

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Demam Tifoid

2.1.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica*, terutama *Salmonella typhi*, yang mengakibatkan demam tifoid dengan gejala yang muncul secara mendadak. Selain itu, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, dan *Salmonella paratyphi C* juga dapat menyebabkan penyakit ini (Widodo et al., 2022). Demam tifoid menginfeksi usus halus dan dapat menyerang ke aliran darah. Di kalangan masyarakat, penyakit ini dikenal dengan sebutan tipes atau *typhus* (Lestari et al., 2017).

2.1.1.2 Etiologi

Bakteri *Salmonella typhi* ini berbentuk batang, dapat bergerak, tidak membentuk spora, tidak memiliki kapsul, dan merupakan bakteri gram negatif. *Salmonella typhi* akan mati dalam kondisi pemanasan tertentu, demam seperti pada suhu 54,4°C dalam satu jam atau pada suhu 60°C dalam 15 menit (Widagdo, 2011).

Bakteri ini terus menyebar melalui sirkulasi darah dan kelenjar getah bening, terutama diusus kecil. Di dinding usus, bakteri membentuk luka atau tukak berbentuk lonjong. Tukak ini dapat menyebabkan perdarahan atau robekan, yang memperparah infeksi, yang dapat berujung pada kondisi fatal atau bahkan kematian. Selain itu, *Salmonella typhi* juga menghasilkan racun (toksik) yang menyebabkan gejala demam pada penderitanya, sehingga penyakit ini dikenal dengan sebutan demam tifoid (Wulandari, 2019).

2.1.1.3 Epidemiologi

Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan yang serius, terutama di negara berkembang dan wilayah tropis. Setiap tahun, sekitar 21 juta kasus demam tifoid terjadi di dunia, dengan sekitar 700 di antaranya berakhir dengan kematian. Berdasarkan studi epidemiologi di lima negara Asia, Indonesia mencatat sekitar 81,7 kasus demam tifoid per 100.000 penduduk per tahun. Angka ini lebih rendah dibandingkan dengan Pakistan (451,7 kasus per 100.000 penduduk) dan India (493,5 kasus per 100.000 penduduk). Menurut data dari Kementerian Kesehatan RI menunjukkan prevalensi demam tifoid di Indonesia berada pada kisaran 350 hingga 810 kasus per 100.000 penduduk, dengan estimasi 600.000 hingga 1.500.000 kasus per tahun. Sebagian besar penderita di Indonesia berusia 3 hingga 19 tahun, yang mencakup 91% dari keseluruhan kasus. Meskipun demam tifoid dapat menyerang semua kelompok umur, mayoritas penderita berada pada usia dibawah 20 tahun (Levani & Prastya, 2020).

2.1.1.4 Patofisiologi

Bakteri *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi melewati mulut dan lambung. Sebagian besar bakteri akan mati ketika melewati lambung dalam suasana asam ($\text{PH} < 2$), tetapi bakteri yang bertahan hidup akan mencapai usus halus, khususnya di bagian ileum dan jejunum. Di sana, mereka menembus dinding usus dan mencapai folikel usus halus lalu mengikuti aliran menuju limfa mesentrika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik ke jaringan di organ hati dan limfa.

Salmonella typhi berkembang biak dalam sel fagosit mononuklear, terutama di folikel limfatik, limfa mesenterik, serta organ hati dan limfa. Setelah periode inkubasi yang dipengaruhi oleh jumlah bakteri, tingkat virulensi, dan respons imun tubuh, bakteri ini keluar dari habitatnya dan masuk ke sirkulasi darah melalui duktus torasikus. Dalam proses ini, bakteri dapat menyebar ke berbagai organ seperti hati, limfa, sumsum tulang, kantung empedu, dan plak payeri di terminal ileum. Endotoksin yang dihasilkan oleh *Salmonella typhi* berperan dalam merangsang makrofag di berbagai organ, termasuk hati, limfa, folikel limfoma usus halus dan limfe mesenterika untuk menghasilkan sitokin dan zat-zat lainnya. Produk dari makrofag inilah yang dapat menyebabkan kerusakan sel, gangguan sistem vaskular, demam, depresi sumsum tulang, gangguan pada darah, serta menstimulasi sistem imunologik (Eka, 2017).

2.1.1.5 Gejala Dan Tanda

Gejala dan tanda demam tifoid pada minggu pertama mengalami demam (biasanya turun naik), sakit kepala, konstipasi, sakit perut, dan hilangnya nafsu makan (anoreksia). Pada akhir minggu pertama, penderita dapat mengalami pembesaran limfa, serta munculnya bercak merah muda pada kulit, terutama pada penderita berkulit putih. Memasuki minggu kedua, penderita mengalami demam terus menerus, di ikuti dengan kondisi yang semakin lemah, lesu, dan munculnya delirium bahkan hingga koma. Gejala tambahan seperti batuk, mimisan (epistaksis), serta pembesaran hati dan limpa (hepatosplenomegali) sering ditemukan. Pada minggu ketiga, penderita mungkin mengalami disorientasi mental, dapat terjadi toksemia berat, serta diare berwarna hijau seperti sup kacang polong, perforasi usus

dan perdarahan dapat terjadi. Di minggu keempat, kondisi klinis umumnya mulai membaik, serta komplikasi berupa perdarahan dan perforasi usus dan infeksi supuratif lokal (pielonefritis, kolesistitis (Kartika, 2017).

Masa inkubasi demam tifoid berkisar antara 7 hingga 14 hari, meskipun bisa bervariasi antara 3 hingga 30 hari dan ditemukan gejala prodromal berupa rasa tidak enak badan. Pada minggu pertama, demam sering kali menurun di pagi hari dan meningkat di sore hingga malam hari. Memasuki minggu kedua, pasien berada dalam keadaan demam, kemudian secara bertahap menurun pada minggu ketiga. Gejala lain yang umum ditemukan termasuk lidah yang tampak kotor, ditandai dengan selaput kecoklatan di permukaannya, sementara ujung dan tepinya berwarna kemerahan. Selain itu, hati dan kelenjar limfe membesar dan terasa nyeri saat ditekan, sebagian besar penderita mengalami konstipasi, tetapi mungkin normal bahkan diare (Kartika, 2017).

2.1.1.6 Diagnosis

Diagnosis demam tifoid dipastikan dengan menemukan bakteri *Salmonella typhi* melalui kultur empedu yang diambil dari darah pasien. Tes aglutinasi tabung (Tes Widal), serum aglutinasi akan meningkat dengan cepat selama minggu kedua dan ketiga infeksi salmonella. Hasil positif demam tifoid tergantung pada tingkat endemitas di suatu daerah. Laporan-laporan dari berbagai daerah menunjukkan nilai standar uji widal O positif yang berbeda-beda, misalnya Jakarta: titer >1/80, Yogyakarta: titer >1/160, Surabaya: titer >1/160, Makasar: titer >1/320 dan Manado: titer >1/80T (Apriyadi & Sarwili, 2018).

2.1.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan demam tifoid pada dasarnya dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

- a. Mendukung pemulihan yang cepat dan optimal.
- b. Memastikan perjalanan penyakit dapat dipantau dengan baik.
- c. Mencegah komplikasi serius.
- d. Menghindari penyebaran penyakit dan kontaminasi lingkungan sekitar.

Penatalaksanaan demam tifoid dibagi menjadi dua jenis, yaitu penatalaksanaan non farmakologi (terapi suportif) dan penatalaksanaan farmakologi (Kemenkes, 2006):

1. Penatalaksanaan non farmakologi

Penatalaksanaan non farmakologi meliputi:

- a) Istirahat total (Tirah baring).
- b) Pemberian cairan, baik secara oral maupun parenteral.
- c) Diet tinggi kalori dan protein dengan rendah serat (selulosa).

2. Penatalaksanaan farmakologi

Penatalaksanaan farmakologi dilakukan untuk meminimalisir bakteri penyebab dan mengatasi penyakit gejala demam tifoid. Oleh karena itu, antibiotik/antimikroba menjadi salah satu pengobatan yang penting. Penggunaan antibiotik yang tepat dapat memperpendek durasi penyakit dan mencegah komplikasi, sehingga sangat penting agar terapi dilakukan secara efektif. Apabila tidak ditangani dengan baik, risiko morbalitas dan kematian akan meningkat.

A. Terapi antibiotik

Pemberian antibiotik dilakukan setelah diagnosis ditegakkan, baik itu diagnosis konfirmasi, *probable*, maupun suspek. Biasanya hal tersebut dipastikan dengan pengambilan spesimen darah ataupun sumsum tulang. Namun, pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas yang memadai untuk fasilitas pengujian tes tersebut dapat dikecualikan.

Antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid harus memenuhi kriteria berikut (Depkes, 2006):

- a) Memiliki sensitivitas dan potensi yang sudah terbukti efektif untuk tifoid.
- b) Memiliki farmakokinetik yang baik, mampu menembus ke jaringan dengan efektif, serta memiliki afinitasi tinggi untuk mencapai organ target.
- c) Memiliki spektrum kerja yang sempit/tidak luas.
- d) Cara pemberiannya mudah dan dapat ditoleransi, terutama untuk anak-anak dan ibu hamil.
- e) Menyebabkan efek samping yang minimal.
- f) Tidak mudah menimbulkan resistensi dan efektif dalam mencegah kondisi karier.

Berdasarkan kriteria di atas, beberapa antibiotik yang dianjurkan dalam terapi demam tifoid meliputi (Depkes, 2006):

1) Lini Pertama

- Kloramfenikol adalah antibiotik pilihan pertama, yang diberikan dalam dosis 50-100mg/Kg/BB/hari secara intravena, terbagi dalam 4 dosis selama 10-14 hari. Banyak penelitian membuktikan bahwa obat ini masih cukup sensitif untuk *Salmonella typhi* namun perhatian khusus harus diberikan pada kasus dengan leukopenia (tidak dianjurkan pada leukosit <2000/ul).
- Ampisilin dengan dosis 150-200 mg/Kg/BB/hari diberikan peroral/iv selama 14 hari.
- Kotrimoksazol dengan dosis 10 mg/Kg/BB/hari trimetoprim, dibagi 2 dosis selama 14 hari.

2) Lini Kedua

Pada lini kedua pengobatan demam tifoid sering digunakan pada pasien dengan resisten terhadap lini pertama, yang terdiri atas:

- Seftriakson: Sefalosporin generasi ketiga dengan dosis 50-80 mg/KgBB/hari, dosis tunggal selama 10 hari. Penyembuhan sampai 90% juga dilaporkan pada pengobatan 3-5 hari.
- Sefotaksim: Alternatif dengan dosis 100-150mg/KgBB/jam dalam 2-4 kali sehari selama 10-14 hari (Rosalia dkk, 2022).

B. Terapi simptomatik

Selain pemberian antibiotik, terdapat pengobatan lainnya seperti pemberian obat simptomatik.

Terapi simtomatik bertujuan untuk meredakan gejala yang muncul akibat demam tifoid, seperti demam, mual, dan kehilangan nafsu makan. Beberapa langkah terapi simtomatik meliputi (Depkes, 2006):

- a) Antipiretik. Antipiretik merupakan obat yang berfungsi menurunkan demam, namun penggunaannya tidak perlu secara rutin pada pasien demam tifoid karena tidak banyak berguna (Antipiretik untuk kenyamanan penderita, terutama untuk anak-anak).
- b) Antiemetik. Antiemetik merupakan obat pereda mual dan muntah. (diberikan apabila pasien muntah sampai mengganggu aktivitas)
- c) Vitamin. Vitamin adalah senyawa organik yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah kecil untuk menjaga kesehatan tubuh.

C. Pemberian Profilaksis Vaksin

Pemberian profilaksis vaksin digunakan untuk mencegah demam tifoid, terutama pada individu yang berisiko tinggi di daerah endemik. Di Indonesia terdapat 3 jenis vaksin yaitu (Depkes, 2006):

- 1) Vaksin polisakarida *Typhim Vi* Aventis Pasteur Merrieux: Direkomendasikan untuk anak usia > 5 tahun, Vaksin ini tersedia dalam suntik 0,5 ml yang berisi 25 mikrogram antigen Vi dalam buffer fenol isotonik .
- 2) Vaksin oral Ty 21a Vivotif Berna: Digunakan pada anak usia 6 tahun, vaksin ini tersedia dalam kapsul yang diminum selang sehari dalam 1 minggu.

- 3) Vaksin Parenteral sel utuh : Typha Bio Farma, direkomendasikan pada anak usia 6-12 tahun; 0,25 ml yang diberikan 2 dosis dengan interval 4 minggu.

2.1.1.8 Pencegahan

Menjaga kebersihan makanan dan minuman merupakan langkah penting dalam pencegahan demam tifoid. Merebus air dan makanan hingga mendidih juga sangat membantu mengurangi risiko infeksi. Selain itu, sanitasi lingkungan termasuk pembuangan sampah yang benar, serta imunisasi, juga berperan dalam mencegah penyebaran penyakit. Secara lebih rinci, strategi pencegahan demam tifoid meliputi (Kemenkes, 2006):

1. Menyediakan sumber air yang bersih dan aman.
2. Menyediakan fasilitas toilet yang higienis.
3. Sosialisasi kebiasaan mencuci tangan.
4. Sosialisasi budaya merebus air hingga mendidih sebelum diminum.
5. Melakukan pemberantasan lalat sebagai faktor penyebar penyakit.
6. Mengawasi para penjual makanan dan minuman untuk memastikan kebersihannya.
7. Melaksanakan program imunisasi untuk melindungi masyarakat dari demam tifoid.

2.2.1 Antibiotik

2.2.1.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mengobati penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Andiarna, 2018). Infeksi terjadi ketika

mikroorganisme menyerang sistem kekebalan tubuh, yang kemudian akan melawan patogen yang masuk. Sistem imun tubuh kita tentunya akan melakukan perlawanan terhadap patogen yang masuk. Namun, terkadang sering kali sulit untuk membedakan antara infeksi bakteri dengan infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme lain, sehingga diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk memastikan penyebabnya. Gejala umum dari infeksi biasanya demam. Penggunaan antibiotik sangat sering digunakan oleh masyarakat, namun hal ini sering sekali menimbulkan masalah resistensi antibiotik akibat penggunaan yang tidak tepat. Penggunaan antibiotik harus dilakukan secara rasional agar dapat menghindari resistensi serta mengurangi risiko efek samping toksik. Masalah tersebut sering disebut AMR (*antimicrobial resistance*), dan masalah ini juga menjadi tantangan global yang masih dihadapi saat ini. Hal tersebut juga dapat berdampak negatif terhadap penilaian mutu layanan kesehatan (Kemesnkes, 2021).

2.2.1.2 Klasifikasi Antibiotik

Antibiotik dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu sebagai berikut (Kemenkes, 2021):

1. Menghambat sintesis atau merusak dinding sel bakteri, seperti beta laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, inhibitor beta laktamase), basitrasin, dan vankomisin.
2. Melakukan modifikasi atau *inhibitor* sintesis protein, seperti aminoglikosida, tetrasiklin, kloramfenikol, makrolida (Azitromisin, Eritromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin.

3. Menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan silfonamid.
4. Dapat mempengaruhi proses sintesis dan metabolisme asam nukleat, seperti kuinolon (*inhibitor topoisomerase*), nitrofurantion, rifampicin (*inhibitor sintesis RNA polymerase*) yang bersifat bakterisidal (membunuh bakteri).

2.2.1.3 Mekanisme Kerja Antibiotik

a. Seftriakson

Seftriakson merupakan sefalosporin parenteral yang memiliki spektrum luas yang artinya aktivitas dari antimikrobanya bersifat luas. Antibiotik ini termasuk dalam generasi ketiga sefalosporin dan umumnya digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri yang cukup serius pada anak-anak, terutama dalam kondisi kritis, mengingat sifatnya yang spektrum luas. seftriakson memiliki penetrasi yang sangat baik ke dalam jaringan, ketahanan substansial terhadap beta laktam, serta konsentrasi plasma yang dapat diprediksi dengan mudah dan efektif untuk terapi. Selain itu, waktu paruhnya yang panjang membuatnya sering digunakan pada anak-anak (Gudisa, 2022).

Seftriakson merupakan antibiotik bakterisida yang bekerja dengan menghambat sekresi dinding sel bakteri. Antibiotik ini efektif terhadap beta laktam tertentu, seperti *penisilinase* dan sefalosporin, bakteri gram positif dan negatif. Seftriakson berikatan dengan satu atau lebih protein pengikat penisilin dan menghambat langkah transpeptidoglikan, yang merupakan tahap akhir dalam sintesis peptidoglikan pada dinding sel

bakteri. Proses ini menyebabkan penghambatan biosintesis dan menghalangi proses perakitan dinding sel, yang berujung pada kematian sel bakteri (Gudisa, 2022).

b. Sefotaksim

Sefotaksim adalah antibiotik dari golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki sifat bakterisidal. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim beta laktam, sehingga digunakan sebagai alternatif lini pertama untuk mengatasi infeksi bakteri yang resisten terhadap penisilin. Sefotaksim memiliki spektrum aktivitas yang luas, efektif terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Namun, efektivitasnya lebih tinggi terhadap bakteri gram negatif, meskipun beberapa jenis streptokokus sangat sensitif terhadap sefotaksim (Tjay, Raharja. 2007).

2.2.1.4 Efek Samping Antibiotik

a. Seftriakson

Pembahasan di atas sebelumnya telah menyinggung efektivitas seftriakson, termasuk dari segi efek samping yang lebih rendah dan risiko kekambuhan yang minim. Seftriakson merupakan antibiotik dari golongan beta laktam dengan spektrum luas, sehingga dapat diberikan satu hingga dua kali sehari dan efektif melawan bakteri *Salmonella Typhi*, penyebab demam tifoid. Bakteri ini umumnya sensitif terhadap seftriakson, dan resistensi terhadap antibiotik ini jarang terjadi. Dengan demikian, seftriakson memberikan efektivitas pengobatan yang optimal untuk demam tifoid. Selain itu, seftriakson memiliki farmakokinetik yang

menguntungkan, dengan waktu paruh yang panjang, sehingga dapat diberikan dalam dosis sekali sehari melalui suntikan intramuskular dan intravena.

Penggunaan seftriakson membuat pengobatan lebih nyaman bagi pasien dan mengurangi kerumitan dalam administrasi. Efek samping yang mungkin muncul termasuk reaksi alergi, peningkatan enzim hati, trombosit, dan leukopenia. Efek samping serius jarang terjadi, kemungkinan reaksi alergi atau efek samping tertentu tetap ada. Secara umum, seftriakson dianggap memiliki profil keamanan yang baik (Bobak, Nilaufar & Praveen 2022).

b. Sefotaksim

Sefotaksim dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki hipersensitivitas terhadap sefotaksim atau golongan sefalosporin lainnya. Pada pasien dengan riwayat alergi terhadap penisilin, penggunaan sefotaksim harus dilakukan dengan hati-hati. keputusan penggunaannya harus mempertimbangkan manfaat yang lebih besar dibandingkan potensi risiko yang mungkin terjadi (Betty, 2016).

Efek samping yang paling umum dari penggunaan sefotaksim meliputi mual dan muntah. Selain itu, penggunaan sefotaksim secara berlebih dapat menyebabkan peningkatan kadar nitrogen urea darah (BUN) dan serum kreatinin. Sefotaksim juga dapat berinteraksi dengan obat lain, seperti konjugat estrogen, etinilestradiol, dan probenesid. Obat ini diekskresikan melalui urin (Susono R, 2014).

2.3.1 Farmakoekonomi

2.3.1.1 Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan pengukuran yang menilai biaya serta manfaat dari berbagai pilihan terapi dalam perawatan kesehatan. Sedangkan penelitian farmakoekonomi mencakup proses identifikasi, mengukur dan membandingkan biaya, risiko serta manfaat untuk menentukan alternatif terbaik bagi kesehatan (soniya *et al.*, 2015). Farmakoekonomi juga didefinisikan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi obat dalam perawatan kesehatan dan masyarakat. Farmakoekonomi adil dengan dengan metode ekonomi dan prinsip farmasi untuk menilai obat, rejimen pengobatan, serta layanan kesehatan. Menurut Powar *et al.* (2014), farmakoekonomi mencakup metode untuk mengukur manfaat, minimalisasi biaya, biaya dari penyakit, serta analisis biaya utilitas untuk terkait produk farmasi dan strategi pengobatan.

Tujuan farmakoekonomi adalah meningkatkan kesehatan individu dan masyarakat, serta mendukung proses pengambilan keputusan dalam menilai nilai relatif dari berbagai terapi alternatif. Jika digunakan dengan benar, data farmakoekonomi membantu penggunaannya membuat keputusan yang lebih rasional dalam memilih terapi, pengobatan, serta mengalokasikan sumber daya dalam sistem kesehatan. Hubungannya dengan hal ini, penggunaannya dari berbagai kalangan, termasuk bisa mengambil keputusan klinis dan administratif, termasuk dokter, apoteker, anggota komite formularius, serta administrator perusahaan asuransi (Tjandrawinata, 2016).

Farmakoekonomi secara umum melibatkan deskripsi dan analisis obat dalam sistem pelayanan kesehatan, dengan tujuan memastikan obat yang digunakan sesuai dengan kondisi klinis dan ekonomi pasien. Prinsip utama farmakoekonomi adalah tersedianya sumber daya yang terbatas harus digunakan untuk program yang memberi keuntungan terbesar bagi masyarakat. Beberapa teknik yang digunakan dalam bidang farmakoekonomi meliputi *Cost Minimization Analysis* (CMA), *Cost effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Benefit Analysis* (CBA) dan *Cost Utility Analysis* (CUA) (Hidayah S, 2020).

2.3.1.2 Metode Farmakoekonomi

Dalam farmakoekonomi, terdapat beberapa metode analisis biaya yang digunakan untuk menilai efisiensi terapi, yaitu:

1. *Cost Minimization Analysis* (CMA)

Cost Minimization Analysis (CMA) adalah metode yang digunakan untuk menganalisis dan membandingkan dua atau lebih intervensi yang memiliki outcome atau konsekuensi yang setara. Fokus utama CMA adalah menentukan pengobatan dengan biaya perhari paling rendah, namun dengan *outcome* yang sama, serupa, atau dianggap setara. *Outcome* yang dianalisis dalam CMA biasanya berkaitan dengan waktu yang diperlukan untuk meredakan gejala, seperti stabilnya penurunan tekanan darah atau durasi perawatan.

CMA merupakan metode yang digunakan untuk membandingkan biaya dari dua atau lebih pengobatan alternatif dengan hasil yang setara dengan tujuan untuk memilih pengobatan dengan biaya terendah. Metode ini sering

digunakan dalam menilai terapi antara merek dagang dan generik (Soniya *et al.*, 2015).

2. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

Cost Effectiveness Analysis (CEA) adalah metode yang digunakan untuk membandingkan hasil kesehatan dengan biaya yang dikeluarkan untuk melaksanakan suatu intervensi atau alternatif pengobatan lain, menggunakan beberapa ukuran non moneter dan pengaruhnya terhadap layanan kesehatan. Analisis efektifitas biaya adalah suatu cara untuk memilih dan menilai pengobatan terbaik ketika terdapat beberapa tujuan yang sama. *Outcome* kesehatan dalam CEA diekspresikan dalam terminologi yang obyektif dan terukur, seperti jumlah kasus yang berhasil diobati atau penurunan tekanan darah dalam satuan mmHg dan lain-lain, bukan dalam terminologi moneter. CEA merupakan bagian dari evaluasi ekonomi yang lebih luas, di mana biaya diperbandingkan dengan hasil untuk menentukan program yang paling efisien. Meskipun biaya yang lebih rendah sering kali menjadi pertimbangan utama, keputusan tetap harus mempertimbangkan faktor-faktor lain yang mendukung kualitas perawatan, bukan hanya biaya semata (Oktafiani, 2017).

3. *Cost Benefit Analysis (CBA)*

Cost Benefit Analysis (CBA) adalah jenis analisis yang mengukur biaya dan manfaat suatu intervensi dengan ukuran moneter dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Metode ini membandingkan berbagai alternatif pengobatan untuk kondisi yang berbeda, dan sangat berguna ketika manfaat serta biaya dapat dengan mudah dikonversi ke dalam bentuk uang.

Rasio biaya-manfaat (*Cost Benefit Analysis*) dihitung dengan menilai alternatif yang memberikan keuntungan relatif lebih besar dibandingkan biaya yang dikeluarkan. CBA adalah metode yang tepat untuk menilai dan mendokumentasikan layanan kesehatan berdasarkan penggunaan sumber daya yang tersedia (Soniya *et al.*, 2015). Namun, tantangan utama dari analisis tipe ini adalah bahwa banyak manfaat kesehatan, seperti peningkatan kualitas hidup pasien, sulit diukur dan tidak dikonversi dalam bentuk uang.

4. *Cost Utility Analysis (CUA)*

Cost Utility Analysis (CUA) adalah analisis yang menghitung biaya perunit kegunaan dengan membandingkan rasio biaya di antara beberapa program. Seperti analisis efektivitas biaya, analisa kegunaan biaya membandingkan biaya terhadap program kesehatan yang diterima dihubungkan dengan peningkatan kondisi kesehatan akibat perawatan yang diberikan. Dalam CUA, peningkatan kesehatan diukur dengan penyesuaian kualitas hidup (*Quality Adjusted Life Years*) QALYs dan hasilnya ditujukan dengan biaya penyesuaian kualitas hidup.

Data terkait kualitas dan kuantitas hidup dimasukkan ke dalam nilai QALYs, sebagai contoh jika pasien dalam kondisi sehat sepenuhnya, nilai QALYs akan bernilai 1. Metode ini berguna untuk membandingkan pengobatan alternatif dengan efek samping serius, seperti kemoterapi kanker yang menghasilkan penurunan angka kematian. Keuntungan dari analisis ini adalah kemampuannya menggambarkan pengaruh perawatan terhadap kualitas hidup pasien. Namun, kekurangannya terletak pada penentuan nilai

QALYs, yang tergantung pada penilaian terhadap status kesehatan pasien (Soniya *et al.*, 2015).

2.4.1 Biaya

2.4.1.1 Definisi Biaya

Biaya digunakan untuk menghitung penggunaan sumber daya dalam proses produksi barang atau jasa. Pada dasarnya, biaya adalah *opportunity cost* (nilai dari peluang yang hilang sebagai akibat dari penggunaan sumber daya dalam suatu kegiatan), dan tidak selalu melibatkan transaksi uang (Andayani, 2013). Menurut para ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan tidak hanya mencakup biaya pelayanan kesehatan, tetapi juga biaya lain yang terkait dengan kesehatan, tetapi juga biaya lain yang terkait dengan pelayanan serta biaya yang ditanggung oleh pasien sendiri.

2.4.1.2 Jenis Biaya

Menurut Andayani (2013), terdapat empat kategori biaya, yaitu: biaya medis langsung, biaya non-medis langsung, biaya tidak langsung, dan biaya tak terlihat.

1. Biaya Medis Langsung (*direct medical cost*)

Biaya medis langsung adalah jenis biaya yang paling umum diukur dan melibatkan sumber daya yang digunakan secara langsung dalam pemberian terapi. Contoh dari kategori ini meliputi biaya obat-obatan, tes diagnostik, konsultasi dokter, kunjungan ke unit gawat darurat atau biaya rawat inap.

2. Biaya Non-Medik Langsung (*direct nonmedical cost*)

Biaya non-medik langsung adalah biaya yang ditanggung oleh pasien atau keluarga, namun tidak berhubungan langsung dengan terapi. Contoh dari biaya

ini yaitu biaya makanan dan penginapan yang diperlukan oleh pasien atau keluarganya saat menjalani terapi di luar kota.

3. Biaya Tidak Langsung (*indirect cost*)

Biaya tidak langsung adalah biaya yang muncul akibat penurunan produktivitas atau kematian yang dialami pasien. *Indirect benefit* merupakan penghematan biaya tidak langsung yang berpotensi meningkatkan pendapatan atau produktivitas sebagai hasil intervensi (produk). Contoh biaya ini, misalnya pada komoterapi, biaya tidak langsung yang disebabkan waktu pasien tidak bekerja karena sakit.

4. Biaya Tak Teraba (*intangible cost*)

Biaya tak wujud yaitu rasa sakit, kecemasan, atau tekanan emosional. Biaya ini sulit diukur secara finansial, namun dapat dilihat berdasarkan kualitas hidup pasien dan keluarganya (Soniya *et al.*, 2015).

2.5.1 *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas-biaya adalah metode evaluasi ekonomi yang dapat digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan untuk menentukan alternatif terbaik (Andayani, 2013). CEA mampu memperkirakan biaya tambahan keluaran atau *outcome*, karena tidak terdapat ukuran berupa nilai uang atau *outcome* klinik yang dapat mencerminkan nilai dari *outcome* tersebut. *Outcome* yang diukur diekspresikan dalam terminologi yang bisa diukur dan bukan dalam bentuk moneter (Refasi, 2018).

Hasil dari CEA biasanya dalam bentuk rasio, yaitu *average cost-effectiveness ratio (ACER)* atau sebagai *incremental cost-effectiveness ratio*

(ICER) (Andayani, 2013). ACER adalah rasio yang menunjukkan biaya per satuan mata uang (rupiah) untuk hasil klinis (*outcome*), yang dihitung dengan membagi total biaya program atau alternatif pengobatan dengan hasil klinis (*outcome*) yang diperoleh menggunakan rumus persamaan (Ulfah, 2022):

$$ACER = \frac{\text{Rata-Rata Biaya}}{\text{Efektivitas Terapi}}$$

Efektivitas digunakan untuk menunjukkan sejauh mana rencana yang dapat tercapai. Semakin banyak rencana yang dapat dicapai, semakin efektif pula kegiatan tersebut. Dihitung dengan menggunakan rumus persamaan (Sirajuddin, 2013):

$$\text{Efektivitas (\%)} = \frac{\text{Total jumlah mencapai target terapi}}{\text{Total pasien}} \times 100$$

Pertimbangan pemilihan untuk produk atau jenis layanan kesehatan harus tetap mempertimbangkan efektivitas dengan memperhatikan beberapa hal :

- a. CEA membantu dalam memberikan alternatif yang optimal, meskipun alternatif tersebut tidak selalu pilihan dengan biaya termurah.
- b. CEA berperan dalam mengidentifikasi dan mempromosikan terapi pengobatan yang paling efisien.

CEA sangat penting ketika membandingkan alternatif program atau alternatif intervensi dimana aspek yang berbeda tidak hanya program atau intervensinya, tetapi juga outcome klinis atau terapinya. Dengan menghitung ukuran efisien (*cost effectiveness ratio*), alternatif dengan perbedaan biaya, rate

efikasi, dan tingkat keamanan yang berbeda-beda, maka perbandingan akan dilakukan secara seimbang (Indrayathi, 2021).

2.6.1 Gambaran Umum RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal

2.6.1.1 Sejarah singkat RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal

Rumah sakit umum (RSUD) dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal merupakan rumah sakit milik Pemerintah Kabupaten Tegal yang berlokasi di Jl.dr. Soetomo No.63 Slawi, Kabupaten Tegal. Sejarah berdirinya RSUD dr. Soeselo Kabupaten Tegal berawal dari Balai Pengobatan Karyawan perusahaan gabungan pabrik gula se Ex karesidenan pekalongan tahun 1917. Pada awal kemerdekaan (1945-1947) balai pengobatan tersebut dialihkan fungsinya sebagai RS Tentara yang dipimpin oleh Kolonel dr. HRM Soeselo Wiriosapoetro, Seiring dengan kebijakan dan kewenangan pemerintah, sejarah singkat RSUD Dokter Soeselo Kabupaten Tegal sebagai berikut:

- a. Tahun 1952 pengelolaannya diserahkan kepada Pemerintah Daerah Tingkat II Tegal sampai dengan sekarang, dan mulai dikenal dalam nomenklatur sebagai RSUD Dokter Soeselo Slawi namun demikian masyarakat sekitar Slawi masih banyak yang menyebut RSU Dukuhwringin.
- b. Tahun 1983 ditetapkan Pemerintah sebagai Rumah Sakit Tipe C dengan SK Menkes RI No. 233/ Menkes/SK/VI/1983.
- c. Tahun 2000 oleh Depkes RI telah diakreditasi penuh tingkat dasar dengan sertifikat akreditasi No. YM.00.03.3.5.623 yang berlaku sampai dengan 25 Februari 2003.

- d. Tahun 2003 ditetapkan Pemerintah sebagai Rumah Sakit dengan Akreditasi Penuh Tingkat Lanjut melalui Keputusan Dirjen Pelayanan Medik No. YM.00.03.2.2.47 tanggal 12 Januari 2003 berlaku hingga 12 Januari 2006.
- e. Tahun 2006 mendapatkan sertifikat akreditasi rumah sakit dari Menkes dengan Nomor HK.00.06.3.5.1876 dengan status penuh tingkat lengkap tanggal 22 Mei 2006 1. Bulan Mei Tahun 2008 Keputusan Bupati Tegal Nomor 445/631/2008 tentang Penetapan Pola Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum Daerah (PPK-BLUD) penuh kepada Badan Pengelola RSUD Dokter Soeselo Kabupaten Tegal.

2.6.1.2 Visi Dan Misi RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal

a) Visi

Terwujudnya Masyarakat Kabupaten Tegal yang Sejahtera, Mandiri, Unggul, Berbudaya dan Berakhlak Mulia.

b) Misi

1. Meningkatkan Kepuasan Pelanggan.
2. Meningkatkan kinerja pelayanan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Soeselo Kabupaten Tegal sesuai Standar Rumah Sakit.
3. Meningkatkan Kapasitas Sumber Daya Manusia dan Penyediaan Layanan Unggulan.
4. Terlaksananya kinerja keuangan yang efisien dan akuntabel.
5. Terlaksananya rumah sakit sebagai wahana pendidikan, penelitian dan pengabdian masyarakat.

6. Terlaksananya pendidikan kedokteran yang menghasilkan dokter yang berbudi luhur, bermartabat, bermutu, berkompeten, berbudaya menolong, beretika, dan berdedikasi tinggi.

2.2 Landasan Teori

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan Raihanah dkk, (2024), mengenai Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Seftriakson dan Sefotaksim Pada Pasien Demam Tifoid Anak Di Instalasi Rawat Inap RSUD Budhi Asih, bahwa hasil perhitungan ACER terhadap biaya rata-rata medis langsung antibiotik seftriakson Rp. 2.153.007 sedangkan ACER antibiotik sefotaksim Rp. 3.499.606. sehingga terapi antibiotik seftriakson dengan nilai ACER terendah merupakan antibiotik yang paling *cost-effective*. Adanya hubungan yang signifikan antara biaya medis langsung dengan durasi lama rawat inap dan menghasilkan nilai *p-value* 0,004.

Kemudian pada penelitian terdahulu yang dilakukan Dini dan Musa (2023), mengenai Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Seftriakson dan Sefotaksim Pada Terapi Demam Tifoid di RSUD Dr. M.Ashari Pemalang, bahwa nilai ACER pada terapi antibiotik seftriakson dengan indikator lama rawat inap sebesar Rp 347.566 dan waktu bebas demam Rp 339.339 sedangkan terapi antibiotik sefotaksim sebesar Rp 393.348 pada indikator lama rawat inap dan Rp 468.625 pada indikator waktu bebas demam Antibiotik seftriakson lebih *cost-effective* dibandingkan dengan antibiotik sefotaksim pada pasien demam tifoid di RSUD Dr.M.Ashari Pemalang.

Pada penelitian terdahulu Shofi dkk (2020), mengenai Analisis Efektivitas Biaya Seftriakson dan Sefotaksim pada Pasien Demam Tifoid Anak di Instalasi Rawat Inap Shofa dan Marwah PKU Karangasem Muhammadiyah Paciran Tahun 2019, bahwa antibiotik seftriakson memiliki nilai ACER Rp.346.357,04/hari untuk lama rawat inap dan Rp.447.853,61/hari untuk waktu bebas demam. Dan antibiotik sefotaksim memiliki nilai ACER sebesar Rp.390.452,88/hari untuk lama rawat inap dan Rp.489.655,89/hari untuk waktu bebas demam. Antibiotik yang paling *cost-effective* adalah antibiotik yang memiliki nilai ACER paling rendah yaitu antibiotik seftriakson.

Pada penelitian terdahulu Faris dkk (2020), mengenai Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Seftriakson dan Sefotaksim Pada Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Anak Di RSUD Depok Tahun 2017-2018, bahwa antibiotik seftriakson memiliki rata-rata lama rawat inap 4,93 hari dan rata-rata total biaya antibiotik sebesar Rp. 34.273,00. Antibiotik sefotaksim memiliki rata-rata lama rawat inap 4,29 hari dan rata-rata total biaya antibiotik sebesar Rp.21.247,00. Efektivitas biaya antibiotik seftriakson adalah Rp. 6.893,00/hari, sedangkan efektivitas biaya antibiotik sefotaksim adalah Rp.5.250,00/hari. Pengobatan menggunakan antibiotik sefotaksim lebih efektif biaya (*Cost effective*) dibandingkan dengan antibiotik seftriakson.

2.3 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai ACER antibiotik seftriakson terhadap antibiotik sefotaksim pada pasien demam tifoid anak di RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal.

H1 : Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai ACER antibiotik seftriakson terhadap antibiotik sefotaksim pada pasien demam tifoid anak di RSUD dr. Soeselo Slawi Kabupaten Tegal.