

Perbandingan *Direct Medical Cost* Pada Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Dewasa Tanpa Komplikasi Di RSUD Kota Depok Tahun 2017 – 2018

Habib Reza Auliya Ulinnuha^{1*}, Erna Harfiani², dan Aulia Chairani³

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

²Departemen Farmakologi-Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

*habibreza26@gmail.com

Abstract. Typhoid fever is caused by *Salmonella typhi* which treatment requires rational use of antibiotics. Irrational use of antibiotics can increase morbidity, mortality, spread of the disease, and health costs. This study aims to determine Direct Medical Cost contrast on the rationality of antibiotic use in adult patients with uncomplicated typhoid fever. This study use observational analytic approach with cross sectional design. The cost analysis used is Direct Medical Cost which is one kind of cost in Cost of Illness (COI) pharmacoeconomic type based on prevalence approach. Data were obtained from medical records and patient billing that fulfill the inclusion criteria. Cost data used is data obtained from hospital perspective. Assessment of rational antibiotic usage qualitatively performed using Gyssens method, and analysis of the Direct Medical Cost comparison on the rational use of antibiotic use unpaired T-test statistical test. Results show that there were 17 cases consist of 17.6% rational cases and 82.4% irrational cases. Irrational category is dominated the most by IV A (70.6%) and V (11.8%) categories. It can be concluded that there is no differences in direct medical cost of the rational use of antibiotic in adult inpatient with uncomplicated typhoid fever in Depok Regional Public Hospital 2017 – 2018 Period.

Keywords: typhoid fever, antibiotic, rationality, gyssens, pharmacoeconomic

1. Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serovar Typhi. Penyakit ini diderita oleh sekitar 11 – 20 juta orang dan di antara 128.000 – 161.000 orang meninggal setiap tahunnya^[1]. Menurut WHO (World Health Organization), penderita di Indonesia mencapai angka 81% per 100.000 populasi^[2].

Pada tahun 2007, prevalensi penyakit ini masih ditemukan sebesar 1,6%. Salah satu di antaranya, provinsi Jawa Barat menduduki posisi ketiga tertinggi sebesar 2,14% dengan kota Depok yang menempati angka kejadian yang tinggi^[3]. Morbiditas tahun 2016 pasien rawat inap pada dua puluh

rumah sakit di seluruh kota Depok menempati peringkat ketiga sebesar 9,36%, sedangkan pada rentang umur 15 – 44 tahun sebesar 22,28% yang menempati posisi kedua tertinggi^[4].

Tatalaksana demam tifoid secara khusus berupa pemberian antibiotik^[7]. Antibiotik lini pertamanya adalah kloramfenikol atau golongan penisilin (amoksisilin dan ampisilin) atau kotrimoksazol. Antibiotik lini keduanya ialah golongan sefalosporin atau kuinolon atau makrolida^[5]. Siprofloksasin dari golongan kuinolon adalah pilihan utama pada pasien dewasa demam tifoid^[6]. Alternatif pilihan obat yang sangat beragam, baik dari segi merek maupun jenis, menyebabkan pengetahuan tentang farmakologi juga harus diiringi dengan aspek ekonomi yang berperan dalam pemilihan obat yang terjangkau sehingga memberikan hasil terapi yang optimal. Salah satu pertimbangan dalam pemilihan obat-obat tersebut untuk mendapatkan hasil terapi yang sama ialah biaya^[8]. Farmakoeкономи merupakan sebuah ilmu untuk menganalisis biaya terapi obat pada sistem pelayanan kesehatan^[26].

Penggunaan antibiotik tidak rasional di Indonesia tahun 2008 mencapai 60%^[9,10]. Menurut Rakhmawatie (2005), adanya peresepan yang berlebihan, kurang, majemuk, salah, dan interaksi obat menyebabkan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik pada demam tifoid^[11]. Antibiotik harus digunakan secara rasional dengan memperhatikan keefektivitasan, keamanan, dan kesesuaian antibiotik sehingga diperlukan evaluasi untuk mengukur tingkat kerasionalan penggunaan antibiotik agar pemakaian antibiotik dilakukan secara bijaksana^[5,12]. Penilaian rasionalitas penggunaan antibiotik menggunakan metode Gyssens. Metode Gyssens dapat mengevaluasi penggunaan antibiotik secara kualitatif teliti, terperinci, dan tepat sehingga akan mencegah perkembangan antibiotika resisten^[13].

Penggunaan antibiotik yang rasional dan tepat memberikan dampak efektif dari segi biaya dengan peningkatan efek terapeutik klinis, meminimalisasi toksisitas obat, dan meminimalisasi terjadinya resistensi, sedangkan penggunaan antibiotika yang tidak tepat akan menyebabkan berbagai masalah, seperti ketidaksembuhan penyakit, meningkatnya risiko efek samping obat, biaya pengobatan dan resistensi^[14,15,16,17].

Pemakaian antibiotik tidak rasional dapat meningkatkan angka mortalitas, morbiditas, penyebaran penyakit (menular) dan biaya perawatan^[18,19]. Biaya perawatan akibat pemakaian antibiotik tersebut disebabkan adanya biaya tambahan jika terjadi efek klinis tertentu^[20]. Biaya perawatan juga akan mengalami peningkatan jika pemilihan dan dosis antibiotik tidak tepat sehingga menimbulkan efek samping/toksisitas. Dosis antibiotik di bawah pedoman terapi dapat mengakibatkan kegagalan perawatan sehingga akan memperpanjang lama rawat inap, pengobatan berulang atau resistensi. Lama rawat inap yang panjang akan meningkatkan biaya total perawatan^[14,17].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di kota Semarang, persentase rasionalitas penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap sebesar 79,6% tidak rasional dan 20,4% rasional yang didominasi kategori IV A dan II A serta tidak terdapat perbedaan antara rasionalitas dan biaya^[5]. Salah satu penelitian serupa lainnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik dan lama rawat inap pasien anak di instalasi rawat inap RSUD kota Depok tahun 2016 – 2017^[21].

Berdasarkan hal-hal tersebut, penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan bertambahnya durasi sakit sehingga lama rawat inap semakin bertambah yang akan menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan secara umum yang berakibat pada peningkatan beban ekonomi suatu penyakit (*Cost of Illness*). Salah satu dari tiga komponen biaya yang dihitung pada *Cost of Illness* ialah sumber daya medis langsung atau *Direct Medical Cost*. Sumber daya medis ialah pelayanan yang diberikan untuk mengatasi penyakit, seperti pelayanan rumah sakit, pelayanan profesional, obat-obatan, dan alat-alat kesehatan^[26].

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui adanya perbedaan *Direct Medical Cost* pada rasionalitas penggunaan antibiotik pasien rawat inap demam tifoid dewasa tanpa komplikasi di RSUD kota Depok tahun 2017 – 2018.

2. Metode

Jenis penelitian ini ialah studi analitik menggunakan desain penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional*, yaitu variabel bebas dan variabel terikat yang diobservasi hanya satu kali. Analisis rasionalitas penggunaan antibiotik dilakukan dengan menggunakan alur Gyssens.

2.1. Populasi dan sampel

Populasi pada penelitian ini ialah seluruh pasien demam tifoid dewasa tanpa komplikasi yang dirawat inap di RSUD kota Depok tahun 2017 – 2018. Sampel merupakan fokus dari studi tertentu^[22]. Sampel pada penelitian ini ialah seluruh pasien demam tifoid dewasa tanpa komplikasi yang dirawat inap di RSUD kota Depok yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang digunakan adalah data rekam medis dan catatan keuangan pasien di RSUD kota Depok. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 17 sampel data rekam medis dan catatan keuangan pasien rawat inap kelas III demam tifoid dewasa tanpa komplikasi yang menggunakan asuransi Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS).

2.2. Pengambilan sampel

Penelitian ini menggunakan pengambilan sampel *total sampling*.

2.3. Pengumpulan data

Sumber data merupakan data sekunder, yaitu data rekam medis dan catatan keuangan pasien demam tifoid dewasa di instalasi rawat inap RSUD Kota Depok.

2.4. Prosedur penelitian

Peneliti melakukan pengambilan sampel dengan cara membuka rekam medis dan catatan keuangan pasien rawat inap demam tifoid dewasa tanpa komplikasi lalu mencatat data yang diperlukan untuk penelitian.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Karakteristik sampel penelitian meliputi usia, jenis kelamin, rasionalitas penggunaan, pemeriksaan penunjang (uji serologi) yang dilakukan, dan antibiotik yang digunakan. Distribusi responden menurut karakteristik tersebut dapat dilihat pada tabel 1. Data menunjukkan pasien demam tifoid laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, yaitu 52,9% pasien laki-laki dan 47,1% pasien perempuan. Kelompok usia yang ditunjukkan pada Tabel 10 menunjukkan bahwa persentase terbesar terdapat pada kelompok usia 17 – 25 tahun (41,2%) diikuti usia 26 – 35 tahun (35,3%) dan 36 – 45 tahun (23,5%). Penggunaan antibiotik yang rasional sebanyak 3 kasus (17,6%) dan 14 kasus tidak rasional (82,4%). Pemeriksaan penunjang pada pasien adalah uji serologi. Sebanyak 82,4% pasien diperiksa menggunakan Widal, 11,8% IgM S.typhi Rapid, dan sisanya tidak dilakukan pemeriksaan uji serologi.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Sampel Penelitian.

Karakteristik	N=17	
	Jumlah	Persentase
Usia		
<i>17-25 tahun</i>	7	41,2%
<i>26-35 tahun</i>	6	35,3%
<i>36-45 tahun</i>	4	23,5%
Jenis Kelamin		
<i>Laki-laki</i>	9	52,9%
<i>Perempuan</i>	8	47,1%
Rasionalitas		
<i>Rasional</i>	3	17,6%
<i>Tidak Rasional</i>	14	82,4%

Pemeriksaan Penunjang (Uji Serologi)		
<i>Widal</i>	14	82,4%
<i>IgM S.typhi Rapid</i>	2	11,8%
<i>Tidak diperiksa</i>	1	5,9%

3.2. Hasil analisis univariat

3.2.1. *Tingkat Rasionalitas Penggunaan Antibiotik.* Terlihat pada Tabel 2 bahwa penggunaan antibiotik dengan menggunakan metode Gyssens. Penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid dewasa yang tergolong rasional termasuk ke dalam kategori 0, yakni sebesar 17,6%. Permasalahan ketidakrasionalan penggunaan antibiotik terdapat pada penggunaan obat antibiotik yang kurang efektif yang termasuk ke dalam kategori IV A, yakni sebesar 70,6% dan diagnosis infeksi yang tidak berdasarkan hasil uji laboratorium yang termasuk ke dalam kategori V, yaitu sebesar 11,8%.

Tabel 2. Tingkat Rasionalitas Penggunaan Antibiotik.

Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Kategori V	2	11,8
Kategori IV A	12	70,6
Kategori 0	3	17,6

3.3. Hasil analisis bivariat

3.3.1. *Perbandingan Direct Medical Cost Pada Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Dewasa Tanpa Komplikasi.*

Perbandingan *Direct Medical Cost* (DMC) Pada Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Dewasa Tanpa Komplikasi di RSUD kota Depok dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Analisis Perbandingan *Direct Medical Cost* pada Rasionalitas Antibiotik.

Jenis Biaya	Ketepatan Pemberian Obat		<i>Signif. Stat</i>
	Rasional (R)	Tidak Rasional (TR)	
DMC	1.349.827	1.236.865	0.5

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata total *Direct Medical Cost* kelompok rasional dan tidak rasional ($p=0.587$). Hasil pada tabel 3 menunjukkan bahwa *Direct Medical Cost* kelompok rasional lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tidak rasional, yaitu sebesar Rp 1.349.827,00 dan kelompok tidak rasional sebesar Rp 1.236.865,00.

4. Pembahasan

Penilaian tingkat rasionalitas penggunaan antibiotik pada penelitian ini menggunakan metode Gyssens. Komponen-komponen yang diperhatikan dalam penilaian dengan menggunakan metode Gyssens adalah kelengkapan data penggunaan antibiotik, indikasi terapi, karakteristik antibiotik (efikasi, keamanan penggunaan, harga, dan spektrum), dosis, interval, dan waktu pemberian. Setelah dilakukan penilaian dengan metode Gyssens, didapatkan hasil penggunaan antibiotik untuk terapi demam tifoid dewasa di RSUD kota Depok sebanyak 17,6% masuk ke dalam kategori 0, yakni penggunaan antibiotik sudah rasional yang berarti antibiotik seftriakson telah diberikan dengan indikasi yang jelas, sesuai kebutuhan pasien dinilai dari segi efikasi, keamanan, kesesuaian, serta biaya, dosis 1 x 2 gr perhari, interval 24 jam, dan waktu pemberian yang sudah tepat.

Sebanyak 70,6% penggunaan antibiotik masuk ke dalam kategori IVA yang berarti terjadi ketidaktepatan pemilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih efektif. Pemakaian kombinasi antibiotik yang tidak tercantum dalam pedoman pengendalian terapi Kemenkes (2006), dan tidak sesuai dengan pedoman terapi demam tifoid pada buku Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia

(2014) menyebabkan penggunaan antibiotik masuk ke kategori IVA. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Hanifah *et al.* (2018) yang menemukan bahwa ketidakrasionalan penggunaan antibiotik rawat inap menunjukkan persentase terbesar berada pada kategori IVA yang disebabkan oleh adanya pemakaian kombinasi yang tidak didukung dalam pedoman terapi^[5]. Pada kategori IVA ini, peneliti juga menemukan penggunaan antibiotik pada seorang pasien yang tidak sesuai dosis karena penggunaan siprofloksasin 2 x 250 mg yang semestinya 2 x 500 mg berdasarkan buku Ilmu Penyakit Dalam Universitas Indonesia (2014) sehingga kasus ini juga dapat masuk ke dalam kategori IIA atau tidak rasional. Peneliti juga menemukan seorang pasien yang tidak sesuai interval pemberian obatnya pada kategori ini karena pemberian tiamfenikol terputus pada malam hari yang semestinya 4 x 500 mg menjadi 3 x 500 mg sehingga kasus ini juga dapat masuk ke kategori IIB atau tidak rasional.

Hasil penelitian ini ditemukan juga penggunaan antibiotik yang tidak berdasarkan diagnosis infeksi sehingga tidak terdapat indikasi penggunaan antibiotik. Hal ini disebabkan oleh hasil pemeriksaan yang negatif pada uji serologi IgM S.typhi Rapid dan tidak dilakukannya pemeriksaan penunjang (uji serologi) sehingga diagnosis infeksi tidak dapat ditegakkan. Sebanyak 11,8% kasus tidak terdapat indikasi penggunaan antibiotik di dalamnya sehingga dapat mengakibatkan penggunaan antibiotik tidak rasional karena penggunaan antibiotik tidak berdasarkan indikasi infeksi yang masuk ke dalam kategori V. Hasil penelitian ini juga ditemukan pada penelitian Purwaningsih *et al.* (2015) yang juga menemukan sebagian kecil kasus (8,6%) penggunaan antibiotik yang tidak berdasarkan indikasi karena antibiotik yang seharusnya didapatkan oleh pasien hanya antibiotik tunggal, tetapi pasien menerima antibiotik kombinasi sehingga pasien tetap dinyatakan sembuh meskipun tidak rasional^[23]. Pada kategori V ini, peneliti juga menemukan seorang pasien yang pemberian antibiotiknya terlalu singkat karena pemberian tiamfenikol hanya dua kali di hari pertama saja yang semestinya 4 x 500 mg menjadi 2 x 500 mg sehingga kasus ini juga dapat masuk ke kategori IIIB atau tidak rasional.

Hasil pada tabel 3 menunjukkan bahwa total rata-rata *Direct Medical Cost* kelompok rasional per pasien lebih besar dibandingkan dengan kelompok tidak rasional. Hasil yang sama diperoleh dari penelitian Hanifah *et al.* (2018), yaitu total rata-rata *Direct Medical Cost* kelompok rasional per pasien (Rp 1.878.429,00) lebih besar dibandingkan dengan kelompok tidak rasional (Rp 1.805.590,00)⁵. Setelah dilakukan analisis dengan uji T tidak berpasangan, hasil analisis menunjukkan bahwa nilai p lebih besar dari 0,05, yaitu 0,587 yang berarti tidak terdapat perbedaan *Direct Medical Cost* pada rasionalitas penggunaan antibiotik pasien rawat inap demam tifoid dewasa tanpa komplikasi di RSUD kota Depok. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Hanifah *et al.* (2018) bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan ($p=0,332$) pada hasil analisis biaya dan rasionalitas yang mungkin disebabkan oleh lebih banyaknya jumlah pemakaian antibiotik tidak rasional dibandingkan dengan pemakaian antibiotik rasional^[5].

Faktor-faktor penggunaan antibiotik yang tidak rasional terdiri dari ketidakpatuhan dokter terhadap pedoman terapi, kurangnya pengetahuan dan pelatihan dalam peresepan antibiotik, fasilitas diagnosis yang tidak mendukung, dan tekanan dari eksternal (industri farmasi, sumpah kesehatan, keuntungan tertentu dan permintaan pasien)^[25]. Berdasarkan faktor-faktor tersebut, peneliti menilai bahwa tingkat kepatuhan dokter yang berbeda-beda terhadap pedoman terapi dapat mempengaruhi peresepan antibiotik pada kasus demam tifoid ini. Ditambah lagi dengan tidak adanya tim PPRa yang dapat mengawasi dan mengevaluasi setiap penggunaan antibiotik sehingga dapat terjadi ketidaktepatan peresepan antibiotik yang menyebabkan adanya kasus penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Fasilitas diagnosis yang tidak mendukung juga dapat mempengaruhi tingkat kerasionalan penggunaan antibiotik. Faktor-faktor tersebut dapat membuat biaya-biaya di dalam komponen *Direct Medical Cost* tidak memiliki perbedaan pada rasionalitas penggunaan antibiotik

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang sudah dipaparkan, dapat ditarik kesimpulan bahwa pasien rawat inap demam tifoid dewasa tanpa komplikasi di RSUD kota Depok pada tahun 2017 – 2018 dan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi didominasi oleh pasien berusia 17 – 25 tahun dan pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebesar 52,9%, sedangkan pasien perempuan sebesar 47,1%,

evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik terdiri dari 17,6% rasional dengan kategori 0, 70,6% tidak rasional dengan kategori IV A, dan 11,8% tidak rasional dengan kategori V, total rata-rata *Direct Medical Cost* kelompok rasional per pasien sebesar Rp 1.349.827,00, sedangkan kelompok tidak rasional sebesar Rp 1.236.865,00, dan Tidak terdapat perbedaan *Direct Medical Cost* pada rasionalitas penggunaan antibiotik.

Referensi

- [1] Typhoid [Internet]. [cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
- [2] Kesehatan K, Indonesia R. *Profil Kesehatan Indonesia* [Internet]. 2013. Available from: https://scholar.google.co.id/scholar?lookup=0&q=Departemen+Kesehatan+RI+2013,+Profil+Kesehatan+Indonesia&hl=id&as_sdt=0,5
- [3] Penelitian B, Pengantar K. *Riset Kesehatan Dasar*. 2008; Available from: https://www.k4health.org/sites/default/files/laporanNasional_Riskesda2007.pdf
- [4] Dinkes kota depok. Dinas Kesehatan Kota Depok. *Profil Dinas Kesehatan Kota Depok Tahun 2016* [Internet]. 2016;187:164. Available from: <http://dinkes.depok.go.id/>
- [5] Hanifah HZ, Sari IP, dan Nuryastuti T. *Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris dan Analisis Biaya Demam Tifoid di Sebuah RS Swasta Kota Semarang*. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* [Internet]. 2018 Apr 30 [cited 2018 May 27];5(1):1–6. Available from: <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/221>
- [6] Nelwan R, Chen Lie K, Hadisaputro S, Suwandoyo E, et al. *A Single Blind Comparative Randomized Non-Inferior Multicenter Study for Efficacy and Safety of Levofloxacin versus Ciprofloxacin in the Treatment of Uncomplicated Typhoid Fever*. *Adv Microbiol*. [Internet]. 2013;03(01):122–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/270850917_A_Single_Blind_Comparative_Randomized_Non-Inferior_Multicenter_Study_for_Efficacy_and_Safety_of_Levofloxacin_versus_Ciprofloxacin_in_the_Treatment_of_Uncomplicated_Typhoid_Fever/fulltext/5ac954b40f7e9bcd5
- [7] Prayitno A. *Pilihan Terapi Antibiotik untuk Demam Tifoid*. Dalam : *Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Departemen Ilmu Kesehatan Anak. Vol. 8, JUNI. 2004. 27–31 p
- [8] Faramitha A, Prihartanto B, and Destiani DP. *Cost Minimization Analysis of Antihypertensive Therapy with Captopril-Hydrochlorothiazide and Amlodipine-Hydrochlorothiazide in One of Hospitals in Bandung*. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy* [Internet]. 2017;6(3):220–30. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/download/15815/pdf>
- [9] Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, Huis In't Veld D, et al. *Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia*. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2008;14(7):698–707. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02014.x>
- [10] Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Werter S, Keuter M, et al. *Survey of antibiotic use of individuals visiting public healthcare facilities in Indonesia*. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2008;12(6):622–9. Available from: <https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/13821/03.pdf;jsessionid=DBED9A1D38747EBF2D64A500F2183E37?sequence=8>
- [11] Rakhmawatie MD, Semarang UM. *Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Demam Tifoid Di Unit Rawat Inap Bagian Anak dan Penyakit Dalam RSUD Sleman* (PDF Download Available). In 2016. Available from: https://www.researchgate.net/publication/309464846_Evaluasi_Penggunaan_Obat_Pada_Pasien_Demam_Tifoid_Di_Unit_Rawat_Inap_Bagian_Anak_dan_Penyakit_Dalam_RSUD_Sleman
- [12] Hidayati P. *Rasionalitas penggunaan antibiotik pada kasus demam tifoid anak di rumah sakit*

- umum bethesda serukam bengkayang periode Januari 2013-Desember 2015*. Jurnal ProNers [Internet]. 2015;3(January 2013):1–10. Available from: <http://jurnal.untan.ac.id/index.php/jmkeperawatanFK/article/viewFile/15695/13790>
- [13] Baktygul K, Bozgunchiev M, Zurdinov A, Harun-Or-Rashid, Junichi S. *AN ASSESSMENT OF ANTIBIOTICS PRESCRIBED AT THE SECONDARY HEALTH-CARE LEVEL IN THE KYRGYZ REPUBLIC*. Nagoya Journal of Medical Science [Internet]. 2011;73:157–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831224/pdf/2186-3326-73-0157.pdf>
- [14] Abegunde D. *Ineficiencias due to poor access to and irrational use of medicines to treat acute respiratory tract infections in children* [Internet]. Geneva; 2010. Available from: <http://158.232.12.119/healthsystems/topics/financing/healthreport/BP52ARIFINAL.pdf>
- [15] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 2406/MENKES/PER/XII/2011* [Internet]. Jakarta; 2011. Available from: <http://farmalkes.kemkes.go.id/?wpdmact=process&did=MzYuaG90bGluaw>
- [16] Nurmala, Virgiandhy IGN, dan Liana DF. *Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013*. eJournal Kedokteran Indonesia [Internet]. 2015;3(1). Available from: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/viewFile/4803/3338>
- [17] Sutrisno E, Humardewayanti R, dan Bayupurnama P. *Impact of irrational antibiotic therapy to hospital cost of care of pneumonia in patients in Dr. Sardjito Hospital*. Journal of Internal Medicine: Acta Interna [Internet]. 2013;3:3–7. Available from: <https://journal.ugm.ac.id/jain/article/download/5002/4158>
- [18] Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, Brien TFO, et al. *Antimicrobial resistance in developing countries . Part I: recent trends and current status*. Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2005;5(August):481–93. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2805%2970189-4>
- [19] *Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings Report on five pilot projects* [Internet]. Geneva; 2009. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70036/WHO_EMP_MAR_%092009.2_eng.pdf
- [20] Leekha S, Terrell CL, and Edson RS. *General Principles of Antimicrobial Therapy*. In: *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2011. p. 156–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031442/pdf/mayoclinproc_86_2_013.pdf
- [21] Andini L. *Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Demam Tifoid Anak Di Instalasi Rawat Inap RSUD Kota Depok Tahun 2016 – 2017*. Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta; 2019
- [22] Grove K. *Statistic for Nursing Research*. 2nd ed. Missouri: Elsevier; 2017
- [23] Purwaningsih A, Rahmawati F, dan Wahyono D. *Evaluasi penggunaan antibiotik pada pasien pediatri rawat inap*. Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi [Internet]. 2015;5(3):211–8. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/jmpf/article/view/29509/17645>
- [24] Harfiani E. *A Cost-Effectiveness Analysis Of Levofloxacin And Ceftriaxone-Azithromycin Antibiotic Use Among Adult Community-Acquired Pneumonia Patients In Persahabatan Hospital 2017*. First International Conference on Health Development [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2020 Jan 31]; Available from: <https://ocs.upnvj.ac.id/index.php/ichd/ichd2019/paper/view/221>
- [25] Andrajati R, Tilaqza A, and Supardi S. *Factors related to rational antibiotic prescriptions in community health centers in Depok City , Indonesia*. Journal of Infection and Public Health [Internet]. 2017;10(1):41–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.01.012>
- [26] Andayani TM. *Farmakoekonomi prinsip dan metodologi*. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2013