|  |
| --- |
| ***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW* : *COST EFFECTIVENESS ANALYSI*S PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PENGOBATAN PASIEN DEMAM TIFOID RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT** |
| ***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW COST EFFECTIVENESS ANTIBIOTIC IN THE TREATMENT OF PATIENT OF TYPHOID FEVER IN THE HOSPITAL*** |
|  |
| **Dyah A K1, Eko Yudha P1, Alfika P****Fakultas Farmasi****Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri** **kusumaratnidyahayu29@gmail.com** |
|  |  |  |
| **Info Artikel** |  | **Abstrak** |
| *Sejarah Artikel :* |  | Demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan di daerah tropis terutama di negara-negara berkembang dikarenakan termasuk penyakit menular endemik. Biaya pengobatan demam tifoid termasuk tinggi sehingga menjadi faktor meningkatnya angka kesakitan hingga kematian pada penderita demam tifoid. Penggunaan antibiotik belum tentu bisa menjamin efektifitas perawatan pasien karena biaya yang relatif tinggi. Tujuan penelitiannya ini adalah untuk mengetahui pengobatan antibiotik yang paling *cost-effective* pada pasien demam tifoid rawat inap di Rumah Sakit. Metode yang digunakan yaitu dengan *systematic literature review* yang dilakukan dengan mencari artikel yang terkait dengan *cost- effectiveness analysis* pada pasien demam tifoid rawat inap di rumah sakit yang telah dipublikasikan dalam bentuk jurnal penelitian. Data perbandingan efektivitas biaya pengobatan antibiotik dianalisis dengan rumus ACER. Kelompok terapi antibiotik seftriakson pada pasien demam tifoid yang Rawat Inap di Rumah Sakit merupakan kelompok terapi yang paling *cost-effective* berdasarkan lama rawat inap yang paling singkat yaitu 2,8 hari. Sedangkan kelompok terapi kloramfenikol merupakan terapi paling *cost-effective* berdasarkan nilai ACER yaitu sebesar Rp. 242.082 |
| Diterima: 12/4/2021 |  |
| Disetujui: 11/5/2021 |  |
| Dipublikasikan: 18/5/2021 |  |
|  |  |
|  |  |
| **Kata Kunci:** |  |
| Demam tifoid; analisis efektivitas biaya; antibiotik |  |
| ***Keywords:*** |  |
| *Typhoid fever; cost-effective analysis; antibiotic* |  |
|  |  |
|  | ***Abstract*** |
|  |  *Typhoid fever is one of the health problems in tropical regions, especially in developing countries due to including infectious desieas endemic. The cost of the treatment of typhoid fever is high, so that it becomes a factor increasing morbidity and death in patients with typhoid fever. The use of antibiotics is not necessarily can guarantee the effectiveness of patient care because of the cost is relatively high. The purpose of this research was to determine the antibiotic treatment that is most cost-effective in patients with typhoid fever inpatient care in a hospital. The method used is the systematic literature revies conducted by searching for articles related to cost-effectiveness analysis in patients with typhoid fever inpatient care in hospital that have been published in the form of the cost-effectiveness of antibiotic treatment were analyzed by the ACER formula. The group of antibiotic ceftriaxone therapy in patients with typhoid fever are inpatient in a hospital is a group therapy that is most cost-effective based on the long hospitalization is the most short of 2,8 days. While, group therapy typhoid fever inpatient care in a hospital. The method used is the systematic literature revies conducted by searching for articles related to cost-effectiveness analysis in patients with typhoid fever inpatient care in hospital that have been published in the form of the cost-effectiveness of antibiotic treatment were analyzed by the ACER formula. The group of antibiotic ceftriaxone therapy in patients with typhoid fever are inpatient in a hospital is a group therapy that is most cost-effective based on the long hospitalization is the most short of 2,8 days. While, group therapy* chloramphenicol is therapy most cost-effective based on the value of ACER in the amount of Rp. 242.082. |

1. **PENDAHULUAN**

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Masriadi, 2017). Penyakit demam tifoid ini merupakan salah satu masalah kesehatan di daerah tropis terutama di negara-negara sedang berkembang dikarenakan termasuk penyakit menular endemik yang mampu menyerang banyak orang (Musnelina, 2004). Jumlah kasus demam tifoid di seluruh dunia mencapai 21.700 juta kasus dengan 128.000 sampai 161.000 kematian setiap tahun, kasus terbanyak terdapat di Asia Tenggara dan Asia Selatan (CDC, 2013)

Dari kasus di rumah sakit besar di Indonesia, penderita demam tifoid menunjukkan kecendrungan meningkat setiap tahun dengan rata-rata kesakitan 500 per 100.000 penduduk dan angka kematian antara 0,6-5% (Kepmenkes, 2006). Menurut Profil Kesehatan Indonesia (2011) angka kematian (*Case Fatality Rate*) di Indonesia mencapai 2,06%. Terjadi pula peningkatan prevalensi demam tifoid di Provinsi Jawa Timur sebanyak 0,86%. Profil l kesehatan Jawa Timur pada tahun 2010 menjelaskan bahwa demam tifoid selama tiga tahun berturut-turut (tahun 2008 sampai dengan 2010) tercatat dalam sepuluh penyakit terbanyak di rumah sakit yang menjadi tempat observasi kejadian penyakit atau kesehatan di Provinsi Jawa Timur dan tercatat sebagai lima penyakit terbanyak di puskesmas yang menjadi tempat observasi kejadian penyakit atau kesehatan di Provinsi Jawa Timur (Dinkes, 2013).

Pengobatan utama untuk demam tifoid adalah dengan pemberian antibiotik, pelayanan kesehatan tidak hanya memberikan terapi antibiotik saja. Terdapat dua jenis terapi pada penatalaksanaan terapi demam tifoid, yaitu terapi khusus dengan antibiotik dan terapi umum yang bersifat penunjang. Antibiotik golongan florokuinolon dan sefalosporin generasi ketiga dapat digunakan sebagai obat alternatif pada kasus MDR (Dipiro, 2009). Pemilihan antibiotik tergantung pada sensitivitas terhadap *Salmonella typhi*. Adanya *Salmonella typhi* yang resisten terhadap banyak antibiotik dapat mengurangi pilihan antibiotik yang akan diberikan. Munculnya strain MDR telah mengurangi pilihan antibiotik diberbagai daerah. Ada dua kategori resistensi obat yaitu resistensi terhadap antibiotik seperti kloramfenikol,ampisilin dan trimetoprim- sulfametoksazol (strain MDR) dan resistensi terhadap obat fluorokuinolon. Resistensi terhadap fluoroquinolon mungkin masih sebagian (WHO, 2003).

Berdasarkan uraian di atas, untuk mencapai tujuan maka dilakukan *systematic review* yaitu analisis efektifitas biaya untuk membandingkan efektivitas dan efisiensi biaya melalui biaya medis langsung (*direct medical cost*) pasien yang menggunakan antibiotik pada pengobatan pasien demam tifoid di Rumah Sakit.. Perbandingan pada beberapa obat inilah yang dapat bermanfaat untuk mengetahui mana obat yang lebih *cost-effective* sehingga meningkatkan nilai efiensi dan efektivitas yang akan lebih menguntungkan bagi Rumah Sakit.

1. **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini bersifat *Systematic Literature Review* (SLR). Metode yang digunakan dalam menyelesaikan penelitian ini adalah dengan melakukan pencarian artikel penelitian melalui satu database jurnal, yaitu *Google Scholar*. Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan April-Juni. Pencarian artikel penelitian yang relevan dengan topik penelitian ini dilakukan dengan menggunakan kata kunci:, *Cost Effectiveness Analysis* dan Demam Tifoid dengan beberapa kriteria inklusi, yaitu penelurusan dikhususkan pada tipe artikel yang dipublikasi sejak tahun 2015 hingga tahun 2020, jenis rancangan penelitian dalam artikel adalah non eksperimental dan studi penelitian membahas analisis efektivitas biaya antibiotik demam tifoid.

1. **HASIL PENELITIAN**

Penelusuran jurnal nasional yang berikutnya dilakukan oleh peneliti melalui Google Scholar dengan kata kunci “Analisis efektivitas biaya pada pasien demam tifoid” dan tahun pencarian dibatasi dari tahun 2015 sampai 2020.

Artikel yang dipilih peneliti berdasarkan dengan kriteria yang diinginkan. Sedangkan jurnal yang tidak relevan dengan topik penelitian dikeluarkan. Jurnal yang telah dipilih di evaluasi menggunakan kriteria inklusi dan ekslusi penelitian, berdasarkan kriteria tersebut didapatkan jurnal yang sesuai untuk dilakukan systematic literature review. Kriteria inklusi yang digunakan dalam systematic literature review yaitu jurnal dipublikasikan tahun 2015 sampai 2020, pasien demam tifoid, penggunaan antibiotik, artikel berbahasa Indonesia dan hasil yang didapat obat yang paling efektivitas berdasarkan efektivitas serta biaya.

Hasil Pencarian Literatur. Didapatkan 147 artikel pada data Google Scholar. Melakukan seleksi judul dan abstrak dari artikel, maka didapatkan 33 artikel. Dari penilaian tersebut, dikeluarkan 14 artikel. Tersisa 19 artikel dengan naskah lengkap. Sembilan belas artikel tersebut didapatkan 4 artikel yang sesuai untuk dilakukan systematic literature review.

Pencarian Literatur Basic Data : Google Scholar Batasan Pencarian : Nasional

Hasil pencarian = 147 artikel

Hasil pencarian tidak diproses kembali

Hasil Pencarian Yang diproses kembali n= 33

Artikel yang tidak dapat diakses = 13

Artikel disaring dengan melihat keseluruhan teks

Tidak diproses kembali n = 14

Diproses kembali n-19

Penyaringan daftar refrensi dari artikel yang diproses

Yang relevan dengan penelitian n = 4

**Bagan 1**. Diagram Alur Pencarian

Desain penelitian berdasarkan *systematic literature* review didapatkan 4 artikel. Tabel *Critical appraisal* artikel terdiri dari temuan-temuan artikel yang relevan untuk dilakukan *systematic* *literature review* yang meliputi: penulis, tahun publish, tempat lokasi, tahun penelitian, jumlah sampel, karakteritstik subyek, hasil dan kesimpulan.

**Tabel 1. *Critical apprasial* artikel**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **No** | **Penulis**  | **Lokasi dan Tahun, Kriteria subyek**  | **Jumlah sampel**  | **Karateristik subyek**  | **Hasil/ Kesimpulan** |
| 1. | **Amelia** **Lorensia, Doddy de Queljoe & Made Dwike** | Rumah Sakit Sanglah Denpasar, 2018 | n = 95 pasien  | **Usia**18-25 tahun  | * Efektivitas pengobatan lama rawat inap pasien yang menggunakan kloramfenikol yaitu 10,22 hari dan penggunaan seftriakson yaitu 4,27 hari. Sedangkan rata-rata hilangnya demam yang menggunakan kloramfenikol dan seftriakson masing- masing yaitu 3,44 hari dan 2,42 hari.
* Nilai ACER berdasarkan lama rawat inap pada penggunaan kloramfenikol sebesar Rp. 250.045,22/hari dan seftriakson Rp. 491.140,72/hari.
* Sedangkan nilai ACER berdasarkan hilangnya demam penggunaan kloramfenikol sebesar Rp. 250.045,22/hari dan seftriakson Rp. 491. 140,72/hari.
* Jadi, penggunaan seftriakson lebih *cost- effective* daripada kloramfenikol. Karena seftriakson lama rawat inap dan hilangnya demam lebih singkat
 |
|  |  |  |  | **Tingkat Pendidikan**DasarMenengahAtasPerguruan Tinggi |
|  |  |  |  | **Pekerjaan**BekerjaTidak Bekerja |
|  |  |  |  | **Sistem Pembayaran** BJSUmum |
|  |  |  |  | **Riwayat****Penyakit** |
| 2.  | **Khoirunnisa, wal Hazima, mukti Priastomo, & Rolan Rusli** | SMC Samarinda, 2019  | n = 79 pasien  | **Jenis Kelamin**Perempuan Laki-laki | * Efektivitas antibiotik rata-rata penurunan suhu tubuh penggunaan ciprofloksasin, ampisillin dan seftriakson yaitu 36,42˚C Sedangkan berdasarkan lama rawat inap untuk cipfloksasin, ampisillin dan seftriakson yaitu 3,5 hari, 4,3 hari dan 3,8 hari.
* Nilai ACER berdasarkan lama rawat inap pada penggunaan ciprofloksasin sebesar Rp. 584.135/hari, ampisillin Rp. 398.543/hari dan seftriakson Rp. 627.938/hari.
* Jadi, penggunaan ciprofloksasin lebih cost-effective karena memiliki lama rawat inap yang lebih singkat.
 |
| 3. | **Teti Sutriyati Tuloli**  | RSUD Dr. Dundo Limboto, 2017  | n = 100 pasien  | **Jenis Kelamin** Laki-laki Perempuan | * Lama rawat inap pada masing-masing penggunaan sefotaksim dan seftriakson adalah 3,7 hari dan 2,8 hari.
* Hasil total direct medical cost penggunaan sefotaksim lebih besar yaitu sebesar Rp. 4.036.015 dibandingkan penggunaan seftriakson yang lebih kecil yaitu sebesar Rp. 3.650.091.
* Pada perhitungan nilai ACER penggunaan antibiotik sefotaksim adalah Rp. 1.090.814 sedangkan seftriakson 1.303.603.
* Jadi, penggunaan seftriakson lebih cost- effective karena memiliki lama rawat inap yang lebih singkat.
 |
|  |  |  |  | **Usia**5-14 Tahun  |
|  |  |  |  |  |
|  | **Afadalul Magfirah**  | RSUD Datu Beru, kota Takengon Aceh Tengah (2019) | n = 44 Pasien  |

|  |
| --- |
| **Jenis Kelamin**  |
| Laki-laki |
| Perempuan |

 | * Lama rawat inap pada masing-masing penggunaan kloramfenikol dan ciprofloksasin adalah 12,21 hari dan 5,04 hari. Sedangkan menurut hilangnya demam yaitu 3,79 hari dan 2,88 hari.
* Hasil analisa nilai ACER pada kelompok terapi kloramfenikol yaitu 14.297,81 dan siprofloksasin yaitu 647,2.
* Hasil analisa nilai ICER pada kedua kelompok antibiotik adalah 3884,6.
* Jadi, penggunaan ciprofloksasin lebih cost- effective karena memiliki lama rawat inapyang lebih singkat.
 |
|  |  |  |  | **Umur**<21 tahun21-30 tahun31-40 tahun41-50 tahun51-60 tahun |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

1. **PEMBAHASAN**
2. **Data Karakteristik Subyek**

 **Tabel 2.** Karakteristik Subyek

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Karateristik** | **Lorensia, 2018** |  | **Hazimah, 2019** |  | **Tuloli, 2017** |  | **Magfira, 2019** |  |
| 1. Usia
 | 18-25 tahun 26-3 tahun36-45 tahun46-60 tahun | 157104 | 6-11 tahun26-35 tahun | 4039 | 5-14 tahun15-24 tahun | 5347 | <21 tahun21-30 tahun31-40 tahun41-50 tahun 51-60 tahun  | 791684 |
| 1. Jenis Kelamin
 | Laki-lakiPerempuan  | 1818 | Laki-lakiPerempuan | 3742 | Laki-lakiPerempuan | 4951 | Laki-lakiPerempuan | 2321 |

Berdasarkan distribusi usia pasien pada hasil penelitian pada penelitian Lorensia (2018) dan Magfira (2019) yang dilakukan di RS Sanglah Denpasar dan RSUD Datu Beru Takengon Aceh Tengah menunjukkan bahwa persentase terbanyak pasien demam tifoid pada usia dewasa yaitu 18-40 tahun. Angka kejadian demam tifoid dengan persentasi tertinggi terjadi pada usia produktif yaitu 15-44 tahun. Usia remaja hingga dewasa merupakan usia yang lebih aktif dan lebih sering berada diluar rumah, hal itu lebih berisiko terinfeksi *Salmonella typhi* (Adiputra, 2017). Sedangkan pada penelitian Hazimah (2019) dan Tuloli.

1. **Biaya Medis Langsung**

Biaya dalam penelitian ini menggunakan *direct medical cost* (biaya medis langsung) meliputi biaya laboratorium, biaya penggunaan kamar, (2017) yang dilakukan di RS SMC Samarinda dan RSUD Dr.M.M Dunda Limboto menunjukkan bahwa persentase terbanyak pada usia anak-anak hingga remaja yaitu 6-14 tahun. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin memiliki persentase tertinggi pada perempuan pada penelitian Hazimah (2019) yaitu 54 pasien dan Tuloli (2017) sebanyak 51 pasien. Faktor tersebut dapat disebabkan akibat kekebalan tubuh wanita lebih rendah dibandingkan laki- laki. Tetapi tidak ada perbedaan yang nyata terhadap kejadian tifoid antara wanita dan laki-laki (Kemenkes, 2006). biaya penggunaan antibiotik, biaya administrasi, biaya jasa dokter dan lainnya yang berhubungan dengan penanganan medis langsung pasien.



**Grafik 1.** Rata-rata total Biaya Medis Langsung

Rata-rata total biaya medis langsung memiliki perbedaan pada setiap kelompok terapi antibiotik, perbedaan biaya ini dapat disebabkan pasien menerima tindakan medis yang tidak sama serta adanya perbedaan lama rawat inap setiap kelompok terapi antibiotik. Berdasarkan Grafik.1 total biaya medis langsung pasien yang menggunakan antibiotik sefotaksim memiliki total tertinggi dibandingkan antibiotik lain. Tingginya total biaya sefotaksim dapat disebabkan karena rata- rata total biaya antibiotik sefotaksim yang tinggi yaitu sebesar Rp. 32.725 dibandingkan seftriakson yaitu Rp. 25.200.

Rata-rata total biaya medis langsung pasien yang menggunakan antibiotik seftriakson tertinggi kedua yaitu sebesar Rp. 3.650.091, tetapi dengan lama perawatan yang lebih singkat pada pasien yang menggunakan seftriakson, hal ini juga akan berpengaruh pada pengurangan biaya yang ditanggung oleh pasien yang meliputi biaya tindakan medis dan biaya kelas perawatan, sehingga biaya tersebut akan menjadi lebih murah jika dibandingkan kelompok terapi antibiotik lainnya. Selain itu seftriakson hanya tersedia dalam bentuk sediaan injeksi, sehingga harga nya pun lebih mahal dibandingkan sediaan minum (oral). Rata-rata total biaya medis langsung pasien yang menggunakan antibiotik kloramfenikol juga tergolong tinggi, hal ini dapat disebabkan karena lama rawat inap dari kloramfenikol juga lebih panjang dibandingkan kelompok terapi antibiotik lainnya. Sehingga perlu tindakan medis yang lebih lama pula.

Salah satu perbedaan total biaya medis langsung karena perbedaan kelas rawat inap yang pasien gunakan saat di Rumah Sakit. Biaya rawat inap merupakan biaya yang dikeluarkan oleh pasien untuk mendapatkan fasilitas ruangan rawat inap selama di Rumah Sakit yang mana semakin lengkap fasilitas ruangan tersebut maka semakin mahal pula biaya yang harus dibayarkan. Biaya tersebut memiliki pengaruh yang cukup besar terhadap penentuan biaya dikarenakan jenis perawatan kelas yang berbeda dan biaya disesuaikan dengan jenis perawatan kelas tersebut.

1. **Efektivitas Pengobatan**

Berdasarkan Grafik.2 menunjukkan bahwa rata-rata efektivitas pengobatan antibiotik kloramfenikol berdasarkan lama rawat inap yang paling lama yaitu 10,22 hari dan 12,21 hari. Hal ini diperkuat dalam Pedoman Pengendalian Demam Tifoid Oleh Kementerian Kesehatan (2006) yang menyatakan bahwa kekurangan dari kloramfenikol yaitu jangka waktu pemberiannya yang lama, serta cukup sering menimbulkan karier atau relaps dengan dosis penggunaan yaitu 14 hari dosis dewasa 4x500mg sehari oral atau intravena.



 **Grafik 2.** Perbandingan Efektivitas Obat Berdasarkan

Lama Rawat Inap

Pada penelitian Tuloli (2017) yang dilalukan di RSUD Dr. M.M Dunda Limnoto memiliki rata-rata efektivitas pengobatan antibiotik seftriakson berdasarkan lama rawat inap yang paling singkat yaitu 2,8 hari yang dibandingkan dengan sefotaksim. Hal ini sejalan dengan penelitian Wildan dkk (2018) dimana lama rawat inap pasien demam tifoid yang menggunakan seftriakson paling singkat yaitu 3,78 hari yang dibandingkan dengan sefotaksim. Dalam penelitian ini terlihat bahwa hasil yang di dapatkan sesuai dengan literatur, karena antibiotik seftriakson merupakan antibiotik sefalosporin generasi ke 3 yang dapat digunakan sebagai alternatif Multidrug Resistent Salmonella Typhi (MDRST). Seftriakson memiliki spektrum kerja yang sangat luas seta memiliki aktifitas bakteri yang kuat dan efek sampingnya lebih rendah (Tjay and Rahardja, 2002).

Efektifitas seftriakson berkaitan dengan bentuk sediaan dapat mempengaruhi kerja antibiotik tersebut. Bentuk sediaan intravena memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkandengan sediaan oral, obat tidak melewati saluran cerna dan menghindari metabolisme first pass oleh hati. Sediaan i.v bekerja lebih cepat daripada ketika diberikan melalui rute lain (Katzung, 2011). Faktor lain yang dapat mempengaruhi efektivitas antibiotik diantaranya yaitu aktivitas antibiotik tersebut, faktor penderita seperti umur pasien baik usia bayi, anak-anak atau dewasa, serta manula yang mempunyai perbedaan fungsi organ dan sistem enzim dimana bayi memiliki fungsi organ dan sistem enzim yang belum berkembang sepenuhnya. Sebaliknya pada manula, fungsi organ dan sistem enzim tertentu umumnya mengalami penurunan (Wildan, 2018).

1. **Analisa Efektivitas Biaya**

Analisa efektivitas biaya dilakukan dengan perhitungan ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*). ACER menggambarkan biaya rata-rata yang dihabiskan dari suatu pengobatan.



**Grafik 3.** Interpretasi ACER

Dari hasil yang diperoleh, menunjukkan adanya perbedaan antara nilai ACER yang diperoleh pasien yang menggunakan antibiotik ampisillin, kloramfenikol, sefotaksim, seftriakson dan ciprofloksasin. Semakin rendah nilai ACER, maka semakin *cost-effective* karena dengan biaya obat yang rendah mampu memberikan hasil penggunaan yang lebih baik. Tetapi, tidak seluruhnya alternatif yang paling *cost-effective* merupakan biaya yang paling murah. Dalam hal ini *cost-effective* bukan biaya yang paling murah tetapi optimalisasi biaya (Andayani, 2013). Dari penelitian efektivitas biaya obat antibiotik demam tifoid tersebut dapat diketahui bahwa setiap populasi masyarakat memiliki perbedaan, termasuk efektivitas dan biaya obat demam tifoid berbeda. Tetapi dapat ditarik kesimpulan bahwa obat golongan sefalosporin generasi ketiga yaitu seftriakson merupakan obat demam tifoid yang *cost-effective*. Sedangkan obat demam tifoid terendah menurut efektivitas biaya adalah kloramfenikol karena nilai ACER yang paling rendah sebesar Rp. 250.045,42.

1. **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelusuran literature yang ada, dapat disimpulkan bahwa antibiotik seftriakson yang paling *cost- effective* berdasarkan lama rawat inap yang paling singkat yaitu 2,8 hari pada di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto. Sedangkan kelompok terapi kloramfenikol merupakan terapi paling *cost-effective* berdasarkan nilai ACER yaitu sebesar Rp. 250.045,42 pada RS Sanglah Denpasar

**DAFTAR PUSTAKA**

Adiputra I.K.G.T, Somia I.K.A. 2017. *Karakteristik Klinis Pasien Demam* *Tifoid di RSUP Sanglah Periode Waktu Juli-2013-Juli 2014*. Denpasar: E-Jurnal Medika Udayana. Vol. 6 No.11.

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

CDC. 2013, *Centers for Disease Control* *and Prevention*. Retrieved Desember 26 2019. from [http://www.cdc.gov/parasites/ascari](http://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/) [asis/.](http://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/)

Dinkes Prov. Jatim. 2013. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun* *2013*. (Online). [www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id). Diakses 20 Oktober 2019 pukul 17.00.

Dipiro.JT., 2009. *Pharmacoterapy Handbook 7th edition*. New York: Mc Graw Hill.

Hazimah, dkk. 2017. *Analisis Efektifitas* *Biaya Penggunaan Antibiotik pada* *Pasien Demam Tifoid di RS SMC Periode 2017*. Samarinda: Jurnal Sains dan Kesehatan.

Katzung, B.G. 2011. Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2006. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Lorensia, A., Queljoe, D. De and Dwike, M. 2018. Cost-Effectiveness Analysis Kloramfenikol Dan Seftriakson Untuk Pengobatan Demam Tifoid Pada Pasien Dewasa Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar. Farmaka, 2(2), pp. 105–112.

Magfirah, A. 2019. Analisis Efektifitas Biaya Kloramfenikol dan Siprofloksasin Pada Pengobatan Tifoid di RSUD Datu Beru Kota Takengon Aceh Tengah, Serambi Saintia : Jurnal Sains dan Aplikasi, 7(2), p. 84. doi: 10.32672/jss.v7i2.1578.

Musnelina,dkk. 2004. Pola pemberian antibiotika pengobatan demam tifoid anak di rumah sakit fatmawati jakarta tahun 2001 – 2002. Jakarta: Institut Sains dan Teknologi Nasional.

Tjay, Rahardja. 2002. Obat Obat Penting Edisi 7. Jakarta: PT.Gramedia.

Tuloli, T. S. 2017. Cost-Effectiveness Analysis Terapi Antibiotik Seftriakson dan Sefotaksim Pada Pasien Tifoid di RSUD, 12, pp. 97–103.

Wildan, dkk. 2018. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Ceftriaxone dengan Cefotaxime pada pasien demam tifoid Anak Berdasarkan Lama Rawat Inap di RSUD Al-Ihsan Kebupaten Bandung 2016-2017. Bandung: Prosiding Pendidikan Dokter.

World Health Organization. 2003. The diagnosis treatment and prevention of typhoid fever. Geneva: Departement of Vaccines and Biologicals