

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella enterica* khususnya turunannya, *Salmonella typhi*. Namun dapat pula disebabkan oleh *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella typhi B*, dan *Salmonella paratyphi C*. *Salmonella typhi* adalah bakteri gram negatif yang menyebabkan spektrum sindrom klinis yang khas termasuk gastroenteritis, demam enterik, bakteremia, infeksi endovaskular, dan infeksi fecal seperti osteomielitis atau abses (Rahmasari & Lestari, 2018).

Demam tifoid adalah suatu penyakit sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Soedarmo et al, 2010). Demam Tifoid dalam masyarakat dikenal dengan nama tipes atau *thypus*, tetapi dalam dunia kedokteran disebut *typhoid fever* atau *thypus abdominalis* karena berhubungan dengan usus di dalam perut. Penyakit demam tifoid merupakan penyakit yang ditularkan melalui makanan dan minuman yang tercemar oleh bakteri *Salmonella thyposa*, (*food and water borne disease*). Seseorang yang menderita penyakit tifus menandakan bahwa sering mengkonsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri ini (Akhsin Zulkoni, 2010).

2.1.2 Klasifikasi Demam Tifoid

Menurut WHO (2008), demam tifoid dapat diklasifikasikan menjadi 3 macam berdasarkan perbedaan gejala klinis yang dijumpai:

a. Demam tifoid akut tanpa disertai komplikasi

Karakteristik pada demam tifoid akut suhu meningkat secara bertahap setiap harinya atau demam terus-menerus hingga mencapai suhu tertinggi di akhir minggu pertama, pada minggu kedua suhu semakin meningkat.

Pada anak-anak dapat dijumpai, diare, dan pada orang dewasa dengan konstipasi. Malaise sampai anoreksia juga dapat dijumpai.

b. Demam tifoid disertai komplikasi

Demam tifoid akut bisa berkembang menjadi keadaan yang berat atau didapatkan komplikasi karena pengobatan yang tidak tepat. Kasus demam tifoid yang berat bisa didapatkan penurunan kesadaran, melena, kejang, serta ikterus.

c. Keadaan karier

Demam Tifoid yang apabila pada 10% kasus yang sembuh dengan tidak diobati mengekskresikan *Salmonella typhi* dalam tinja hingga sekitar 3 bulan dan 1—5% pasien menjadi karier tifoid, dikatakan bahwa karier tifoid bersifat kronis dalam sekresi *Salmonella typhi* pada feses selama lebih dari 1 tahun.

2.1.3 Patogenesis dan patologi

Demam tifoid disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi* atau *Salmonella para typhi*. Penularan ke manusia melalui makanan dan atau minuman yang tercemar dengan feses manusia. Setelah melewati lambung, kuman mencapai usus halus dan invasi ke jaringan limfoid (*plak peyer*) yang merupakan tempat predileksi untuk berkembang biak. Melalui saluran limfe mesenterik kuman masuk aliran darah sistemik (bakterimia I) dan mencapai sel-sel retikulo endothelial dari hati dan limpa. Fase ini dianggap masa inkubasi (7-14 hari). Melalui jaringan ini kuman dilepas ke sirkulasi sistemik (bakterimia II) melalui duktus torasikus dan mencapai organ-organ tubuh terutama limpa, usus halus dan kandung empedu. (Kemenkes RI, 2006)

Kuman *Salmonella* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida dan dianggap berperan penting pada *pathogenesis* demam tifoid. Endotoksin bersifat pirogenik serta memperbesar reaksi peradangan dimana kuman *salmonella* berkembang biak. Endotoksi juga merupakan hormon yang berfungsi menstimulasikan dan memproduksi sitokin oleh sel-sel makrofag dan sel leukosit di jaringan yang meradang. Sitosin ini merupakan mediator-mediator untuk timbulnya demam dan gejala toksemia (*proinflammatory*). Basil *salmonella* bersifat intraseluler sehingga hampir semua bagian tubuh dapat terserang dan kadang-kadang pada jaringan yang terinfeksi dapat timbul fokal-fokal infeksi (Kemenkes RI, 2006)

Kelainan patologis yang utama terdapat di usus halus terutama di ileum bagian distal dimana terdapat kelenjar *plak peyer*. Minggu pertama akan terjadi hiperplasia berlanjut menjadi nekrosis pada minggu ke 2 dan ulserasi pada minggu ke 3, akhirnya terbentuk ulkus. Ulkus ini mudah menimbulkan pendarahan dan perforasi yang merupakan komplikasi yang berbahaya. Hati membesar karena infiltrasi sel-sel limfosit dan sel *mononuclear* lainnya serta nekrosis fokal. Demikian juga proses ini terjadi pada jaringan retikuloendotelial lain seperti limpa dan kelenjar mesentrika. Kelainan-kelainan patologis yang sama juga dapat ditemukan pada organ tubuh lain seperti tulang, usus, paru, ginjal, jantung dan selaput otak. Pemeriksaan klinis sering ditemukan proses radang dan abses-abses pada banyak organ, sehingga dapat ditemukan bronchitis, arthritis septik, pielonefritis, meningitis, dll. Kandung empedu merupakan tempat yang disenangi basil *Salmonella*. Bila penyembuhan tidak sempurna, basil tetap tahan di kandung empedu ini, mengalir ke dalam usus, sehingga menjadi karier intestinal (Kemenkes RI, 2006)

2.1.4 Gambaran Klinis

Gambaran klinis tifoid sangat bervariasi, dari gejala yang ringan sekali (sehingga tidak terdiagnosis), dan dengan gejala yang khas (sindrom demam tifoid) sampai dengan gejala klinis berat yang disertai komplikasi. Gambaran klinis juga bervariasi berdasarkan daerah atau negara, serta menurut waktu. Gambaran klinis di negara berkembang

dapat berbeda dengan negara maju dan gambaran klinis tahun 2000 dapat berbeda dengan tahun enam puluhan pada daerah yang sama. Gambaran klinis pada anak cenderung tak khas. Makin kecil anak, gambaran klinis makin tak khas. Kebanyakan perjalanan penyakit berlangsung dalam waktu pendek dan jarang menetap lebih dari 2 minggu (Kemenkes RI, 2006)

2.1.5 Gejala Klinis Tifoid

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 364 tahun 2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, kumpulan gejala-gejala klinis tifoid disebut dengan sindrom demam tifoid. Beberapa gejala klinis yang sering pada tifoid diantaranya adalah:

a. Demam

Demam atau panas adalah gejala utama tifoid. Gejala awal sakit, demamnya kebanyakan samar-samar saja, selanjutnya suhu tubuh sering turun naik. Pagi lebih rendah atau normal, sore dan malam lebih tinggi (demam *intermitten*). Dari hari ke hari intensitas demam makin tinggi yang disertai banyak gejala lain seperti sakit kepala (pusing-pusing) yang sering dirasakan di area frontal, nyeri otot, pegal-pegal, insomnia, anoreksia, mual dan muntah. Pada minggu ke 2 intensitas demam makin tinggi, kadang-kadang terus menerus (demam kontinyu). Bila pasien membaik maka pada minggu ke 3 suhu badan berangsur turun dan dapat normal kembali pada akhir minggu ke 3. Demam yang khas tifoid tersebut tidak selalu ada

sehingga perlu diperhatikan dalam laporan. Tipe demam menjadi tidak beraturan. Hal ini mungkin karena intervensi pengobatan atau komplikasi yang dapat terjadi lebih awal. Pada anak khususnya balita, demam tinggi dapat menimbulkan kejang.

b. Gangguan saluran pencernaan

Sering ditemukan bau mulut yang tidak sedap, bibir kering dan kadang-kadang pecah-pecah. Lidah kelihatan kotor dan ditutupi selaput putih. Ujung dan tepi lidah kemerahan dan tremor (*coated tounge* atau selaput putih), dan pada penderita anak jarang ditemukan. Pada umumnya penderita sering mengeluh nyeri perut, terutama region epigastrik (nyeri ulu hati), disertai nausea, mual dan muntah. Pada awal sakit sering meteorismus dan konstipasi. Pada minggu selanjutnya kadang-kadang timbul diare.

c. Gangguan kesadaran

Umumnya terdapat gangguan kesadaran yang kebanyakan berupa penurunan kesadaran ringan. Sering didapatkan kesadaran apatis dengan kesadaran seperti berkabut (*tifoid*). Bila klinis berat, tak jarang penderita sampai samnolen dan koma atau dengan gejala-gejala *psychosis* (*Organic Brain Syndrome*). Pada penderita dengan toksis, gejala delirium lebih menonjol.

d. Hepatosplenomegali

Hati dan atau limpa, ditemukan sering membesar. Hati terasa kenyal dan nyeri tekan.

e. Bradikardia relatif dan gejala lain

Bradikardia relatif tidak sering ditemukan, mungkin karena teknis pemeriksaan yang sulit dilakukan. Bradikardia relatif adalah peningkatan suhu tubuh yang tidak diikuti oleh peningkatan frekuensi nadi. Patokan yang sering dipakai adalah bahwa setiap peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan frekuensi nadi 8 denyut dalam 1 menit. Gejala-gejala lain yang dapat ditemukan pada demam tifoid ada *rose spot* yang biasanya ditemukan di regio abdomen atas, serta sudamina, serta gejala-gejala klinis yang berhubungan dengan komplikasi yang terjadi. *Rose spot* pada anak sangat jarang ditemukan malahan lebih sering epitaksis (Kemenkes RI, 2006)

2.1.6 Diagnosis Demam Tifoid

Diagnosis pasti demam tifoid atau bukan diperoleh dengan identifikasi *Salmonella typhi* melalui kultur darah. Sampel untuk kultur dapat diambil dari darah, sumsum tulang, tinja, atau urin. Sampel darah diambil saat demam tinggi pada minggu ke 1. Sampel tinja dan urin pada minggu ke 3 dan minggu selanjutnya. Kultur memerlukan waktu kurang lebih 5-7 hari. Sampel ditahan dalam biakan empedu (*goal kultur*).

Sekali kita diagnosis demam tifoid, betul-betul harus kita eradikasi, jangan sampai nantinya jadi *carrier*. Untuk diagnosa pasti demam tifoid harus diperiksa bakteri *Salmonella typhi* ada atau tidak. Kalau hasilnya positif sudah pasti sakit (demam tifoid) dan itu harus

diobati dengan benar. Kultur harus disebutkan terhadap *Salmonella*, karena memerlukan media empedu, jadi bukan sembarangan kultur. Bila positif ditemukan bakteri *Salmonella typhi*, maka penderita sudah pasti mengidap demam tifoid. Kultur sumsum tulang belakang merupakan tes yang sensitif untuk *Salmonella typhi*. Kultur sampel tinja dan urin dimulai pada minggu ke 2 demam dan dilaksanakan setiap minggu. Bila pada minggu ke 4 biakan tinja masih positif maka pasien sudah tergolong *carrier*.

Pada orang dewasa, bakteri *Salmonella* dapat bersembunyi di kantung empedu sehingga orang tersebut menjadi *carrier*. Seorang *carrier* mengidap kuman *Salmonella* tapi tidak sakit. Sewaktu-waktu bakteri *Salmonella* ini dapat keluar bersama empedu jika *carrier* mengonsumsi makanan yang mengandung lemak. Pada waktu empedu keluar, bakteri *Salmonella* juga ikut keluar, sehingga terus saja dibuang melalui tinja. Orang yang seperti ini yang berpotensi menularkan demam tifoid. Sumber *carrier* ini umumnya orang dewasa mempunyai bakteri *Salmonella* di kantung empedu. Pada anak biasanya jarang sekali menjadi *carrier* (Wahyu RU, 2015)

2.1.7 Tatalaksana Klinis

Tatalaksana klinis adalah semua kegiatan dalam rangka mengobati dan merawat penderita (tatalaksana kasus). Dua kegiatan utama yang terpenting adalah:

a. Tatalaksana diagnosis

Merupakan kegiatan mendiagnosis penderita, baik diagnosis klinis, etiologik, serta diagnosis terhadap komplikasi yang mungkin terjadi.

b. Tatalaksana pengobatan dan perawatan

Merupakan kegiatan untuk merawat dan mengobati penderita dengan kegiatan-kegiatan: pemberian anti mikroba, perawatan umum, pemberian nutrisi serta pengobatan dan tindakan medik untuk komplikasi yang terjadi.

Tatalaksana ini dilengkapi dengan uraian tentang cara-cara perawatan mandiri di rumah (oleh keluarga), rangkuman prinsip dan langkah strategis tatalaksana tifoid serta tatalaksana tifoid pada beberapa level pelayanan kesehatan (Kemenkes RI, 2006)

2.1.8 Tatalaksana Pengobatan dan Perawatan

Penderita demam tifoid, dengan gambaran klinik jelas sebaiknya dirawat di rumah sakit atau sarana kesehatan lain yang ada fasilitas perawatan. Tujuan perawatan adalah:

- a. Optimalisasi pengobatan dan mempercepat penyembuhan.
- b. Observasi terhadap perjalanan penyakit.
- c. Minimalisasi komplikasi.
- d. Isolasi untuk menjamin pencegahan terhadap pencemaran dan atau kontaminasi (Kemenkes RI, 2006)

Penatalaksanaan demam tifoid ada tiga, yaitu:

a. Pemberian antibiotik

Terapi ini dimaksudkan untuk membunuh kuman penyebab demam tifoid.

b. Istirahat dan perawatan

Langkah ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya komplikasi.

Penderita sebaiknya beristirahat total di tempat tidur selama 1 minggu setelah bebas dari demam. Mobilisasi dilakukan secara bertahap sesuai dengan keadaan penderita. Mengingat mekanisme penularan penyakit ini, kebersihan perorangan perlu dijaga karena ketidakberdayaan pasien untuk buang air besar dan air kecil.

c. Terapi penunjang dan diet

Agar tidak memperberat kerja usus, pada tahap awal penderita diberi makanan berupa bubur saring. Selanjutnya penderita dapat diberi makanan yang lebih padat dan akhirnya nasi biasa, sesuai dengan kemampuan dan kondisinya. Pemberian kadar gizi dan mineral perlu dipertimbangkan agar dapat menunjang kesembuhan penderita (Widoyono, 2011).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri. Antibiotik bisa bersifat bakterisid (membunuh bakteri) atau bakteriostatik (menghambat berkembang biaknya bakteri).

Antibiotik dikelompokkan berdasarkan mekanisme kerja, struktur kimia, dan spektrum aktivitas antibakterinya. Spektrum antibiotik dibedakan atas aktivitas terhadap bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob, dan anaerob. Antibiotik disebut berspektrum luas bila aktivitasnya mencakup dua kelompok bakteri atau lebih (Kemenkes RI, 2021)

2.2.2 Tatalaksana Antibiotik

Berdasarkan Permenkes RI Nomor 28 tahun 2021 tentang Pedoman Penggunaan Antibiotik dijelaskan bahwa penggunaan antibiotik secara bijak adalah penggunaan antibiotik secara rasional dengan mempertimbangkan dampak muncul dan menyebarnya bakteri resisten. Penerapan penggunaan antibiotik secara bijak dikenal sebagai penggunaan antibiotik (*antibiotics stewardship*) yang bertujuan meningkatkan *outcome* pasien secara terkoordinasi melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik yang meliputi penegakan diagnosis, pemilihan jenis antibiotik, dosis, interval, rute, dan lama pemberian yang tepat.

Pengendalian penggunaan antibiotik dilakukan dengan cara mengelompokkan antibiotik dalam kategori AWaRe: *ACCESS*, *WATCH*, dan *RESERVE*. Pengelompokan ini bertujuan memudahkan penerapan dan tatalaksana antibiotik baik di tingkat lokal, nasional, maupun global, memperbaiki hasil pengobatan, menekan munculnya bakteri resisten, dan mempertahankan kemanfaatan antibiotik dalam

jangka panjang. Kategorisasi ini mendukung rencana aksi global WHO dalam pengendalian resistensi antimikroba.

Antibiotik kelompok *ACCESS*:

- a. Tersedia di semua fasilitas pelayanan kesehatan.
- b. Untuk pengobatan infeksi bakteri yang umum terjadi.
- c. Diresepkan oleh dokter, dokter gigi, dokter spesialis, dan dikaji oleh apoteker.
- d. Penggunaan sesuai dengan panduan praktik klinis dan panduan penggunaan antibiotik yang berlaku.

Antibiotik kelompok *WATCH*:

- a. Tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
- b. Digunakan untuk indikasi khusus atau ketika antibiotik kelompok *ACCESS* tidak efektif.
- c. Kelompok ini memiliki kemampuan lebih tinggi dan berpotensi menimbulkan resistensi sehingga diprioritaskan sebagai target utama program pengawasan dan pemantauan.
- d. Diresepkan oleh dokter spesialis, dokter gigi spesialis, dikaji oleh apoteker dan disetujui oleh dokter konsultan infeksi; apabila tidak tersedia dokter konsultan infeksi persetujuan diberikan oleh dokter anggota Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit.
- e. Penggunaan sesuai dengan panduan praktik klinis dan panduan penggunaan antibiotik yang berlaku.

Antibiotik kelompok *RESERVE*

- a. Tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
- b. Antibiotik kelompok ini dicadangkan untuk mengatasi infeksi bakteri yang disebabkan oleh *Multiple Drug Resistant Organism* (MDRO) dan merupakan pilihan terakhir pada infeksi berat yang mengancam jiwa.
- c. Menjadi prioritas program pengendalian resistensi antimikroba secara nasional dan internasional yang dipantau dan dilaporkan penggunaannya.
- d. Diresepkan oleh dokter spesialis dan dokter gigi spesialis, dikaji oleh apoteker, dan disetujui penggunaannya oleh tim Penatagunaan Antibiotik (PGA) yang merupakan bagian dari Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba (KPRA) Rumah Sakit.
- e. Penggunaan sesuai dengan panduan praktik klinis, panduan penggunaan antibiotik yang berlaku dan hasil pemeriksaan mikrobiologi (Kemenkes RI, 2021).

Pada tata laksana kasus infeksi, keputusan untuk memberikan antibiotik harus memenuhi prinsip berikut ini.

- a. Tepat Diagnosis
 - 1) Tegakkan diagnosis penyakit infeksi bakteri melalui pemeriksaan klinis, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lain.

- 2) Untuk menetapkan terapi definitif diperlukan pemeriksaan mikrobiologi.

b. Tepat Pasien

- 1) Pertimbangkan faktor risiko, penyakit lain yang mendasari, dan penyakit penyerta.
- 2) Pertimbangkan kelompok khusus seperti ibu hamil, ibu menyusui, usia lanjut, anak, bayi, neonatus.
- 3) Lakukan penilaian derajat keparahan fungsi organ, contohnya pada penyakit ginjal akut.
- 4) Telusuri riwayat alergi terutama antibiotik.

c. Tepat Jenis Antibiotik

Pertimbangkan untuk memilih jenis antibiotik berdasarkan:

- 1) Kemampuan antibiotik mencapai tempat infeksi
- 2) Keamanan antibiotik
- 3) Dampak risiko resistensi
- 4) Hasil pemeriksaan mikrobiologi
- 5) Panduan penggunaan antibiotik
- 6) Tercantum dalam formularium
- 7) Kajian *cost-effective*

d. Tepat Regimen Dosis

Regimen dosis meliputi dosis, rute pemberian, interval, dan lama pemberian. Dosis merupakan parameter yang selalu mendapat perhatian dalam terapi antibiotik karena efektivitas antimikroba

bergantung pada pola kepekaan patogen, minimal *Inhibitory Concentration* (MIC), dan farmakokinetik (PK) maupun farmakodinamik (PD).

1) Dosis

Sifat farmakologi obat merupakan salah satu parameter penting yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi antibiotik. Dosis antibiotik ditetapkan dengan mempertimbangkan:

- a) Tempat infeksi; kemampuan penetrasi antibiotik berbeda-beda di berbagai jaringan;
- b) Derajat keparahan infeksi; pada sepsis fase hiperdinamik, volume distribusi dan eliminasi meningkat sehingga kadar antibiotik yang bersifat hidrofilik relatif lebih rendah dalam serum;
- c) Gangguan fungsi organ eliminasi (ginjal dan hati);
- d) Hipoalbuminemia ($<2,5$ g/dL) hati-hati ketika menggunakan antibiotik yang afinitasnya terhadap albumin tinggi;
- e) Berat badan; penentuan dosis antibiotik umumnya diperhitungkan menurut berat badan. Untuk pasien obesitas lebih dari 120% IBW (*Ideal Body Weight*) diperlukan dosis obat yang lebih besar, berdasarkan perhitungan rumus *Adjusted Body Weight* (AdjBW).

Pada pasien anak, apabila total dosis per kilogram berat badan melebihi dosis dewasa, maka digunakan dosis dewasa.

2) Rute pemberian

Pemberian per oral sedapat mungkin menjadi pilihan pertama. Namun, pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan rute parenteral. Pemberian intravena dilakukan dalam bentuk drip selama 15 menit dengan konsentrasi dan lama pemberian sesuai aturan pakai masing-masing antibiotik. Jika kondisi pasien membaik (misalnya: sudah bisa makan, tidak ada gangguan gastrointestinal) maka pertimbangkan untuk menghentikan antibiotik atau mengganti dengan rute per oral.

3) Interval pemberian

Berdasarkan profil PK/PD, antibiotik dibedakan atas *concentration dependent antibiotic* dan *time dependent antibiotic*. Untuk *timedependent antibiotic*, efektivitas antimikroba ditentukan oleh lamanya pajanan mikroba terhadap antibiotik di atas kadar MIC. Target waktu kadar antibiotik di atas MIC adalah 40-60% dari interval pemberian dalam 24 jam. Misalnya, antibiotik golongan beta-laktam memerlukan konsentrasi antibiotik lebih lama di atas MIC. Untuk mendapatkan kadar mantap (*steady state*) dalam darah

interval pemberian antibiotik harus tetap misalnya setiap 8 jam, setiap 6 jam. Hindari penggunaan istilah 4x1 atau 3x1, dan seterusnya.

4) Lama pemberian

Lama pemberian antibiotik ditentukan oleh kemampuannya mengatasi infeksi sesuai dengan diagnosis yang telah dikonfirmasi. Lama terapi ini dapat diperpanjang pada pasien dengan kondisi tertentu, misalnya SLE atau sepsis. Pemantauan perbaikan klinis dan laboratoris dievaluasi setidaknya setiap 3 hari berdasarkan data klinis, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lain. Jika tidak terjadi perbaikan klinis, maka ketepatan diagnosis dan terapi perlu dievaluasi ulang.

e. Waspada efek samping dan interaksi obat

Efek samping dapat berupa reaksi alergi dan gangguan fungsi organ, misalnya gangguan fungsi ginjal dan gangguan pendengaran akibat aminoglikosida. Juga perlu diperhatikan interaksi antibiotik dengan obat lain. Misalnya, interaksi injeksi ceftriaxone dengan ion kalsium akan menyebabkan endapan pada pembuluh darah, interaksi aminoglikosida dengan $MgSO_4$ menyebabkan potensiasi blok neuromuskuler.

2.2.3 Faktor-Faktor yang Harus Dipertimbangkan pada Penggunaan Antibiotik

a. Resistensi Mikroorganisme Terhadap Antibiotik

- 1) Resistensi adalah kemampuan bakteri untuk menetralkan dan melemahkan daya kerja antibiotik. Hal ini dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu:
 - a) Merusak antibiotik dengan enzim yang diproduksi.
 - b) Mengubah reseptor titik tangkap antibiotik.
 - c) Mengubah fisiko-kimiawi target sasaran antibiotik pada sel bakteri.
 - d) Antibiotik tidak dapat menembus dinding sel, akibat perubahan sifat dinding sel bakteri.
 - e) Antibiotik masuk ke dalam sel bakteri, namun segera dikeluarkan dari dalam sel melalui mekanisme transport aktif ke luar sel.
- 2) Satuan resistensi dinyatakan dalam satuan KHM (Kadar Hambat Minimal) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yaitu kadar terendah antibiotik ($\mu\text{g/mL}$) yang mampu menghambat tumbuh dan berkembangnya bakteri. Peningkatan nilai KHM menggambarkan tahap awal menuju resisten.
- 3) Enzim perusak antibiotik khusus terhadap golongan beta-laktam, pertama dikenal pada tahun 1945 dengan nama

penisilinase yang ditemukan pada *Staphylococcus aureus* dari pasien yang mendapat pengobatan penisilin. Masalah serupa juga ditemukan pada pasien terinfeksi *Escherichia coli* yang mendapat terapi ampisilin. Resistensi terhadap golongan beta-laktam antara lain terjadi karena perubahan atau mutasi gen penyandi protein (*Penicillin Binding Protein*, PBP). Ikatan obat golongan beta-laktam pada PBP akan menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga sel mengalami lisis.

- 4) Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:
 - a) Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2 hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit.
 - b) Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain.
- 5) Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:

- a) Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*).
- b) Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketahanan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution*).

b. Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat. Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteristatik, antibiotik harus memiliki beberapa sifat berikut ini:

- 1) Aktivitas mikrobiologi. Antibiotik harus terikat pada tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penisilin pada protein).
- 2) Kadar antibiotik pada tempat infeksi harus cukup tinggi. Semakin tinggi kadar antibiotik semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri.
- 3) Antibiotik harus tetap berada pada tempat ikatannya untuk waktu yang cukup memadai agar diperoleh efek yang adekuat.

- 4) Kadar hambat minimal. Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Secara umum terdapat dua kelompok antibiotik berdasarkan sifat farmakokinetiknya, yaitu:

- 1) *Time dependent killing*. Lamanya antibiotik berada dalam darah dalam kadar di atas KHM sangat penting untuk memperkirakan *outcome* klinik ataupun kesembuhan. Pada kelompok ini kadar antibiotik dalam darah di atas KHM paling tidak selama 50% interval dosis. Contoh antibiotik yang tergolong *time dependent killing* antara lain penisilin, sefalosporin, dan makrolida.
- 2) *Concentration dependent*. Semakin tinggi kadar antibiotik dalam darah melampaui KHM maka semakin tinggi pula daya bunuhnya terhadap bakteri. Untuk kelompok ini diperlukan rasio kadar/KHM sekitar 10. Ini mengandung arti bahwa rejimen dosis yang dipilih haruslah memiliki kadar dalam serum atau jaringan 10 kali lebih tinggi dari KHM. Jika gagal mencapai kadar ini di tempat infeksi atau jaringan akan mengakibatkan kegagalan terapi. Situasi inilah yang selanjutnya menjadi salah satu penyebab timbulnya resistensi.

c. Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat lainnya. Sebagai contoh pemberian siprofloksasin bersama dengan teofilin dapat meningkatkan kadar teofilin dan dapat berisiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien (Kemenkes RI, 2011)

2.2.4 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik bisa diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

- a. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor *beta-laktamase*), basitrasin, dan vankomisin.
- b. Memodifikasi atau menghambat sintesis protein, misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

- c. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamid.
- d. Mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon, nitrofurantoin (Kemenkes RI, 2016)

2.2.5 Pilihan Antibiotik Untuk Demam Tifoid

Pada Tabel 2.1 mencantumkan pilihan jenis antibiotik untuk demam tifoid serta rejimen dosis masing-masing antibiotik (Kemenkes RI, 2021).

Tabel 2.1 Pilihan jenis antibiotik demam tifoid

DIAGNOSIS	ANTIBIOTIK	PERHATIAN/ KETERANGAN
Demam Tifoid	Pilihan 1: Kloramfenikol oral 500 mg setiap 6 jam Pada anak: Kloramfenikol oral 25 mg/kgBB, setiap 6 jam (maksimal 2 gram/hari) atau Kotrimoksazol oral 4 mg (trimethoprim)/kgBB setiap 12 jam Atau Amoksisilin oral 15-30 mg/kgBB setiap 8 jam Pilihan 2: Siprofloksasin oral 500 mg atau i.v. 400 mg setiap 12 jam Pada anak: Ampisilin i.v. 50-75 mg/kgBB setiap 6 jam Pilihan 3: Seftriakson i.v. 1 gram setiap 12 jam atau (i.v) 2 gram setiap 24 jam Pada anak: Seftriakson i.v. 25-50mg/kgBB setiap 12 jam	Lama pengobatan: sampai dengan 5 hari bebas demam, maksimal 14 hari Perhatian untuk kloramfenikol waspada efek samping kloramfenikol: supresi sumsum tulang. Penggunaan >7 hari harus diikuti dengan pemeriksaan morfologi sedian apus darah tepi. Tidak dianjurkan untuk pasien dengan jumlah leukosit <2000/UI

Pilihan pertama adalah antibiotik yang paling efektif untuk membunuh bakteri penyebab infeksi. Ketika pilihan pertama tidak dapat diberikan dengan alasan tertentu misalnya bila ada riwayat alergi, terjadi reaksi efek samping obat, ada kontraindikasi, jika klinis tidak membaik sementara hasil kultur belum ada, atau obat tidak tersedia, maka digunakan pilihan berikutnya.

2.3 Farmakoekonomi

2.3.1 Definisi

Farmakoekonomi merupakan multidisiplin ilmu yang mencakup ilmu ekonomi dan kesehatan yang bertujuan meningkatkan taraf kesehatan dengan meningkatkan efektivitas perawatan kesehatan. Pemahaman tentang konsep farmakoekonomi sangat dibutuhkan oleh banyak pihak seperti industri farmasi, farmasi klinik, pembuat kebijakan. Pemahaman mengenai farmakoekonomi dapat membantu apoteker membandingkan *input* (biaya untuk produk dan layanan farmasi) dan *output* (hasil pengobatan) (Lorensia et al., 2019).

Farmakoekonomi juga disebut sebagai deskripsi dan analisis dari biaya terapi dalam suatu sistem pelayanan kesehatan, tentang proses identifikasi, mengukur, membandingkan biaya, resiko dan keuntungan dari suatu program pelayanan terapi (Vogenberg, 2001).

2.3.2 Tujuan dan Manfaat Farmakoekonomi

Tujuan farmakoekonomi adalah untuk memperbaiki kesehatan individu dan publik, serta memperbaiki proses pengambilan

keputusan dalam memilih nilai relatif diantara terapi-terapi alternatif. Jika digunakan secara tepat, data farmakoekonomi memungkinkan penggunaanya mengambil keputusan yang lebih rasional dalam proses pemilihan terapi, pemilihan pengobatan, dan alokasi sumber daya sistem. Dalam kaitannya dengan hal ini, penggunaanya dari berbagai kalangan, diantaranya bisa pengambil keputusan klinis dan administratif, termasuk dokter, apoteker, anggota komite formularium dan administrator perusahaan asuransi (Tjandrawinata, 2016).

Riset farmakoekonomi berkaitan dengan identifikasi, pengukuran, dan perbandingan biaya dan manfaat produk dan jasa farmasi. Analisis farmakoekonomi tidak hanya terbatas pada pengukuran moneter atau klinis. Analisis ini juga bisa memanfaatkan sejumlah faktor yang membuka biaya alternatif-alternatif dari perspektif pasien seperti akan dijelaskan lebih lanjut dalam tulisan ini. Faktor-faktor tersebut mencakup kehidupan (nyawa) yang berhasil diselamatkan, pencegahan penyakit, operasi yang berhasil dicegah, atau kualitas hidup (QOL, *quality-of-life*) yang berkaitan dengan kesehatan (Tjandrawinata, 2016)

2.3.3 Metode Farmakoekonomi

Pada kajian farmakoekonomi terdapat empat jenis utama analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*; *Cost Minimization Analysis (CMA)*; *Cost Utility Analysis (CUA)* dan *Cost Benefit Analysis (CBA)* (Lorensia et al., 2019). Keempat metode

analisis ini bukan hanya mempertimbangkan efektivitas, keamanan, dan kualitas obat yang dibandingkan, tetapi juga aspek ekonomisnya. Karena aspek ekonomi atau unit moneter menjadi prinsip dasar kajian farmakoeкономи, hasil kajian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan masukan untuk menetapkan penggunaan yang paling efisien dari sumber daya kesehatan yang terbatas jumlahnya (Kemenkes RI, 2013). Metode farmakoeкономи dalam dapat dilihat pada Tabel 2.2 sebagai berikut:

Tabel 2.2 Metode Analisis dalam Kajian Farmakoeкономи

No.	Metode Analisis	Karakteristik Analisis
1.	<i>Cost Minimization Analysis</i> (CMA)/Analisis Minimalisasi Biaya (AmiB)	Efek dua intervensi sama (atau setara) valuasi/biaya dalam rupiah.
2.	<i>Cost Effectiveness Analysis</i> (CEA)/Analisis Efektivitas Biaya (AEB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan di ukur dalam unit alamiah/indikator kesehatan, biaya dalam rupiah.
3.	<i>Cost Utility Analysis</i> (CUA)/Analisis Utilitas Biaya (AUB)	Efek dari satu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dalam <i>quality adjusted life years</i> (QALY), valuasi/biaya dalam rupiah.
4.	<i>Cost Benefit Analysis</i> (CBA). Analisis Manfaat Biaya (AMB)	Efek dari suatu intervensi lebih tinggi, hasil pengobatan dinyatakan dalam rupiah, valuasi/biaya dalam rupiah.

a. Analisis Minimalisasi Biaya (AmiB)

Di antara empat metode tersebut, analisis minimalisasi biaya (AMiB) adalah yang paling sederhana. Penelitian analisis ekonomi kesehatan yang disebut Analisis Minimalisasi Biaya (AmiB) atau *Cost Minimization Analysis* (CMA) yang mana teknik analisis ekonomi kesehatan untuk membandingkan dua

atau lebih pilihan obat yang memberikan hasil kesehatan yang setara. (Bimantara et al., 2021).

Metode AmiB digunakan untuk membandingkan dua intervensi kesehatan yang telah dibuktikan memiliki efek yang sama, serupa, atau setara. Jika dua terapi atau dua (jenis, merek) obat setara secara klinis, yang perlu dibandingkan hanya biaya untuk melakukan intervensi. Sesuai prinsip efisiensi ekonomi, jenis atau merek obat yang menjanjikan nilai terbaik adalah yang membutuhkan biaya paling kecil per periode terapi yang harus dikeluarkan untuk mencapai efek yang (Kemenkes RI, 2013). Contoh dari AmiB adalah terapi dengan menggunakan antibiotika generik dan paten yang hasil terapinya sama, maka pemilihan obat difokuskan pada obat yang biaya per harinya lebih murah (Vogenberg, 2001).

b. Analisis Efektivitas Biaya (AEB)

Analisis efektivitas biaya (AEB) cukup sederhana dan banyak digunakan untuk kajian farmakoekonomi untuk membandingkan dua atau lebih intervensi kesehatan yang memberikan besaran efek berbeda (Rascati et al., 2009). Dengan analisis yang mengukur biaya sekaligus hasilnya ini, pengguna dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi tujuan intervensi tersebut. Dengan kata lain, AEB

dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya. Contoh dari AEB adalah membandingkan dua atau lebih jenis obat dari kelas terapi yang sama tetapi memberikan besaran hasil pengobatan berbeda, misalnya dua obat antihipertensi yang memiliki kemampuan penurunan tekanan darah diastolik yang berbeda (Kemenkes RI, 2013)

c. Analisis Utilitas Biaya (AUB)

Metode analisis utilitas-biaya (AUB) mirip dengan AEB, tetapi hasil (*outcome*)-nya dinyatakan dengan utilitas yang terkait dengan peningkatan kualitas atau perubahan kualitas akibat intervensi kesehatan yang dilakukan.

AUB menambah dimensi dari titik pandang atau perspektif pihak tertentu (biasanya pasien). Pandangan yang bersifat subyektif inilah yang memungkinkan pengukuran utilitas (*preference/value*). Unit utilitas, termasuk Jumlah Tahun yang Disesuaikan (JTKD), merupakan sintesis dari berbagai hasil (*outcome*) fisik yang dibobot menurut *preference* terhadap masing-masing hasil pengobatan tersebut (Kemenkes RI, 2013)

d. Analisis Manfaat Biaya (AMB)

Analisis Manfaat Biaya (AMB)/*Cost Benefit Analysis* (CBA) adalah suatu teknik analisis yang diturunkan dari teori ekonomi yang menghitung dan membandingkan surplus biaya

suatu intervensi kesehatan terhadap manfaatnya. Untuk itu, baik surplus biaya dan manfaat diekspresikan dalam satuan moneter (misal, Rupiah dan US Dollar).

Dasar dari AMB adalah surplus manfaat, yaitu manfaat yang diperoleh dikurangi dengan surplus biaya. Surplus manfaat adalah kriteria dasar dalam AMB. Bila surplus manfaat suatu intervensi/program bernilai positif, maka umumnya intervensi/program tersebut dapat diterima untuk dilaksanakan (Kemenkes RI, 2013). Contoh dari AMB adalah membandingkan program penggunaan vaksin dengan program perawatan suatu penyakit. Pengukuran dapat dilakukan dengan menghitung jumlah episode penyakit yang dapat dicegah, kemudian dibandingkan dengan biaya. Semakin tinggi nilai manfaat biaya, maka semakin menguntungkan (Trisna, 2008).

2.3.4 Biaya

Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena adanya keterbatasan sumber daya, terutama dana. Dalam kajian yang terkait dengan ilmu ekonomi, biaya (atau biaya peluang, *opportunity cost*) didefinisikan sebagai nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumber daya dalam sebuah kegiatan. Dalam pandangan para ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan melingkupi lebih dari sekadar biaya pelayanan

kesehatan, tetapi termasuk pula, misalnya, biaya pelayanan lain dan biaya yang diperlukan oleh pasien sendiri (Kemenkes RI, 2013).

Dalam proses produksi atau pemberian pelayanan kesehatan, biaya dapat dibedakan menjadi sebagai berikut:

a. Biaya rerata dan biaya marjinal

Biaya rerata adalah jumlah biaya per unit hasil yang diperoleh, sementara biaya marjinal adalah perubahan biaya atas penambahan atau pengurangan unit hasil yang diperoleh (Bootman et al., 2005). Sebagai contoh, jika sebuah cara pengobatan baru memungkinkan pasien pulang dari rumah sakit sehari lebih cepat dibanding cara pengobatan lama mungkin akan terpikir untuk menghitung biaya rerata rawat inap sebagai penghematan sumberdaya. Kenyataannya, semua biaya tetap yang terhitung ke dalam biaya tetap tersebut (misalnya, biaya laboratorium tidak mengalami perubahan. Yang berubah hanyalah biaya yang terkait dengan lamanya pasien dirawat (biaya makan, pengobatan, jasa dokter dan perawat, inilah biaya marjinal, biaya yang betul-betul mengalami perubahan.

b. Biaya tetap dan biaya variabel

Biaya tetap adalah biaya yang jumlahnya tidak berubah dengan perubahan kuantitas atau volume produk atau layanan yang diberikan dalam jangka pendek (umumnya dalam rentang waktu 1 tahun atau kurang), misalnya gaji karyawan dan depresiasi aset.

Sementara itu, biaya variabel berubah seiring perubahan hasil yang diperoleh, seperti komisi penjualan dan biaya penjualan obat (Bootman et al., 2005).

c. Biaya tambahan (*ancillary cost*)

Biaya tambahan adalah biaya atas pemberian tambahan pelayanan pada suatu prosedur medis, misalnya jasa laboratorium, skrining sinar-X, dan anestesi. (Berger et al., 2003).

d. Biaya total

Biaya total adalah biaya keseluruhan yang harus dikeluarkan untuk memproduksi serangkaian pelayanan kesehatan.

Secara umum biaya yang terkait dengan perawatan kesehatan dapat dibedakan sebagai berikut:

a. Biaya Langsung Medis (*Direct Medical Cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien terkait dengan jasa pelayanan medis, yang digunakan untuk mencegah atau mendeteksi suatu penyakit seperti kunjungan pasien, obat-obat yang diresepkan, lama perawatan. Kategori biaya-biaya langsung medis antara lain pengobatan, pelayanan untuk mengobati efek samping, pelayanan pencegahan dan penanganan (Vogenberg, 2001).

b. Biaya Langsung Nonmedis (*Direct Nonmedical Cost*)

Biaya langsung non-medis adalah biaya yang dikeluarkan pasien yang terkait langsung dengan pelayanan medis, seperti

transportasi pasien ke rumah sakit, makanan, jasa pelayanan lainnya yang diberikan pihak rumah sakit (Vogenberg, 2001).

c. Biaya tidak langsung

Biaya tidak langsung adalah sejumlah biaya yang terkait dengan hilangnya produktivitas akibat menderita suatu penyakit, termasuk biaya transportasi, biaya hilangnya produktivitas, biaya pendamping (anggota keluarga yang menemani pasien) (Bootman et al., 2005).

d. Biaya Nirwujud (*Intangible cost*)

Biaya nirwujud adalah biaya-biaya yang sulit diukur dalam unit moneter, namun sering kali terlihat dalam pengukuran kualitas hidup, misalnya rasa sakit dan rasa cemas yang diderita pasien dan/atau keluarganya (Berger et al., 2003).

2.4 Klinik Pratama

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 tahun 2014 tentang Klinik menerangkan bahwa “Klinik adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan yang menyediakan pelayanan medis dasar dan/atau spesialisik”.

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 tahun 2014 juga menjelaskan mengenai jenis-jenis klinik. Berdasarkan jenis pelayanan, klinik dibagi menjadi klinik pratama dan klinik utama. Klinik pratama merupakan klinik yang menyelenggarakan pelayanan medik dasar yang dilayani oleh dokter umum dan pimpinan oleh seorang dokter umum.

Berdasarkan perjanjiannya klinik ini dapat dimiliki oleh badan usaha ataupun perorangan. Sedangkan klinik utama merupakan klinik yang menyelenggarakan pelayanan medik spesialistik atau pelayanan medik dasar dan spesialistik. Spesialistik berarti mengkhususkan pelayanan pada satu bidang tertentu berdasarkan disiplin ilmu, golongan umur, organ atau jenis penyakit tertentu. Klinik ini di pimpin seorang dokter spesialis ataupun dokter gigi spesialis. Berdasarkan perjanjiannya klinik ini hanya dapat di miliki oleh badan usaha berupa CV, ataupun PT.

Klinik pratama yang menyelenggarakan rawat inap, harus memiliki izin dalam bentuk badan usaha. Bagi klinik yang menyelenggarakan rawat inap maka klinik tersebut harus menyediakan barbagai fasilitas: Ruang rawat inap yang memenuhi persyaratan, minimal 5 bed dan maksimal 10 bed, tenaga medis dan keperawatan sesuai jumlah dan kualifikasi, dapur dan gizi, pelayanan laboratorium klinik pratama (Kemenkes RI, 2014)

2.5 Landasan Teori

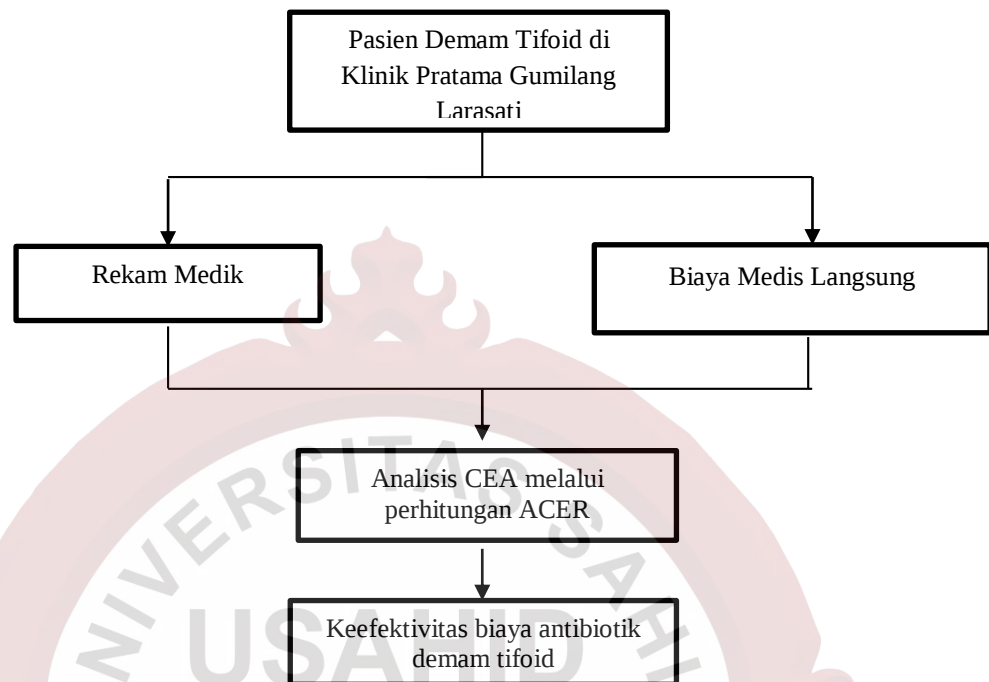
Demam tifoid merupakan penyakit yang menyerang usus halus. Menurut WHO (2012), didapatkan perkiraan jumlah kasus demam tifoid mencapai angka 17 juta kasus, data yang di kumpulkan melalui survei saat ini di Indonesia terdapat 600.000-1,3 juta kasus tifoid setiap tahunnya dengan lebih dari 20.000 kematian. Tercatat anak yang berusia 3-19 tahun mencapai angka 91 % terhadap kasus demam tifoid. Pada tahun 2014 diperkirakan terdapat 21 juta kasus demam tifoid, 200.000 diantaranya meninggal. Menurut Profil Kesehatan Indonesia demam tifoid menempati urutan ke-3

dari 10 penyakit terbanyak pasien rawat inap di Rumah Sakit yaitu sebanyak 41.081 kasus, yang meninggal 274 orang (Nabila et al., 2020).

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik di berbagai bagian rumah sakit ditemukan 30% sampai dengan 80% tidak didasarkan pada indikasi (Hadi, 2009). *World Health Organization* mengungkapkan bahwa biaya pengobatan demam tifoid tergolong tinggi. Penggunaan antibiotik dengan biaya yang relatif tinggi belum tentu bisa menjamin efektifitas perawatan pasien.

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Hazimah dkk (2019) mengenai Efektivitas biaya penggunaan antibiotik pada pengobatan pasien demam tifoid di RS SMC periode 2017 dapat dilihat dari hasil perhitungan nilai *Average Cost Effect Ratio* (ACER). Nilai ACER digunakan sebagai acuan pengobatan yang memiliki efektivitas biaya. Penggunaan antibiotik ampicilin lebih efektif dalam menurunkan suhu demam sebesar 36,70 °C dengan biaya Rp. 46.695,77 selama 4,3 hari dengan nilai ACER yaitu Rp. 398.543,00. Penggunaan antibiotik terbanyak pada pasien demam tifoid yaitu ciprofloxacin, ampicilin dan ceftriaxone. Dari hasil penelitian tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik pada Terapi Pengobatan Pasien Demam Tifoid di Klinik Pratama Gumilang Larasati periode 2022.

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

2.7 Keterangan empiris

Penelitian ini didapatkan informasi tentang efektivitas biaya penggunaan antibiotik pada pengobatan pasien demam tifoid di Klinik Pratama Gumilang Larasati tahun 2022.