus* dan *Vibrio vulnificus* dan *Yersinia enterocolitika* (Micromedex, 2002).

Semua fluorokuinolon mempunyai aktifitas yang baik pada strain *Nieseria gonorrhoe* yang resisten terhadap penicillin. Ciprofloksasin merupakan fluorokuinolon yang aktif terhadap *Pseudomonas aeroginosa* (Micromedex, 2002).

2.5.1. Tinjauan Kimia

Siprofloksasin hidroklorida merupakan serbuk dengan kekuningan – hingga berwarna kuning. Mempunyai kelarutan 36 mg/mL dalam air pada suhu 25°C (PIO, 2009).



Gambar 2.5. Struktur Siprofloksasin (Martindale, 2007)

2.5.2. Indikasi dan Kontra Indikasi

Ciprofloksasin pada anak-anak diindikasikan untuk : Infeksi saluran urin dan pyelofritis yang disebabkan oleh *E.coli*. Catatan: meskipun demikian, ciprofloksasin bukan merupakan obat pilihan pertama. Pada anak-anak dan dewasa: untuk menurunkan angka kejadian atau penyakit terkait dengan *Baccilus anhraticus*. Pada infeksi mata; digunakan untuk mengobati infeksi pada okular (corneal ulcer, conjungtivitis) atau bakteri sejenis. Sedangkan pada dewasa: untuk pengobatan infeksi yag disebabkan bakteri: infeksi saluran urin; cistitis akut tanpa komplikasi

pada wanita; prostatitis bakteri kronik; infeksi saluran nafas bawah (termasuk eksaserbasi akut dan bronchitis kronik); sinusistis akut; infeksi kulit; tulang dan persendian; infeksi intraabdominal kompleks; diare karena infeksi; demam tyfoid karena *S. typhi*; pneumonia nosokomial ; terapi empiris febrile neutrophenic (kombinasi dengan piperacillin) (PIO, 2009 ; Yulinah *et al*, 2008).

Kontra indikasi dari siprofloksasin adalah penderita yang alergi atau hipersensitifitas terhadap golongan kuinolon, wanita hamil dan menyusui dan anak-anak dibawah usia 12 tahun (Micromedex, 2002).

2.5.3. Efek Samping dan Peringatan

Efek samping yang sering timbul antara lain mual, muntah, diare (jarang-jarang colitis terkait antibiotika), sakit perut, sakit kepala, pusing, gangguan tidur, ruam, pruritus, anafilaksis, fotosensitivitas, peningkatan ureum dan kreatinin serum, gangguan fungsi hati sementara, artalgia, mialgia, gangguan darah (mencakup eosinofilia, leucopenia, trombositopenia, dan gangguan kadar protombin).

Efek samping yang lebih jarang meliputi anoreksia, depresi, gelisah, halusinasi, bingung, gangguan penglihatan, pengecapan, pendengaran, peningkatan tekanan intrakranial, kerusakan tendon (terutama pada orang tua dan penggunaan bersama kortikosteroid). Obat harus dihentikan bila terjadi gangguan mental dan neurologis atau reaksi hipersensitifitas pada pemberian pertama.

Peringatan : hindari alkalinisasi urin dan perlu minum yang cukup (resiko kristaluria), tidak dianjurkan pada anak-anak dan remaja yang dalam pertumbuhan. Hati-hati pada defisiensi G6PD, pernah dilaporkan reaksi anafilaksis. Nyeri dan

flebitis pada tempat suntikan. Hati-hati pada pengendara motor, karena dapat menurunkan kewaspadaan. Memperberat efek alkohol. Hati-hati penggunaan pada pasien dengan riwayat epilepsi, pasien gangguan fungsi hati dan ginjal, pada wanita hamil dan menyusui serta anak-anak (Yulinah *et al*, 2008).

2.5.4. Dosis

Untuk pemakaian oral dosis dewasa 250-750 mg dua kali sehari. Infeksi saluran kemih 250-500 mg dua kali sehari (untuk kasus akut tanpa komplikasi, 250 mg dua kali sehari selama 3 hari). Gonore 250 mg dosis tunggal. Infeksi lain: 500-700 mg dua kali sehari. Profilaksis bedah 750 mg 60-90 menit sebelum operasi. Injeksi intravena selama 30-60 menit 200-400 mg dua kali sehari, infeksi saluran kemih 100 mg dua kali sehari, gonore 100 mg dosis tunggal. Anak-anak tidak dianjurkan, tetapi bila pertimbangan manfaat resiko menguntungkan maka dapat diberikan oral 7,5-15 mg/kg/hari dibagi dua dosis, intravena 5-10 mg/kg/hari dibagi dua dosis (Martindale, 2007).

2.5.5. Farmakokinetik

Ciprofloksasin diserap baik melalui saluran cerna. Absorpsi: oral (tablet) cepat (50-85%). Terdistribusi luas pada sebagian besar cairan tubuh dan tersebar ke hampir seluruh jaringan tubuh, menembus plasenta dan ASI (air susu ibu). Konsentrasi yang tinggi ditemukan pada ginjal, kantung empedu, liver, paru-paru, jaringan kandungan, jaringan prostat, sel phagosit, urin, ludah dan empedu. Siprofloksasin juga terdistribusi pada kulit, lemak, otot, tulang dan cartilage.

Siprofloksasin juga ditemukan dalam *cerebrospinal fluid* (CSF) dengan konsentrasi mencapai 10 % dari konsentrasi puncak pada meninges yang tidak mengalami peradangan dan 30-50 % pada meninges yang mengalami peradangan.

Ikatan protein: 20-40%. Metabolisme: secara hepatic parsial menjadi 4 metabolit (sedikit yang punya aktifitas). $T_{1/2}$ eliminasi: anak-anak 2,5 jam; dewasa dengan fungsi ginjal normal 3-5 jam dan biasa mencapai kira-kira 8 jam pada gangguan fungsi ginjal yang serius. Tmax: oral; sediaan tablet 0,5-2 jam; sediaan lepas lambat 1-2,5 jam. Ekskresi: urin 30-50% dalam bentuk utuh, feses 15-43% (Tjay dan Kirana, 2002 ; Micromedex, 2002 ; PIO, 2009).

Penyerapan ciprofloksasin tidak dipengaruhi oleh makanan. Makanan hanya akan memperlambat waktu dalam mencapai konsentrasi puncak. Bioavailabilitasnya adalah 50 %, sedangkan waktu paruhnya yaitu 20 jam (Goodman and Gilman's, 2006).

2.5.6. Farmakodinamik

Pada prinsipnya golongan fluoroquinolon bekerja sebagai antimikroba dengan menghambat enzim dari bakteri. Enzim tersebut adalah *topoisomerase II* (*DNA Gyrase*) dan *topoisomerase IV*.

Mekanisme siprofloksasin sebagai antimikroba menghambat kerja dari *topoisomerase II* sub unit A dan kemungkinan juga pada sub unit B, sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan pada proses replikasi, transkripsi, reparasi, rekombinasi, dan transposisi pada bakteri (AHFS, 2002 ; Micromedex, 2002 ; Goodman and Gilman's, 2006).

2.5.7. Interaksi Obat

Meningkatkan efek: Meningkatkan efek toksik dari substrat CYP1A2 (seperti; aminofilin, fluvoxamine, mexiletin, mirtazapin, ropinirol, trifluoperazin), gliburid, metotreksat, ropivacaine, teofilin, dan warfarin. Jika digunakan dengan kortikosteroid maka akan dapat meningkatkan kerusakan tendon. Jika digunakan dengan foscarnet dapat meningkatkan efek kejang. Probenesid kemungkinan meningkatkan kadar ciprofloksasin. Menurunkan efek: Antasida, suplemen elektrolit oral, quinapril, sukralfat, kemungkinan juga ciprofloksasin dapat menurunkan kadar fenitoin (PIO, 2009).



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Berdasarkan sifat permasalahannya penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan melihat data sekunder yang diambil dari catatan medis / rekam medis pasien demam tifoid di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2010 dan tahun 2011.

3.2 Metoda Penelitian

Metoda penelitian dilakukan dengan cara deskriptif dimana pengambilan data dilakukan secara retrospektif dan prospektif. Data retrospektif adalah data pasien demam tifoid pada Januari 2010 sampai Februari 2011 dan data prospektif adalah data pasien demam tifoid mulai Maret 2011 sampai Juni 2011

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di instalasi catatan medik dan Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang , selama lebih kurang 3 bulan yaitu pada bulan Maret-Juni.

3.3. Subyek Penelitian

Pasien demam tifoid yang dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang

3.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu semua pasien demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5 Kriteria Inklusi

- a. Pasien demam tifoid yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2010 dan 2011.
- b. Pasien demam tifoid yang diberikan antibiotika kloramfenikol dan ciprofloksasin.
- c. Pasien demam tifoid yang dinyatakan sembuh dari demam tifoid oleh dokter.
- d. Pasien demam tifoid dewasa umur diatas 14 tahun.

3.6 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien demam tifoid dengan penyakit penyerta
- b. Pasien demam tifoid yang diberikan antibiotika lain selain kloramfenikol dan ciprofloksasin.
- c. Pasien demam tifoid yang diberikan terapi antibiotika kombinasi.
- d. Pasien demam tifoid yang pulang paksa

3.7 Batasan Variabel Operasional

- a. Demam tifoid adalah penyakit sistemik akut disebabkan oleh infeksi *S. typhi* dengan gejala demam, sakit kepala, sakit perut dan gangguan intestinal lain seperti konstipasi dan diare. Pada laboratorium didapatkan leukopeni (Sibuea,

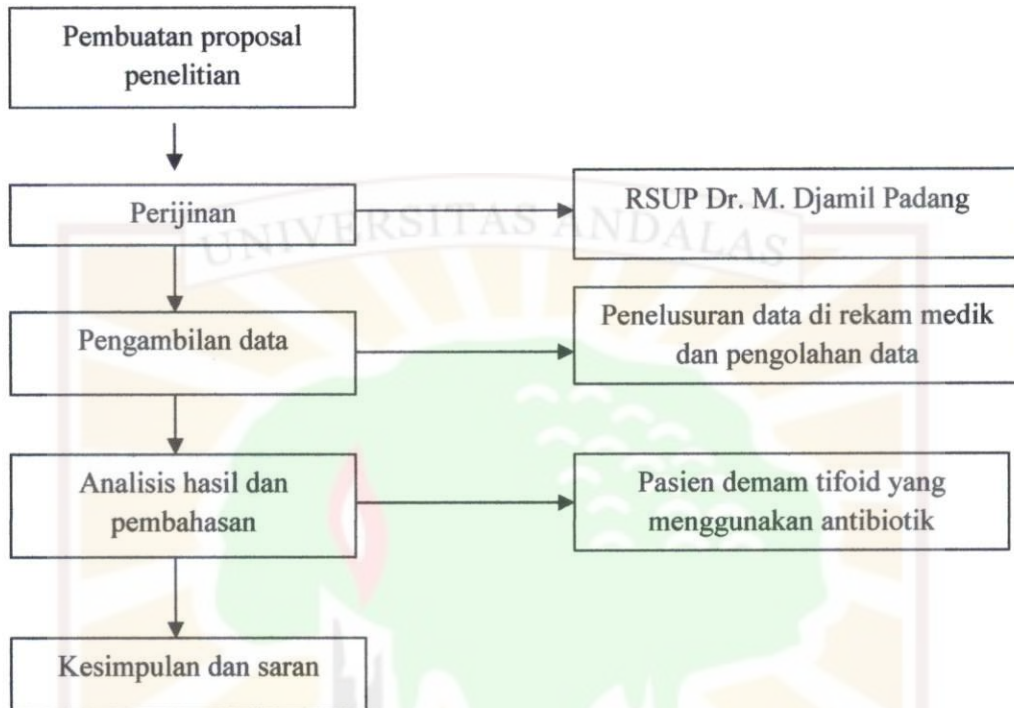
- 1992). Diagnosis demam tifoid pada penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa dokter demam tifoid dan diperkuat oleh uji widal yang dilakukan.
- b. Sembuh dari demam tifoid adalah hilangnya gejala demam ditandai dengan turunnya suhu tubuh mencapai $\leq 37^{\circ}\text{C}$ dan gejala-gejala lainnya setelah pemberian obat dan tidak terdapat relaps pada pemeriksaan tindak lanjut. Pernyataan sembuh ini diberikan oleh dokter kepada pasien yang dirawat berdasarkan perbaikan klinis, kemudian pasien diizinkan dibuktikan dengan normalnya suhu tubuh yaitu $\leq 37^{\circ}\text{C}$.
 - c. Analisis efektivitas biaya (CEA) adalah suatu analisis untuk mendapatkan biaya satuan yang lebih murah dan memuaskan. Cara pengukuran dengan membandingkan biaya satuan per episode antara kloramfenikol dengan ciprofloksasin.
 - d. Biaya adalah biaya obat, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya perawatan dan biaya jasa.

3.8 Cara Penelitian

- a. Tahap pertama yang dilakukan adalah pembuatan proposal penelitian, sampai mendapatkan persetujuan dari pembimbing.
- b. Tahap kedua, pembuatan surat izin untuk pengambilan data di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
- c. Melakukan pengambilan data dengan penelusuran rekam medik. Kemudian melakukan pengolahan data serta analisis data berupa analisis efektivitas beserta pembahasannya.

- d. Tahap terakhir adalah pengambilan kesimpulan berdasarkan urutan-urutan tahap sebelumnya dilakukan dan sebagai akhir dari penelitian yaitu pemberian saran sebagai upaya peningkatan mutu baik bagi pihak rumah sakit maupun untuk peneliti sendiri.



Skema Jalannya Penelitian :**Gambar 3.1. Skema Jalannya Penelitian**

3.9 Prosedur Pengambilan Data

Data karakteristik pasien dan data medik pasien didapatkan dari rekam medik pasien. Adapun data yang dikumpulkan meliputi :

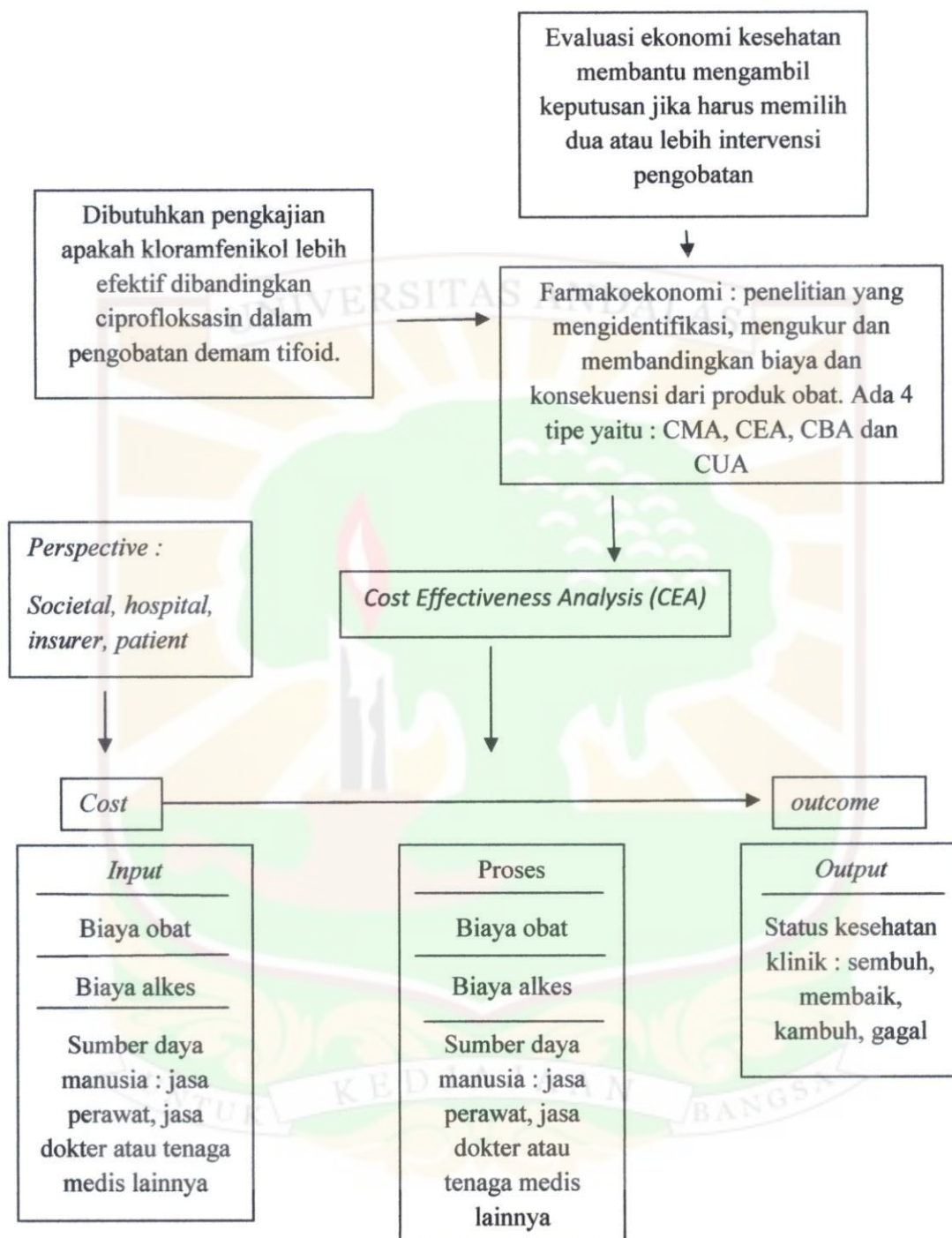
- a. Data karakteristik pasien meliputi nomor rekam medik, umur dan jenis kelamin.
- b. Data medik pasien meliputi diagnosis utama, biaya antibiotik, biaya tindakan, biaya penunjang, biaya administrasi, biaya rawat inap.
- c. Data penggunaan obat meliputi jenis antibiotika, dosis frekuensi pemberian, cara pemberian.

3.10 Analisis Hasil

Analisis dilakukan untuk memperoleh ada atau tidaknya perbedaan terhadap efektifitas dan efisiensi biaya pengobatan demam tifoid antara obat kloramfenikol dengan ciprofloksasin. Efektivitas biaya dianalisis dengan metode *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) yang dihitung berdasarkan jumlah biaya total yang dikeluarkan pasien demam tifoid dibagi dengan efektivitas pengobatan.

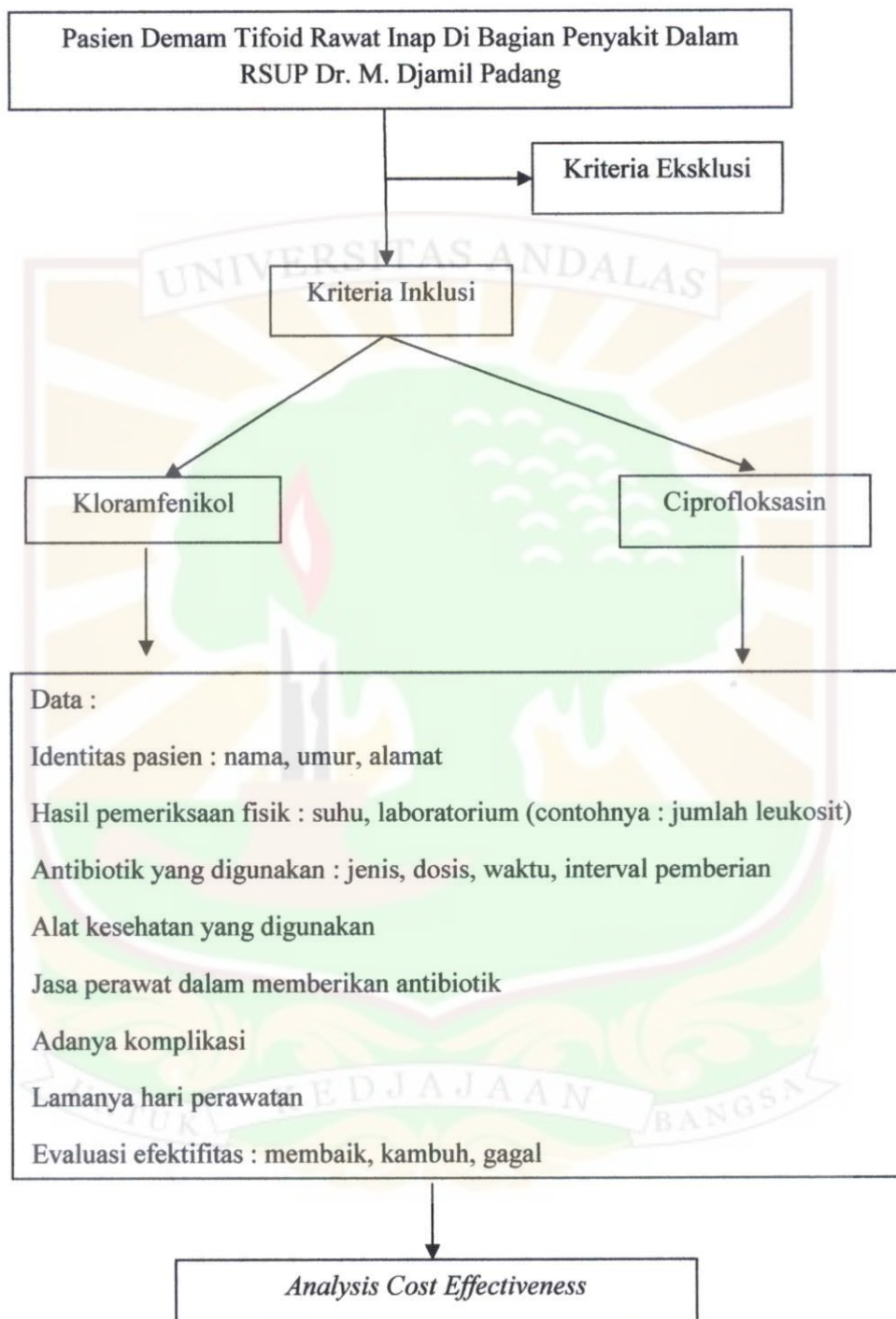
$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya Perawatan pasien demam tifoid}}{\text{persentase outcome}}$$

KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN



Gambar 3.2 : Bagan Kerangka Konseptual Penelitian

Kerangka Operasional Penelitian



Gambar 3.3. Kerangka Operasional Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Penelitian dilakukan secara prospektif dan retrospektif. Data retrospektif diambil selama Januari 2010 sampai Maret 2011. Sedangkan data prospektif diambil selama 3 bulan yaitu April, Mei dan Juni 2011. Dari penelitian secara retrospektif didapatkan 29 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan berdasarkan data secara prospektif didapatkan 8 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

4.1.1 Hasil Analisis Deskriptif

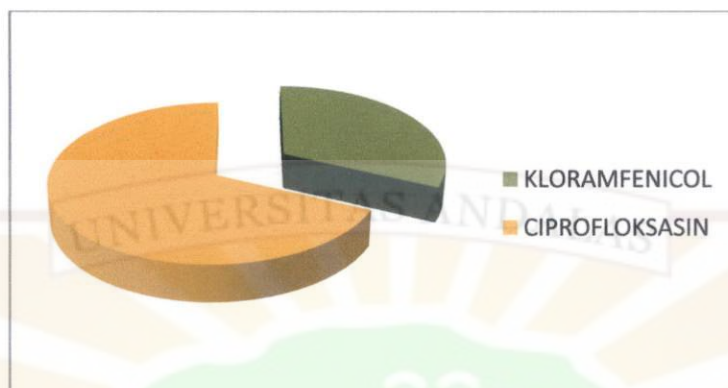
4.1.1.1 Distribusi pasien berdasarkan jenis antibiotika yang digunakan

Distribusi sampel penelitian berdasarkan jenis antibiotika yang digunakan untuk terapi demam tifoid adalah sebagai berikut :

Tabel 4.1. Distribusi Pasien Penelitian Berdasarkan Jenis Antibiotika Yang Digunakan

No	Nama Antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
1	Kloramfenikol	12	32
2	Ciprofloksasin	25	68
	Total	37	100

Dari tabel dapat dilihat bahwa masing-masing kelompok terapi yaitu kelompok kloramfenikol dengan 12 pasien (32%) dan ciprofloksasin dengan 25 pasien (68%).



Gambar 4.1 Grafik Persentase Pasien berdasarkan jenis Antibiotika

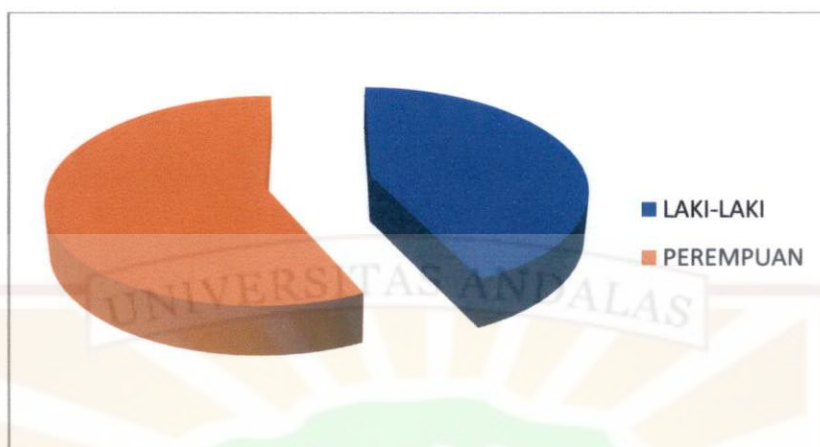
4.1.1.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 4.2 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

No	Jenis Antibiotik	Jenis Kelamin		Total	
		Laki-laki	Perempuan		
1	Kloramfenikol	Jumlah	6	6	12
		%	50	50	100
2	Ciprofloksasin	Jumlah	10	15	25
		%	40	60	100
	Jumlah Total	Jumlah	16	21	37
		%	43	57	100

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa keseluruhan sampel pasien wanita adalah 57 % dan laki-laki adalah 43 %. Jumlah pasien ini terdiri atas kelompok kloramfenikol laki-laki 6 orang dan kelompok ciprofloksasin 10 orang. Sedangkan

pasien wanita terdiri dari kelompok kloramfenikol sebanyak 6 orang dan kelompok ciprofloksasin sebanyak 15 orang.



Gambar 4.2. Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

4.1.1.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

Tabel 4.3 Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

No	Jenis Antibiotika		Umur Pasien (tahun)					Total	
			12-20	21-30	31-40	41-50	51-60		61-70
1	Kloramfenikol	Jumlah	5	5	0	2	0	0	12
		%	42	42	0	16	0	0	100
2	Ciprofloksasin	Jumlah	6	8	1	8	1	1	25
		%	24	32	4	32	4	4	100
Total	Jumlah		11	13	1	10	1	1	37
	%		29	35	3	27	3	3	100

Dari tabel diatas dapat kita lihat, pasien penderita demam tifoid paling banyak adalah rentang usia 21-30 tahun sebanyak 13 orang (35%) dari total pasien, kemudian usia 12-20 tahun sebanyak 11 orang (29 %). Menyusul kemudian pasien dengan rentang usia 41-50 tahun dengan jumlah 10 orang. Sedangkan usia yang paling

sedikit menderita demam tifoid adalah rentang usia 31-40 tahun, 51-60 tahun dan 61-70 tahun dengan jumlah pasien masing-masing adalah 1 orang (3%).



Gambar 4.3. Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Umur

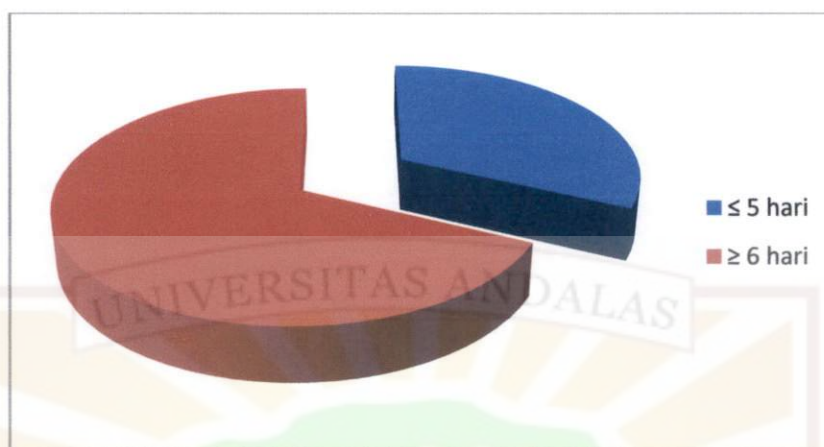
4.1.1.4. Distribusi Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat

Tabel 4.4 Distribusi Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat

No	Jenis Antibiotika		Lama Hari Rawat (Hari)		Total
			≤ 5 hari	≥ 6 hari	
1	Kloramfenikol	Jumlah	0	12	12
		%	0	100	100
2	Ciprofloksasin	Jumlah	12	13	25
		%	48	52	100
Total		Jumlah	12	25	37
		%	32	68	100

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa hari rawat pasien demam tifoid yang menggunakan kloramfenikol adalah ≥ 6 hari untuk semua pasien (100%). Sedangkan untuk pasien yang menggunakan ciprofloksasin 48 % pasien lama hari rawatnya adalah ≤ 5 hari dan 52 % pasien lama hari rawatnya adalah ≥ 6 hari. Dari data di atas

dapat disimpulkan bahwa pasien demam tifoid yang dirawat selama ≤ 5 hari adalah 32 % dan yang dirawat selama ≥ 6 hari adalah 68 %



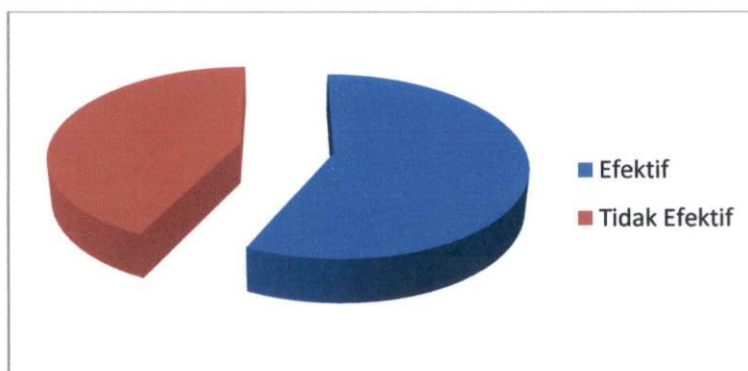
Gambar 4.4 Grafik Persentase Pasien Berdasarkan Lama Hari Rawat

4.1.1.5. Distribusi Pasien Berdasarkan Evaluasi Efektifitas

Tabel 4.5 Distribusi Pasien Berdasarkan Evaluasi Efektifitas

No	Jenis Antibiotik		Evaluasi Efektifitas		Total
			Efektif	Tidak efektif	
1	Kloramfenikol	Jumlah	10	2	12
		%	83	17	100
2	Ciprofloksasin	Jumlah	24	1	25
		%	96	4	100
Total		Jumlah	34	3	37
		%	92	8	100

Dari tabel dapat kita lihat bahwa efektifitas kloramfenikol adalah 83 % dan ciprofloksasin adalah 96 %. Hal ini di nilai dari tingkat keberhasilan pengobatan dengan menggunakan parameter suhu, jumlah leukosit, ada tidaknya demam dan lama hari rawat (3-12 hari).



Gambar 4.5 Grafik Efektifitas Pengobatan Demam Tifoid

4.1.2 Analisis *Cost-Effectiveness*

Variabel perhitungan *cost-effectiveness* adalah *cost* dan *outcome*. Dibawah ini adalah variabel *cost* atau biaya dan *outcome* yang digunakan untuk perhitungan analisis *cost-effectiveness*.

Tabel 4.6 Perhitungan *Cost-Effectiveness* Rata-rata

No	Jenis Antibiotik	Toal Biaya (Rp) (X)	Total Outcome (%) (Y)	Average CEA (X)/(Y)
1	Kloramfenikol	1.061.255	83	1.278.620
2	Ciprofloksasin	887.429	96	924.405

Untuk menentukan biaya tambahan dan pertambahan efektivitas dari suatu terapi dibandingkan terapi yang paling baik dengan menggunakan ICER. Berikut hasil ICER dapat dilihat pada tabel dibawah.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Harga Obat A} - \text{Harga Obat B}}{\text{Efektivitas Obat A (\%)} - \text{Efektivitas Obat B (\%)}}$$

Tabel 4.7 Perhitungan Incremental *Cost-Effectiveness* Kloramfenikol Dibandingkan Ciprofloksasin

No	Variabel incremental CE	Kloramfenikol (X)	Ciprofloksasin (Y)	Keuntungan (X-Y)
1	Total cost (biaya) dalam rupiah (a)	1.061.255	887.429	173.826
2	Total outcome (b)	83	96	13
Incremental <i>Cost-effectiveness</i> (a/b)				1.337.123

4.2 Pembahasan

4.2.1 Subjek Penelitian

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan 37 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien ini terdiri dari 12 pasien yang menggunakan kloramfenikol (32%) dan 25 pasien yang menggunakan ciprofloksasin (68%). Pemilihan pasien demam tifoid ini tidak dilakukan dengan cara *sampling*, namun seluruh data yang memenuhi kriteria inklusi di ambil dalam penelitian ini.

Secara keseluruhan, sampel terdiri dari 16 orang (43%) laki-laki dan 21 orang (57%) perempuan. Dengan umur yang paling banyak menderita demam tifoid adalah 21-30 tahun (35%). Demam tifoid bisa terjadi pada setiap orang, namun lebih banyak diderita oleh anak-anak dan orang muda. Demam tifoid pada umumnya menyerang penderita kelompok umur 5–30 tahun, laki – laki sama dengan wanita resikonya terinfeksi. Jarang pada umur dibawah 2 tahun maupun diatas 60 tahun (Paramitha, 2011).

Rata-rata lama hari rawat inap pasien yang menggunakan antibiotika kloramfenikol adalah 10,1 hari. Rata-rata hari rawat pasien yang menggunakan antibiotika ciprofloksasin adalah 6,88 hari. Menurut Kinnear perawatan di rumah sakit sangat dianjurkan pada penyakit demam tifoid dengan tujuan untuk menghindari komplikasi-komplikasi yang tidak diinginkan. Namun setelah bebas demam pasien tidak selalu harus berada di rumah sakit sampai 10 hari bebas demam. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan biaya (Musnelina *et all*, 2004).

Suhu awal pasien masuk rumah sakit berkisar antara 37°C-40°C, sedangkan suhu pada saat pasien keluar dari rumah sakit berkisar antara 36°C-37°C. Pasien yang diberikan pengobatan dengan antibiotika kloramfenikol rata-rata mengalami penurunan suhu pada hari kedua dan pada pasien yang mendapatkan pengobatan dengan ciprofloksasin rata-rata mengalami penurunan suhu pada hari ketiga.

Umumnya suhu tubuh meninggi sampai 40-41°C pada minggu pertama. Temperatur tersebut kemudian menurun secara klinis mencapai normal. Pada beberapa kasus, temperatur dapat menurun pada akhir minggu kedua mencapai normal pada kurun waktu 12-24 jam. Banyak ahli menyatakan bahwa kekhususan kenaikan temperatur pada demam tifoid berlangsung secara bertahap (Musnelina *et all*, 2004).

Hilangnya demam pada pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika kloramfenikol rata-rata pada hari kelima sedangkan pasien yang menggunakan antibiotika ciprofloksasin demam hilang setelah hari ketiga. Penggunaan kloramfenikol pada penyakit demam tifoid akan menurunkan demam setelah 5 hari.

Sedangkan penggunaan ciprofloksasin pada demam tifoid akan menurunkan demam setelah 3 hari (Noer *et all*, 1996).

Dari 12 pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotik kloramfenikol hanya 9 pasien yang mengalami leukosit kembali normal ketika diizinkan pulang. Sementara itu dari 25 pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika ciprofloksasin 23 pasien yang dibolehkan pulang dengan jumlah leukosit normal. Pada demam tifoid seringkali dijumpai leucopenia dan limfositosis relatif, tetapi kenyataannya tidaklah sering dijumpai. Pada kebanyakan kasus demam tifoid, jumlah leukosit pada sediaan darah tepi berada dalam batas-batas normal (Noer *et all*, 1996).

4.2.2 Analisis biaya

Pada penelitian ini cakupan biaya yang diperhitungkan adalah biaya administrasi, biaya rawat inap, biaya jasa perawatan, biaya pemeriksaan laboratorium dan biaya obat (antibiotika). Perhitungan biaya ini dihitung dari awal pasien masuk sampai pasien pulang.

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa biaya rata-rata pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika kloramfenikol lebih besar dibandingkan dengan biaya rata-rata pasien demam tifoid yang menggunakan ciprofloksasin yaitu sebesar Rp.1.061.225 dan Rp 887.429 . Hal ini dikarenakan lama hari rawatan pasien demam tifoid yang menggunakan kloramfenikol lebih lama dibandingkan yang menggunakan ciprofloksasin. Dimana rata-rata hari rawat untuk kloramfenikol adalah 10,1 hari dan untuk ciprofloksasin adalah 6,88 hari. Hal ini dapat dilihat pada lampiran 2.

Selain itu biaya obat juga menunjukkan perbedaan, dimana harga ciprofloksasin lebih mahal dibandingkan dengan kloramfenikol. Namun dosis dan lama perawatan juga akan mempengaruhi biaya obat yang akan di tanggung pasien.

Penilaian analisis efektifitas biaya dilakukan untuk menghitung rasio antara biaya masing-masing alternatif obat dengan luaran efektifitas pengobatan yang dihasilkan. Keputusan yang diambil adalah pemilihan obat alternatif dengan biaya yang paling kecil (Gani, 1999).

4.2.3 Analisis *Cost-Effectiveness*

Pendekatan evaluasi ekonomi klinik atau ekonomi kesehatan adalah sebuah teknik yang dikembangkan oleh ahli-ahli ekonomi untuk membantu mengambil keputusan jika harus memilih antara beberapa intervensi kesehatan masyarakat (Mukti,2000). Pengertian sejenis yang sering kita dengar akhir-akhir ini adalah farmakoekonomi, dimana farmakoekonomi adalah merupakan proses identifikasi, pengukuran, membandingkan biaya, akibat dan keuntungan dari program pelayanan atau terapi dan menentukan pilihan mana yang memberikan *outcome* terbaik untuk sumber yang diinvestasikan (Sanchez, 1997). Ada 4 pendekatan analisis ekonomi kesehatan yang sering digunakan yaitu analisis *cost-minimization*, analisis *cost-effectiveness*, analisis *cost benevit* dan analisis *cost utility*.

Pada penelitian ini digunakan pendekatan analisis *cost effectiveness* dengan tujuan mengidentifikasi efektifitas dan biaya dari antibiotik pada kasus demam tifoid. Sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan bagi klinisi dan penentu kebijakan

obat di rumah sakit dalam pengelolaan obat individu maupun rumah sakit agar sesuai dengan dana atau anggaran yang tersedia.

Faktor penting yang diperhatikan dalam analisis *cost-effectiveness* adalah biaya (*cost*) dan efektifitas (*outcome*) (Venturini, 2002).

Dari hasil yang diperoleh dapat diketahui bahwa *cost-effectiveness* rata-rata yang membandingkan total biaya dengan total *outcome*. Dari kedua antibiotika yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid, antibiotika ciprofloksasin lah yang memperoleh hasil lebih kecil yaitu 924.405 rupiah/efektifitas. Dengan kata lain antibiotika ciprofloksasin lebih *cost-effectiveness* dibandingkan kloramfenikol. Pernyataan ini juga didukung dari persentase efektivitas dimana efektivitas ciprofloksasin 96 % dan kloramfenikol 83 %.

4.2.4 Penggunaan Antibiotika

Antibiotika yang dipilih untuk terapi adalah antibiotika yang : sebagai antibiotik tunggal paling efektif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi, dapat berpenetrasi optimal kedalam lokasi infeksi, mempunyai toksisitas rendah, tidak menyebabkan resistensi kuman, dapat diberikan dengan cara tepat misal : parenteral, oral atau topikal, dan yang terakhir adalah tidak mahal (Juwono, 1991).

Demam tifoid disebabkan oleh *S. typhi*, yang merupakan bakteri Gram negatif yang penularannya hampir selalu terjadi melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi. Bakteri mengadakan multiplikasi dalam aliran darah, kemudian di absorpsi ke dalam saluran pencernaan dan dikeluarkan bersama dengan feses penderita tersebut (Rampengan, 2008).

Obat yang paling banyak digunakan dalam pengobatan demam tifoid adalah Kloramfenikol, obat ini digunakan sejak tahun 1948 dan sampai saat ini masih digunakan sebagai obat pilihan di Indonesia, khususnya di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang karena efektivitasnya terhadap *S. typhi* masih tinggi disamping harga obat yang relatif murah (Musnelina, 2004). Dari kajian tingkat molekuler dikemukakan bahwa bakteri *S. typhi* menjadi resisten terhadap Kloramfenikol akibat adanya plasmid yang memproduksi enzim *Chloramphenicol Acetyltransferase* (CAT) yang mengaktivasi Kloramfenikol (Balbi, 2004). Hal ini membuat para ahli mencari alternatif obat lain yang terbaik untuk demam tifoid (Musnelina, 2004).

Selain kloramfenikol, amoxicillin dan trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) juga dapat digunakan golongan flurokuinolon (ofloksasin atau ciprofloksasin) dalam jangka waktu pendek (3-7 hari) juga terbukti ampuh dalam mengobati *S. typhi*. Golongan Flurokuinolon (Norfloksasin, siprofloksasin) secara relatif obat – obatan golongan ini tidak mahal, dapat ditoleransi dengan baik, dan lebih efektif dibandingkan obat – obatan lini pertama sebelumnya (kloramfenikol, ampicilin, amoksisilin dan trimethoprim-sulfamethoxazole). Flurokuinolon memiliki kemampuan untuk menembus jaringan yang baik, sehingga mampu membunuh *S. typhi* yang berada dalam stadium statis dalam monosit/makrofag dan dapat mencapai level obat yang lebih tinggi dalam kantung empedu dibanding dengan obat yang lain. Obat golongan ini mampu memberikan respon terapeutik yang cepat, seperti menurunkan keluhan panas dan gejala lain dalam 3 sampai 5 hari. Penggunaan obat

golongan fluroquinolon juga dapat menurunkan kemungkinan kejadian karier pasca pengobatan (Paramitha, 2011).

Pada penelitian ini penggunaan antibiotika yang dibandingkan adalah efektifitas dari kloramfenikol dengan ciprofloksasin. Hal ini dapat di lihat dari suhu pasien saat pulang, ada tidaknya demam, jumlah leukosit pasien, lama hari perawatan dan ada atau tidaknya kekambuhan. Penggunaan antibiotika kombinasi tidak diamati pada penelitian ini, karena hal ini akan mempengaruhi biaya dan efektifitas dari antibiotika.

Dari 37 sampel yang memenuhi kriteria inklusi pasien yang mendapatkan terapi demam tifoid dengan menggunakan antibiotika ciprofloksasin lebih banyak dibandingkan dengan kloramfenikol dimana jumlahnya 25 pasien (68%), sedangkan kloramfenikol adalah 12 pasien (32%). Hal ini menandakan bahwa pemilihan antibiotik ciprofloksasin dalam pengobatan demam tifoid saat ini lebih besar dibandingkan dengan kloramfenikol.

Dari pengamatan terhadap pasien yang dilakukan tidak ditemukan adanya indikasi *drug related problem*, dimana pemberian obat pada kasus demam tifoid sudah sesuai dengan ketentuan. Pengamatan terhadap efek samping obat pada penelitian ini tidak dilakukan hal ini karena sukarnya melakukan penilaian terhadap efek samping.

4.2.5 Evaluasi Efektifitas

Evaluasi klinis penderita demam tifoid dapat dilihat dengan memonitor tanda-tanda klinis penderita yaitu : suhu, jumlah leukosit, untuk data perincian evaluasi klinis dapat dilihat pada lampiran 2.

Ada 7 sebab kegagalan terapi antibiotika yaitu (Setiabudy,1995):

1. Dosis kurang : dosis suatu seringkali tergantung dari tempat infeksi, walaupun kuman penyebabnya sama
2. Masa terapi kurang, konsep lama yang menyatakan untuk tiap jenis infeksi perlu diberikan antibiotika tertentu selama jangka waktu tertentu kini telah ditinggalkan. Pada umumnya para ahli cenderung melakukan individualisasi masa terapi yang sesuai dengan tercapainya respon klinis yang memuaskan.
3. Adanya faktor mekanik seperti abses, benda asing, jaringan nekrotik dan lain-lain
4. Adanya kesalahan dalam menetapkan etiologi
5. Faktor farmakokinetik : tidak semua bagian tubuh dapat ditembus oleh antibiotika
6. Pilihan antibiotika kurang tepat : suatu daftar antibiotic yang menyatakan efektif dalam uji kepekaan tidak dengan sendirinya bahwa antibiotik yang tercantum tersebut akan memberikan efektifitas klinik yang sama
7. Faktor pasien : keadaan yang buruk dan gangguan mekanisme pertahanan tubuh merupakan faktor penting yang menyebabkan gagalnya terapi antibiotika.

Dari penelitian yang telah dilakukan maka dapat dilihat bahwa persentase efektifitas dari ciprofloksasin dibandingkan dengan kloramfenikol dimana perbandingannya adalah 96 % dengan 83 %. Namun dari hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa kloramfenikol masih efektif digunakan dalam pengobatan demam tifoid hal ini terlihat dari efektifitasnya yang masih 83%.

Dalam pemilihan antibiotika untuk pengobatan suatu penyakit tidak hanya memperhatikan efektifitas dari obat tersebut, tetapi juga harus memperhatikan efek samping dari obat yang digunakan. Obat dengan efektifitas yang lebih rendah namun dengan efek samping lebih ringan dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan utama dalam pengobatan demam tifoid. Hal ini dapat dilihat pada pengobatan demam tifoid pada pasien anak-anak, dimana kloramfenikol masih menjadi obat pilihan utama daripada ciprofloksasin. Hal ini dikarenakan ciprofloksasin mempunyai efek toksik pada anak-anak, sehingga dipilih kloramfenikol dalam pengobatan demam tifoid pada anak-anak.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian *cost-effectiveness* pengobatan demam tifoid dengan menggunakan antibiotika kloramfenikol dan ciprofloksasin di RSUP DR.M. Djamil padang dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Dari kedua antibiotika yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid dapat disimpulkan bahwa ciprofloksasin lebih efektif dibandingkan dengan kloramfenikol dimana persentase efektifitas masing-masing nya adalah 96 % dan 83 %
2. Total biaya perawatan yang terendah adalah pengobatan dengan menggunakan antibiotika ciprofloksasin yaitu Rp 887.429 sedangkan kloramfenikol adalah Rp 1.061.255. Hal ini dapat diartikan bahwa pengobatan demam tifoid dengan menggunakan ciprofloksasin lebih efektif dibandingkan dengan kloramfenikol.
3. Dari analisis *cost-effectiveness* didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa ciprofloksasin lebih *cost-effective* dibandingkan dengan kloramfenikol. Dimana diperoleh nilai yang lebih kecil pada pengobatan dengan menggunakan ciprofloksasin yaitu 924.405 rupiah/efektifitas dan kloramfenikol yaitu 1.278.620 rupiah/efektifitas.
4. Dari selisih total biaya kloramfenikol dan ciprofloksasin yang nilainya adalah 173.826 dan selisih nilai efektifitas kloramfenikol dan ciprofloksasin dalam

persen yaitu 13 %, dapat dihitung nilai *Incremental cost-effectiveness* dengan membagi 2 nilai tersebut, maka didapatkan hasilnya yaitu sebesar Rp 1.337.123. Hal ini menyatakan bahwa untuk mencapai efektifitas yang sama antara kloramfenikol dengan ciprofloksasin maka dibutuhkan biaya sebesar Rp 1.337.123.

5.2 Saran

1. Setelah kita mengetahui hasil penelitian ini, sebaiknya disarankan kepada pihak medis atau Rumah Sakit yang bertanggung jawab terhadap pasien untuk dapat mempertimbangkan penggunaan antibiotika ciprofloksasin dalam pengobatan demam tifoid karena dari penelitian ini dapat diketahui bahwa pengobatan demam tifoid dengan menggunakan antibiotika ciprofloksasin lebih *cost-effectiveness* dibandingkan dengan kloramfenikol.
2. Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan analisis ekonomi dengan pendekatan lain misanya : *cost-utility* atau *cost-benefit*
3. Disarankan kepada peneliti selanjutnya dapat membandingkan dengan beberapa antibiotika lainnya untuk mengetahui antibiotika yang paling efektif untuk pengobatan demam tifoid.

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Health System Pharmacy, 2002, *Ciprofloxacin Hydrochlorida*
In : AHFS Drug Information Available, Diakses pada 20 Januari 2011 from :
<http://host.statref.com/Uofwash/tserver> .
- Anonim, 2000, *Profil dan Sejarah Singkat RSUD Dr Soetomo Surabaya*, Bagian
 Pemasaran Sosial RSUD Dr Soetomo, 1-28
- Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007,
Farmakologi dan Terapi, Edisi 5, Gaya baru, Jakarta
- Bootman, J. L., Townsend, R. J., Mc Ghan, W. F., 1996, *Principles of
 Pharmacoeconomics 2nd Ed*, Harvey Whitney Books Company, New York, 44-
 59, 76-78
- Bootman, J. L., Townsend, R. J., Mc Ghan, W. F., 2005, *Principles of
 Pharmacoeconomics 3rd Ed*, Harvey Whitney Books Company, New York, 5-
 99
- Bhuta, A. Z., 1995, *Third Generation Cephalosporin In Multidrug Resistent
 Typhoidal Salmonellosis in Chilhood*, The Karaci Experience, Southeast Asean
 Journal of Tropical Medicine and Public Health, 88-89
- Chrischilles, E. A., 1996, *Cost Effectiveness Analysis*, Harvey Whitney Books
 Company, USA
- Eisenberg, J. M., Schulman, K. A., Gick, H., Kofer, 1994, *Pharmacoeconomics :
 Economics Evaluation of Pharmaceuticals in Pharmacoepidemiology 2ndEd*,
 Brian L Storm
- Evans, D.B., Hurley, S.F., 1995, *The Application of Economic Evaluation Tecniques
 in The Health Sector : The State of Art*, J International Development 7, 503-524
- Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 1995, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gani, 1998, *Pembiayaan Kesehatan Di Indonesia*, Makalah Seminar Pembayaran
 Kapitasi, Universitas Indonesia, Jakarta
- Gani, A. T., 1999, *Analisis Ekonomi Dalam Pelayanan Bedah*, Fakultas Kesehatan
 Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta

- Goodman and Gilman's, 2006, *The Pharmacological Basis Of Therapeutics 11th Ed*
- Hadinegoro, S.R., 1999, *Masalah Multidrug Resistance Pada Demam Tifoid Anak*, Cermin Dunia Kedokteran, 124, 5-10
- Hassan, Rusepno, Husein, Alatas, 2007, *Buku Kuliah Ilmu Kesehatan Anak*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 593-598
- Indro, H., 1995, *Nilai Diagnostik Uji Elisa Tak Langsung Pada Penyakit Demam Tifoid*, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya
- Jacobs, P., 1997, *The Economics of Health and Medical Care 2nd Ed*, Aspen Publisher Inc, Maryland
- Juwono, R., 1991, *Penggunaan Antibiotik Secara Rasional*, Fakultas Kedokteran, Unair
- Larson Lon, N., 1996, *Cost Determination analysis in Bootman, J. L., Townsend, R. J., Mc Ghan, W. F., Principles of Pharmacoeconomics 2nd Ed*, Harvey Whitney Books Company, USA,
- Lolekha, S., 1995, *Salmonella Carrier : Its Evolution and Treatment*, Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 1995, 23, 77-79
- Mansjoer, A., Kuspuji T., Rakhmi S., Wahyu I.W., Wiwiek S., 2001, *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi 3, Media Aesculapius, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 2007, The Pharmaceutical Press, London
- Micromedex, 2002, *Fluoriquinolon (Systemic) In : Drugs Information For The Health Professionals 21nd Ed*, Available From, <http://host1.statref.com/Uofwash/tserver/dll>
- Mills A, Lucy, G., 1990, *Ekonomi Kesehatan Untuk Negara Sedang Berkembang*, Pengantar BiroPerencanaan Departemen Kesehatan, Jakarta
- Mukti, Ali G, 2000, *Evaluasi Ekonomi Dalam Intervensi Klinik dan Kesehatan Masyarakat*, Yogyakarta

- Musnelina, Lili, 2004, *Analisis Efektivitas Biaya Pengobatan Demam Tifoid Anak Menggunakan Kloramfenikol dan Seftriakson di Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001 – 2002*, Universitas Indonesia, Jakarta
- Noer, S., 1996, *Buku Ajar Penyakit Dalam*, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Nelson, 2000, *Ilmu Kesehatan Anak*, EGC, Jakarta
- Paramitha, Listya, 2011, *Demam Tifoid*, Jakarta
- Pelayanan Informasi Obat*, 2009, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Perwitasari, Dyah Aryani. 2010. *Dasar-dasar Epidemiologi*. Yogyakarta. Imperium
- Plumridge, R.J. 2000. *Pharmacoeconomics Methods and Evaluation*, Materi Lokaakarya Farmakoekonomi, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.
- Rampengan TH, 2008, *Penyakit Infeksi Tropik pada Anak*, Edisi II. EGC, Jakarta
- Reese, Ricard E., Robert F., Gusmustop B., 2000, *Fluoroquinolon in : Handbook of Antibiotic*, Third Edition, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 544
- Rhoce, 1997, *Cost Effectiveness Analysis Dalam Pharmacoeconomic Education Program*, Adis International A. Wolter Kluwer Company
- Shanchez, L.A., 1997, *Pharmacoeconomic Principles, Method and Application to Pharmacotherapy dalam Dipiro, J.T., et al Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach, 3th Ed*, Appleton and Lange, USA
- Setiabudy, R., Vincet H.S. Gan, 1995, *Antimikroba dalam : Ganiswara S. Farmakologi dan Terapi Edisi 4*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Gaya Baru, Jakarta : 571-644
- Sibuea, WH., 1992, *Pengobatan Demam Tifoid Dengan Kombinasi Dexamethason, Kloramfenikol dan Antibiotika Sesuai Uji Resistensi Guna Mempercepat Penyembuhan*, Majalah Kedokteran Indonesia : 42 (8); 438-443
- Sulastomo, 2003, *Manajemen Kesehatan*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta

- Supardi I, 1991, *Aktivitas Invitro Siprofloksasin Dibandingkan Dengan Antibiotika Beta Laktam Baru dan Golongan Aminoglikosida Terhadap Berbagai Isolat Klinik*, Bagian Mikrobiologi Klinik Indonesia, 149-51
- Surahman, 2001, *Analisis Biaya Perawatan Demam Tifoid Di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit MMC Jakarta Menurut Jenis Pembayar Tahun 2001*, Universitas Indonesia, Jakarta
- Sutardi, Hendra, 1997, *Penatalaksanaan Demam Tifoid Yang Resisten Terhadap Beberapa Obat Antimikroba*, Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanegara, Jakarta
- Trisna, Yulia, 2007, *Aplikasi Farmakoekonomi*, Ikatan Apoteker Indonesia, Jakarta
- Tjay, T.H., Kirana, Rahardja, 2002, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*, Edisi Kelima, PT Elex Media Komputindo, Jakarta
- Venturini, F., Jhonson, Kathlen A., 2002, *Introduction to Pharmacoeconomic Principles and Application In Pharmacy Practice*, CJHP : 6-13
- Wahid, MH., Bela B., Asmono N., Sudarmono P., Moehario L.H., 1994, *Pemeriksaan Mikrobiologik Terhadap Penderita Tersangka Demam Tifoid Selama Tahun 1992 Di Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*, Jurnal PAMKI, 14-6
- Walley, T., Haycox, A., Bolland A., 2004, *Pharmacoeconomic*, Hurchill, Livingstone, 9-14, 110-112
- Widjoyo, Parno, Harri Santosa, 2008, *Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotika Pada Kasus Demam Tifoid Yang Dirawat Pada Bangsal Penyakit Dalam Di RSUP Dr Kariadi Semarang Tahun 2008*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
- Yulinah, E.S., Retnosari A., Joseph I.S., Ketut A., Adji P.S., Kusnanda, 2008, *ISO Farmakoterapi*, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta

LAMPIRAN 1**TABEL PENGAMBILAN DATA****Contoh 1**

Nama : A

Umur : 50 tahun

Jenis Kelamin : Perempuan

Tanggal Masuk RS : 15 Januari 2010

Tanggal Keluar RS : 22 Januari 2010

No	Nama Pasien	Suhu Masuk RS	Suhu keluar RS	Hari Rawat	Obat Obatan
1	A	36,7 °C	36°C	7 hari	Ciprofloksasin 2x500 mg Paracetamol k/p NTR 3x1

Contoh 2

Nama : B

Umur : 50 tahun

Jenis Kelamin : Laki-laki

Tanggal Masuk RS : 20 Januari 2011

Tanggal Keluar RS : 27 Januari 2011

No	Nama Pasien	Suhu Masuk RS	Suhu keluar RS	Hari Rawat	Obat Obatan
1	B	37 °C	36°C	8 hari	Kloramfenicol 4x1 kapsul Paracetamol 3x1 NTR 1x1

LAMPIRAN 2**DATA OUTCOME DARI KELOMPOK KLORAMFENIKOL**

No	Nama	Umur (tahun)	JK	Lama Hari rawat (hari)	Leukosit Terakhir	Demam	Suhu Masuk (°C)	Suhu Keluar (°C)	EVE
1	A	16	P	12	6300	(-)	38,8	37	1
2	B	20	P	10	12.000	(-)	38	36	2
3	C	23	L	10	9900	(-)	37,2	36,8	1
4	D	22	P	9	6400	(-)	37,5	36	1
5	E	27	L	12	6900	(-)	37,8	37	1
6	F	50	P	8	5300	(-)	37	36	1
7	G	15	L	13	5200	(-)	38,4	37	1
8	H	46	L	8	9700	(-)	38,5	36	2
9	I	19	L	10	11.300	(-)	38,9	36	1
10	J	28	L	9	7300	(-)	37	36,7	1
11	K	16	P	13	9300	(-)	38,7	36	1
12	L	22	P	8	11.000	(-)	38	37	1

Keterangan :

EVE : Nilai Efektifitas Antibiotika

1 → Efektif

2 → Tidak Efektif

LAMPIRAN 3

DATA OUTCOME DARI KELOMPOK CIPROFLOKSASIN

No	Nama	Umur (tahun)	JK	Lama Hari rawat (hari)	Leukosit Terakhir	Demam	Suhu Masuk (°C)	Suhu Keluar (°C)	EVE
1	A	22	P	4	8200	(-)	39,8	36,8	1
2	B	60	L	4	5100	(-)	38,5	36	1
3	C	45	P	5	5300	(-)	38	36,8	1
4	D	65	L	10	5100	(-)	37,5	36	1
5	E	21	P	8	6000	(-)	38,7	37	1
6	F	44	P	9	9300	(-)	39,1	36,7	1
7	G	19	P	5	5200	(-)	37	36	1
8	H	50	L	4	11.000	(-)	36,8	36	1
9	I	29	P	7	9900	(-)	38,9	36	1
10	J	42	P	3	5300	(-)	38	36	1
11	K	17	L	6	4400	(-)	39	36	1
12	L	22	P	13	4900	(-)	39,1	36	1
13	M	42	L	3	7500	(-)	38,4	37	1
14	N	45	L	4	7400	(-)	38	36	1
15	O	15	L	4	4000	(-)	38,4	36	1
16	P	28	P	5	8500	(-)	37,8	36	1
17	Q	23	P	6	5000	(-)	38,3	37	1
18	R	14	P	8	8200	(-)	40,4	36	1
19	S	18	P	8	4300	(-)	38,8	36,3	1
20	T	22	P	4	11.300	(-)	36,8	36,5	1
21	U	50	L	10	3200	(-)	38	36	1
22	V	23	P	9	6200	(-)	39,8	36,2	1

No	Nama	Umur (tahun)	JK	Lama Hari rawat (hari)	Leukosit Terakhir	Demam	Suhu Masuk (°C)	Suhu Keluar (°C)	EVE
23	W	35	L	17	8200	(-)	39,4	36	1
24	X	50	L	7	6300	(-)	36,7	36	2
25	Y	18	P	4	10.200	(-)	38,5	36	1



LAMPIRAN 4**CONTOH PERHITUNGAN BIAYA****CONTOH 1**

Nama : A
 Umur : 50 tahun
 Jenis Kelamin : Perempuan
 Tanggal Masuk RS : 15 Januari 2010
 Tanggal Keluar RS : 22 Januari 2010

No	Nama Pasien	Suhu Masuk RS	Suhu keluar RS	Hari Rawat	Obat Obatan
1	A	36,7 °C	36°C	7 hari	Ciprofloksasin 2x500 mg Paracetamol k/p NTR 3x1

Biaya yang dikenakan pada pasien adalah

1. Biaya administrasi pasien masuk : Rp 5000
2. Biaya rawat inap pasien selama 7 hari : $7 \times 50.000 = \text{Rp } 350.000$
3. Biaya pemeriksaan laboratorium Pasien selama dirawat
Meliputi pemeriksaan Hb, leukosit, Hematokrit, trombosit, Kadar Ca, Cl, K dan Na, Widal dll totalnya adalah : Rp 456.900
4. Biaya jasa perawatan selama pasien dirawat 7 hari : $7 \times 15.000 = \text{Rp } 105.000$

5. Biaya obat yang dihitung adalah biaya antibiotik yang digunakan selama perawatan yaitu :

Pasien mendapatkan terapi antibiotik ciprofloksasin dengan dosis 2x500 mg (2x1 tab)

Artinya pasien meminum obat selama 7 hari adalah $2 \times 7 = 14$ tablet

Biaya yang dikenakan adalah : $14 \times 334 = \text{Rp } 4676$

Dari daftar biaya yang dihitung diatas dapat diperoleh biaya total pasien selama dirawat adalah : Rp 921.576



Contoh 2

Nama : B
 Umur : 50 tahun
 Jenis Kelamin : Laki-laki
 Tanggal Masuk RS : 20 Januari 2011
 Tanggal Keluar RS : 27 Januari 2011

No	Nama Pasien	Suhu Masuk RS	Suhu keluar RS	Hari Rawat	Obat Obatan
1	B	37 °C	36°C	8 hari	Kloramfenicol 4x1 kapsul Paracetamol 3x1 NTR 1x1

Biaya yang dikenakan pada pasien adalah

1. Biaya administrasi pasien masuk : Rp 5000
2. Biaya rawat inap pasien selama 8 hari : $8 \times 50.000 = \text{Rp } 400.000$
3. Biaya pemeriksaan laboratorium Pasien selama dirawat
Meliputi pemeriksaan Hb, leukosit, Hematokrit, trombosit, Kadar Ca, Cl, K dan Na, Widal dll tatalnya adalah : Rp 456.900
4. Biaya jasa perawatan selama pasien dirawat 7 hari : $8 \times 15.000 = \text{Rp } 120.000$
5. Biaya obat yang dihitung adalah biaya antibiotik yang digunakan selama perawatan yaitu :

Pasien mendapatkan terapi antibiotik kloramfenikol dengan dosis 4x1 kapsul

Artinya pasien meminum obat selama 8 hari adalah $8 \times 4 = 32$ tablet

Biaya yang dikenakan adalah : $32 \times 246 = \text{Rp } 7872$

Dari daftar biaya yang dihitung diatas dapat diperoleh biaya total pasien selama dirawat adalah : Rp 989.772



LAMPIRAN 5

REKAPITILASI DATA COST

DATA COST DARI KELOMPOK KLORAMFENIKOL

No	Nama	Biaya Administrasi	Biaya Rawat Inap	Biaya Jasa Perawatan	Biaya Pemeriksaan Laboratorium	Biaya Antibiotik	Total Biaya
1	A	5000	600.000	180.000	456.900	11.808	1.253.708
2	B	5000	150.000	45.000	456.900	2.952	659.852
3	C	5000	500.000	150.000	456.900	9.840	1.121.740
4	D	5000	450.000	135.000	456.900	8.856	1.055.756
5	E	5000	600.000	180.000	456.900	11.808	1.253.708
6	F	5000	400.000	120.000	456.900	7.872	989.772
7	G	5000	650.000	195.000	456.900	12.792	1.319.692
8	H	5000	100.000	30.000	456.900	1.968	593.868
9	I	5000	500.000	150.000	456.900	9.840	1.121.710
10	J	5000	450.000	135.000	456.900	8.856	1.055.756
11	K	5000	650.000	195.000	456.900	12.792	1.319.692
12	L	5000	400.000	120.000	456.900	7.872	989.772
Total							12.735.056
Rata-rata							1.061.255

LAMPIRAN 6

REKAPITILASI DATA COST

DATA COST DARI KELOMPOK CIPROFLOKSASIN

No	Nama	Biaya Administrasi	Biaya Rawat Inap	Biaya Jasa Perawatan	Biaya Pemeriksaan laboratorium	Biaya Antibiotik	Biaya Total
1	A	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	724.572
2	B	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	724.572
3	C	5000	250.000	75.000	456.900	3.340	724.572
4	D	5000	500.000	150.000	456.900	6.680	790.240
5	E	5000	400.000	120.000	456.900	5.344	1.118.580
6	F	5000	450.000	135.000	456.900	6.012	987.244
7	G	5000	250.000	75.000	456.900	3.340	1.052.912
8	H	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	790.240
9	I	5000	350.000	105.000	456.900	4.676	724.572
10	J	5000	150.000	45.000	456.900	2.004	921.576
11	K	5000	300.000	90.000	456.900	4.008	658.904
12	L	5000	650.000	195.000	456.900	8.684	855.908
13	M	5000	150.000	45.000	456.900	2.004	1.315.584
14	N	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	658.904

No	Nama	Biaya Administrasi	Biaya Rawat Inap	Biaya Jasa Perawatan	Biaya Pemeriksaan laboratorium	Biaya Antibiotik	Biaya Total
15	O	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	724.572
16	P	5000	250.000	75.000	456.900	3.340	790.240
17	Q	5000	300.000	90.000	456.900	4.008	855.908
18	R	5000	400.000	120.000	456.900	5.344	987.244
19	S	5000	400.000	120.000	456.900	5.344	987.244
20	T	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	724.572
21	U	5000	500.000	150.000	456.900	6.680	1.118.580
22	V	5000	450.000	135.000	456.900	6.012	1.052.912
23	W	5000	850.000	255.000	456.900	11.356	1.578.256
24	X	5000	100.000	30.000	456.900	1.336	593.236
25	Y	5000	200.000	60.000	456.900	2.672	724.572
Total							22.185.716
Rata-rata							887.429

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA