

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pneumonia

2.1.1 Definisi Pneumonia

Secara klinis pneumonia didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, dan parasit). Pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk. Sedangkan peradangan paru yang disebabkan oleh non mikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan, dan lain-lain) disebut pneumonitis (PDPI, 2003).

Pneumonia adalah penyakit infeksi akut yang mengenai jaringan paru-paru (alveoli), dengan gejala batuk pilek yang disertai nafas sesak atau nafas cepat. Penyakit ini mempunyai tingkat kematian yang tinggi. Secara klinis pada anak yang lebih tua selalu disertai batuk dan nafas cepat dan tarikan dinding dada kedalam. Namun pada bayi seringkali tidak disertai batuk (Pamungkas, 2012).

2.1.2 Epidemiologi Pneumonia

Pneumonia merupakan penyebab kematian tertinggi di negara-negara maju dan penyebab kematian keenam di seluruh dunia (M. et All, 2007). (Misnadiarly, 2008) menyebutkan bahwa di Amerika Serikat terdapat dua juta sampai tiga juta kasus pneumonia per tahun dengan jumlah kematian rata-rata 45.000 orang, sedangkan di Indonesia pneumonia merupakan penyebab kematian nomor tiga.

Pneumonia hingga saat ini masih tercatat sebagai masalah kesehatan utama pada anak di negara berkembang. Pneumonia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas anak berusia di bawah lima tahun. Diperkirakan hampir seperlima kematian anak di seluruh dunia, lebih kurang 2 juta anak balita, meninggal setiap tahun akibat pneumonia, sebagian besar terjadi di Afrika dan Asia tenggara

Menurut Survei Kesehatan Nasional (SKN) 2001, 27,6% kematian bayi dan 22,8% kematian balita di Indonesia disebabkan oleh penyakit sistem respiratori, terutama pneumonia (Said, 2015). Pneumonia menyebabkan lebih dari 5 juta kematian per tahun pada anak balita di negara berkembang. Penyakit ini juga merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas anak berusia <5 tahun. Insidens pneumonia pada anak berusia <5 tahun adalah 10–20 kasus/100 anak/tahun di negara berkembang dan 2-4 kasus/anak/tahun di negara maju (W, 2014a).

2.1.3 Etiologi Pneumonia

Berdasarkan studi mikrobiologik penyebab utama pneumonia anak balita adalah *Streptococcus pneumoniae/pneumococcus* (30-50%) dan *Haemophilus influenzae* tipe b/ Hib (10-30%), diikuti *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumoniae* pada kasus berat. Bakteri lain seperti *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia spp*, *Pseudomonas spp*, dan *Escherichia coli*.

Pneumonia pada neonatus banyak disebabkan bakteri gram negatif seperti *Klebsiella spp* dan bakteri gram positif seperti *S. Pneumoniae* dan *S. Aureus*. Penyebab pneumonia karena virus disebabkan *respiratory syncytial virus* (RSV), diikuti virus influenza A dan B, parainfluenza, *human metapneumovirus* dan *adenovirus*. Pneumonia dapat juga disebabkan oleh bahan-bahan lain misal bahan kimia (aspirasi makan/susu atau keracunan hidrokarbon pada minyak tanah atau bensin) (Said, 2010).

Berdasarkan tempat terjadinya infeksi, dikenal dua bentuk pneumonia, yaitu pneumonia komunitas (*Community-Acquired Pneumonia*), bila infeksi terjadi di masyarakat dan pneumonia nosokomial (*Hospital-Acquired Pneumonia*), bila infeksi terjadi di rumah sakit. Selain berbeda dalam lokasi tempat terjadinya infeksi, kedua bentuk pneumonia ini juga berbeda dalam spektrum etiologi, gambaran klinis, penyakit dasar atau penyakit penyerta, dan prognosisnya (Said, 2015).

2.1.3.1 Pneumonia Komuniti

Pada pneumonia komuniti jenis patogen tidak diketahui pada 40% kasus. Dilaporkan adanya *Str. Pneumoniae* pada (9-20%), *M. pneumoniae* (13-37%), dan *Clamydia pneumoniae* (17%) patogen pada pneumonia komuniti rawat inap. Pada 20-70% tidak diketahui penyebabnya, *Str. Pneumoniae* dijumpai pada 20-60%, *H. influenzae* (3-10%), dan oleh *S. aureus*, gram negatif enterik, *M. pneumoniae*, *C. pneumonia*, dan virus sebesar 10%. Kejadian infeksi kuman atipikal mencapai 40-60%. Infeksi patogen gram negatif bisa mencapai 10% terutama pada pasien dengan komorbiditas penyakit lain seperti disebut di atas. *Ps. Aeruginosa* dilaporkan sebesar 4%. Penelitian pneumonia komuniti rawat di Asia misalnya Indonesia atau Malaysia mendapatkan patogen yang bukan *Str. Pneumoniae* sebagai penyebab tersering pneumonia komuniti, antara lain *KI. Pneumoniae* (Dahlan, 2014).

2.1.3.2 Pneumonia Nosokomial

Pada kelompok pneumonia nosokomial etiologi tergantung pada tiga faktor antara lain tingkat berat sakit, adanya risiko untuk jenis patogen tertentu, dan masa menjelang timbul onset pneumonia. Patogen *Streptococcus pneumoniae* memiliki faktor risiko koma, cedera kepala, influenza, pemakaian obat IV, DM, dan gagal ginjal sedangkan patogen *Pseudomonas aeruginosa* memiliki faktor risiko pernah dapat antibiotik, ventilator >2 hari, lama dirawat di ICU, terapi steroid/antibiotik, kelainan struktur paru-paru, dan malnutrisi (Dahlan, 2014).

Ventilatory-Acquired Pneumonia (VAP) didefinisikan sebagai pneumonia yang terjadi 48 jam atau lebih setelah ventilator mekanik diberikan. VAP merupakan bentuk infeksi nosokomial yang paling sering ditemui di Unit Perawatan Intensif (UPI), khususnya pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik. Ventilasi mekanik adalah alat bantu pernafasan bertekanan negatif atau positif yang dapat mempertahankan ventilasi dan pemberian oksigen dalam waktu yang lama (Brunner dan

Suddart, 2002). Sejalan dengan penggunaan ventilasi mekanik juga dilakukan intubasi. Intubasi adalah teknik melakukan laringoskopi dan memasukkan *Endotracheal Tube* (ETT) melalui mulut atau melalui hidung (Elliot et all, 2007).

Terpasangnya ETT akan menjadi jalan masuk bakteri secara langsung menuju saluran nafas bagian bawah. Hal ini akan mengakibatkan adanya bahaya antara saluran nafas bagian atas dan trakea, yaitu terbukanya saluran nafas bagian atas dan tersedianya jalan masuk bakteri secara langsung. Karena terbukanya saluran nafas bagian atas akan terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk menyaring dan menghangatkan udara. Selain itu, reflek batuk sering ditekan atau dikurangi dengan adanya pemasangan ETT, dan gangguan pada pertahanan silia mukosa saluran nafas karena adanya cedera pada mukosa pada saat intubasi dilakukan, sehingga akan menjadi tempat bakteri untuk berkolonisasi pada trakea. Keadaan ini akan mengakibatkan peningkatan produksi dan sekresi secret (Agustyn, 2007).

Sekret dalam saluran nafas akan tergenang dan menjadi media untuk pertumbuhan bakteri (Agustyn, 2007), sehingga pengisapan sekret endotrakeal merupakan intervensi yang sering dibutuhkan pada pasien yang sedang diintubasi (Elliot, 2007). Pengisapan sekret endotrakeal dibutuhkan untuk mengeluarkan sekret dan menjaga kepatenan jalan nafas. Sedangkan frekuensinya tergantung pada kesehatan klien (Kozier, 2010). Selanjutnya, teknik *suction* yang aseptik saat melakukan pengisapan pada ETT penting untuk mencegah kontaminasi di saluran nafas. Insiden VAP pada pasien yang mendapat ventilasi mekanik sekitar 22,8%, dan pasien yang mendapat ventilasi mekanik menyumbang sebanyak 86% dari kasus infeksi nosokomial. Selanjutnya risiko terjadinya pneumonia meningkat 3–10 kali lipat pada pasien yang mendapat ventilasi mekanik (Agustyn, 2007).

2.1.4 Patofisiologi

Proses patogenesis pneumonia terkait dengan tiga faktor yaitu keadaan (imunitas) pasien, mikroorganisme yang menyerang pasien, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain (Dahlan, 2014). Dalam keadaan sehat, pada paru tidak akan terjadi pertumbuhan mikroorganisme, keadaan ini disebabkan oleh adanya mekanisme pertahanan paru. Adanya bakteri di paru merupakan akibat ketidakseimbangan antara daya tahan tubuh, mikroorganisme, dan lingkungan, sehingga mikroorganisme dapat berkembang biak dan berakibat timbulnya sakit (M. et All, 2007).

Ada beberapa cara mikroorganisme mencapai permukaan, antara lain inokulasi langsung, penyebaran melalui darah, inhalasi bahan aerosol, dan kolonisasi di permukaan mukosa (PDPI, 2003). Dari keempat cara tersebut, cara yang terbanyak adalah dengan kolonisasi. Secara inhalasi terjadi pada virus, mikroorganisme atipikal, mikrobakteria, atau jamur. Kebanyakan bakteri dengan ukuran 0,5-2,0 mikron melalui udara dapat mencapai bronkiolus terminal atau alveol dan selanjutnya terjadi proses infeksi.

Bila terjadi kolonisasi pada saluran napas atas (hidung, orofaring) kemudian terjadi aspirasi ke saluran napas bawah dan terjadi inokulasi mikroorganisme, hal ini merupakan permulaan infeksi dari sebagian besar infeksi paru. Aspirasi dari sebagian kecil sekret orofaring terjadi pada orang normal waktu tidur (50%) juga pada keadaan penurunan kesadaran, peminum alkohol, dan pemakaian obat. Sekresi orofaring mengandung konsentrasi bakteri yang sangat tinggi 10⁸-10¹⁰/ml, sehingga aspirasi dari sebagian kecil sekret (0,001-1,1 ml) dapat memberikan titer inokulum bakteri yang tinggi dan terjadi pneumonia (Dahlan, 2014).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah obat yang berasal dari seluruh atau bagian tertentu mikroorganisme digunakan untuk mengobati infeksi bakteri. Antibiotika tidak efektif untuk melawan virus. Antibiotik selain membunuh mikroorganisme atau menghentikan reproduksi bakteri juga membantu sistem pertahanan alami tubuh untuk mengeliminasi bakteri tersebut (Sutedjo, 2013). Antibiotik adalah obat yang paling sering menggunakan untuk infeksi. Beberapa temuan penelitian menunjukkan bahwa 40 hingga 60% antibiotik digunakan secara tidak benar ke dalam penyakit yang tidak memerlukan pengobatan antibiotik. Dalam penelitian lain tentang kualitas antibiotik menggunakan menemukan bahwa 30% hingga 80% antibiotik menggunakan tidak didasarkan pada tersedia indikasi (Antoro T.Z, 2017).

Antibiotika adalah zat kimia yang diproduksi oleh fungi dan bakteri yang berkhasiat menghambat atau membunuh kuman dalam toksisitas relatif kecil. Indikasi dari antibiotika yaitu untuk penyakit yang diakibatkan oleh infeksi bakteri, sehingga pemberian antibiotika dianjurkan untuk pasien yang menderita gejala akibat infeksi bakteri (K. RI, 2011).

Antibiotik secara original didefinisikan sebagai zat yang diproduksi oleh satu mikroorganisme yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme lainnya. definisi ini tidak lagi benar-benar akurat karena beberapa antibiotik sekarang telah diproduksi secara sintetis (kloramfenikol) atau secara semi sintetis (penisilin, sepalosporin) (Dewi M.A.C, 2018). Terapi antibiotik berbeda dengan bentuk farmakoterapi lain.

Terapi antibiotik tidak hanya melibatkan karakteristik seorang pasien dan obatnya, tetapi juga melibatkan karakteristik patogen penyebab infeksi. Aktivitas antibiotik tidak hanya berefek pada pasien (efek terapeutik dan efek toksik), tetapi juga pada flora komensal pada tubuh pasien. Oleh karena itu dalam meresepkan suatu antibiotik dokter seharusnya tidak hanya menimbang kesembuhan pasien, tetapi juga harus mempertimbangkan efek terhadap flora

komensal pada tubuh pasien yang berperan penting dalam penyebaran strain resisten di dalam suatu rumah sakit atau puskesmas {Formatting Citation}.

2.2.2 Penggolongan Antibiotik

Menurut (Alaa, 2014) penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia ada beberapa diantaranya sebagai berikut:

2.2.2.1 Antibiotik Beta-Laktam

Antibiotik beta-laktam bekerja menghambat sintesis dinding sel bakteri yaitu melalui pembentukan kompleks enzim transpeptidase dari membran sitoplasma bakteri dengan cincin beta-laktam akan terjadi reaksi stimulasi dari senyawa autolisin yang dapat menguraikan dinding sel bakteri sehingga dinding sel bakteri tidak terbentuk dan lisis. Antibiotik ini dibagi menjadi 4 golongan diantaranya yaitu:

1) Penisilin

Antibiotik ini merupakan antibiotik alami atau sintetis yang bersifat bakterisidal. Penisilin bermacam-macam jenisnya diantaranya yaitu:

- a. Penisilin alami merupakan antibiotik berspektrum sempit yaitu aktivitasnya pada bakteri gram positif yang dapat rusak oleh enzim penisilinase. Contohnya: penisilin G (benzilpenisilin) dan penisilin V (fenoksimetilpenisilin).
- b. Aminopenisilin merupakan antibiotik berspektrum luas yaitu aktivitasnya pada bakteri gram positif atau gram negatif yang dapat rusak oleh enzim penisilinase. Contohnya: ampicillin, amoksisilin, dan bakamasilin.
- c. Penisilin yang resisten terhadap enzim penisilinase. Contohnya: kloksasilin, metisilin, flukosasilin, dan coamoksiklav.
- d. Penisilin yang mempunyai aktivitas antipseudomonas. Contohnya: tikarsilin dan piperasilin.

2) Sefalosporin

Antibiotik ini merupakan antibiotik yang bersifat bakterisidal dan sekarang mempunyai 5 generasi, diantaranya yaitu:

- a. Generasi pertama yaitu antibiotik yang mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif. Contohnya: sefazolin, sefadroksil, dan sefaleksil.
- b. Generasi kedua yaitu antibiotik yang mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram negatif. Contohnya: sefuroksim, sefprozil, sefaklor, sefoksitin, dan sefotetan.
- c. Generasi ketiga yaitu antibiotik yang aktivitasnya lebih mengarah pada bakteri gram negatif. Contohnya: sefiksim, sefotaksim, seftriakson, seftibuten, sefpodoksim, sefdinir, sefditoren, sefoperazon, dan seftazidim.
- d. Generasi keempat yaitu antibiotik yang aktivitasnya baik terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Contohnya: sefepim.
- e. Generasi kelima merupakan satu-satunya antibiotik generasi terbaru dari sefalosporin yang aktivitasnya meningkat lebih baik dari generasi sebelumnya terhadap banyak jenis bakteri gram negatif dan gram positif yaitu seftarolin fosamil.

3) Monobaktam

Antibiotik ini memiliki kemampuan bakterisidal dengan aktivitas spektrum sempit dan poten terhadap bakteri gram negatif yaitu aztreonam.

4) Karbapenem

Antibiotik ini mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum yang luas terhadap bakteri gram positif atau gram negatif dan bersifat bakterisidal. Contohnya: imipenem, meropenem, panipenem, biapenem, dan ertapenem.

2.2.2.2 Antibiotik Non-Betalaktam

Antibiotik ini merupakan antibiotik yang tidak memiliki cincin laktam dan masing-masing memiliki mekanisme aksi di lokasi yang berbeda-beda terhadap bakteri diantaranya yaitu:

1. Antibiotik penghambat sintesis protein dengan mengikat ribosom di bagian sub unit 50S pada bakteri yaitu:
 - a. Makrolida mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas tetapi aktivitasnya cenderung pada bakteri gram positif dan dapat

- bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contoh: eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin, dan spiramisin.
- b. Linkosamid mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: klindamisin dan linkomisin.
 - c. Amfenikol mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau negatif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: kloramfenikol dan tiamfenikol.
2. Antibiotik penghambat sintesis dengan mengikat ribosom di bagian sub unit 30S pada bakteri yaitu:
- a. Tetrasiklin mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau negatif dan dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisidal. Contohnya: tetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisisiklin, demeklosiklin hidroklorida, dan minosiklin.
 - b. Aminoglikosida mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum sempit terhadap bakteri gram negatif dan dapat bersifat bakteriostatik dan bakterisidal. Contohnya: gentamisin, kanamisin, neomisin sulfat, amikasin, netilmisin, tobramisin, dan streptomisin.
 - c. Asam fusidik mempunyai aktivitas bakteriostatik dengan spektrum sempit terhadap bakteri gram negatif.
3. Antibiotik penghambat sintesis asam nukleat pada bakteri yaitu:
- a. Kuinolon mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum luas terhadap bakteri gram positif atau gram negatif. Contohnya:
 - 1) Generasi pertama yaitu asam nalidiksik, asam oksolinik, dan sinoksasin.
 - 2) Generasi kedua yaitu siprofloksasin, perfloksasin, norfloksasin, ofloksasin, dan lomefloksasin.

- 3) Generasi ketiga yaitu levofloksasin, sparfloksasin, temafloksasin, dan grepafloksasin.
- 4) Generasi keempat yaitu trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin, dan gemifloksasin. Novobiocin mempunyai aktivitas terhadap bakteri gram positif.
4. Antibiotik penghambat sintesis metabolit esensial (asam folat) pada bakteri yaitu sulfonamid merupakan antibiotik yang mempunyai kemampuan dengan aktivitas spektrum yang luas terhadap bakteri gram positif atau gram negatif dan bersifat bakterisidal. Contohnya: sulfametizol, trimetropim atau sulfametoksazol, kotrimoksazol, sulfadiazin, sulfadimidin, dan sulfalazin.

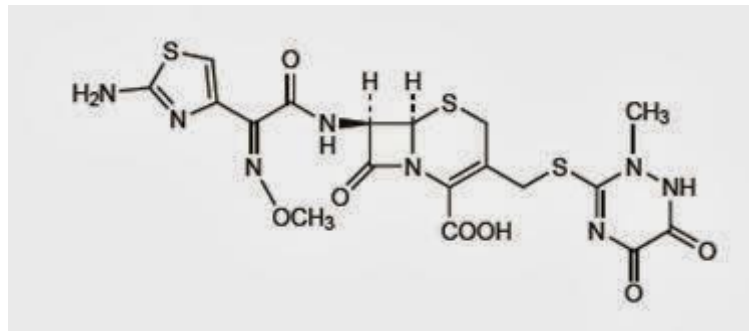
2.3 Seftriakson

Sefalosporin termasuk dalam golongan antibiotik yang struktur dan fungsinya mirip dengan penisilin. Kebanyakan sefalosporin diproduksi secara semisintetik dengan mengikatkan cincin beta-laktam dengan asam 7-amino-sefalosponamat. Berdasarkan spektrum aksi dan resistensinya terhadap beta-laktamase, sefalosporin diklasifikasikan menjadi generasi I, II, III, dan IV. Sefalosporin tidak efektif melawan *Metisilin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Monocytogenes*, *Clostridium difficile*, dan *Enterococcus* (Radji, 2014).

Antibiotik yang tergolong dalam sefalosporin generasi ketiga adalah seftriakson, sefotaksim, sefiksim, seftadizim, sefooperazon, dan seftrizoksim. Sefalosporin generasi ketiga mempunyai peranan penting untuk terapi penyakit infeksi. Sefalosporin generasi ketiga efektif untuk membunuh bakteri gram negatif, termasuk mikroorganisme enterik dan *Serratia marcescens* (Radji, 2014).

Seftriakson merupakan antibiotika golongan sefalosporin generasi III dengan aktifitas gram negatif spektrum luas, memiliki khasiat yang lebih rendah terhadap organisme gram positif tetapi keberhasilan yang lebih tinggi terhadap organisme yang resisten, sangat stabil terhadap beta-laktamase (penisilinase dan sefalosporinase) dari bakteri gram negatif dan gram positif. Hasil bakterisida

kegiatan dari menghambat sintesa dinding sel dengan mengikat satu atau lebih *penicilin-binding* protein, memberikan efek antimikroba dengan mengganggu sintesis peptidoglikan (komponen struktural utama dari dinding sel bakteri) bakteri akhirnya melisis karena sel dinding autolitik enzim berlanjut sementara perakitan dinding sel ditangkap (Katzung, 2012).



Gambar 2.2.3 Struktur Kimia Seftriakson

Mekanisme kerja seftriakson sebagai antimikroba adalah menghambat sintesa dinding sel mikroba, yang dihambat ialah enzim transpeptidase tahap ketiga dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Seftriakson dieksresikan terutama melalui ginjal 33-67% dan sisanya dimetabolisme di hati dan dikeluarkan bersama feses (Raveinal., Suardi, M., Sari, L. O., 2013).

Seftriakson diberikan secara intravena karena kadar di dalam serum tinggi sehingga darah menjadi steril secara cepat. Seftriakson lebih efektif dalam membunuh bakteri dibanding dengan kloramfenikol (Nuraini, Fuzna Avisha, Garna Herry, 2015). Dosis seftriakson yang digunakan untuk mengobati demam tifoid untuk dewasa adalah sebesar 2-4 gram/hari selama 3-5 hari, neonatus sebesar 20-50mg/kg/hari, anak umur >1 bulan 50 mg/kg/hari, dapat ditingkatkan sampai 80mg/kg/hari, dan anak-anak sebesar 75-80mg/kgBB/hari satu kali sehari untuk pemberian secara i.v selama 5-14 hari (Lacy, C. F., Armstrong, L. L., & Goldman, 2009).

Sefalosporin dikontraindikasikan terhadap mereka yang alergi terhadap golongan sefalosporin. Penggunaan sefalosporin seperti

seftriakson tidak boleh diberikan pada neonatus di bawah 28 hari atau di atas 28 hari dengan keadaan *hyperbilirubinemia* (Betty., Gahart., Adrienne, R., Nazanero, 2016)

Efek samping yang dapat terjadi pada antibiotik seftriakson yaitu mual, rasa tidak enak pada saluran cerna, sakit kepala, dan reaksi alergi berupa ruam. Reaksi alergi merupakan efek samping yang sering terjadi, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada pasien dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada pasien alergi penisilin ringan atau sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada pasien dengan penisilin berat, tidak dianjurkan penggunaan sefalosporin atau jika sangat diperlukan harus sungguh-sungguh (Sidabutar, S., & Hindra, 2010).

Harga antibiotik seftriakson dengan nama dagang Bioxon produksi Otto Rp.198.000.00/vial, produksi Hexpharm Java Rp.10.000.00/vial, produksi Holi Pharma Rp.11.602.00/vial, dan nama dagang Ceftrimet produksi Metiska Farma Rp.180.000.00/vial (Indonesia, 2016).

2.3.1 Farmakokinetik

Seftriakson mengikuti farmakokinetika non linier (bergantung dosis), terikat protein plasma 85 hingga 95%. Absorpsi seftriakson di saluran cerna buruk, karena itu diberikan secara parenteral. Seftriakson diserap sepenuhnya setelah pemberian IM pada orang dewasa yang sehat, konsentrasi serum puncak mencapai 1,5-4 jam setelah dosis tersebut, studi beberapa dosis pada orang dewasa yang sehat menunjukkan konsentrasi serum steady state pada hari 4 dari terapi adalah 15-36% lebih tinggi dari konsentrasi serum dicapai dengan dosis tunggal.

Seftriakson secara luas didistribusikan dalam jaringan tubuh dan cairan termasuk kantong empedu, paru-paru, tulang, jantung, empedu, jaringan prostat

adenoma, jaringan rahim, apendiks atrium, dahak, air mata cairan telinga tengah, pleura, peritoneal sinovial, asites, dan cairan melepuh. Umumnya berdifusi ke CSF berikut penggunaan IM atau IV, konsentrasi CSF lebih tinggi pada pasien dengan inflamasi meninges. Melewati plasenta dan didistribusikan ke cairan ketuban, didistribusikan ke ASI (Adelberg's, 2013).

Umumnya mencapai konsentrasi terapeutik dalam cairan serebro spinal. Melintasi plasenta dan konsentrasi rendah telah terdeteksi dalam ASI konsentrasi tinggi dicapai dalam empedu. Seftriakson dieliminasi melalui ginjal dan mekanisme nonrenal (diluar ginjal). Sebanyak 33-67% dieliminasi dalam urin oleh filtrasi glomerulus sebagai obat tidak berubah, sisanya dieliminasi dalam feses melalui empedu sebagai obat tidak berubah dan metabolit mikrobiologis tidak aktif. Rata-rata waktu paruh eliminasi plasma adalah 8 jam. Waktu paruh pada bayi dan anak-anak adalah 6,5 dan 12,5 jam pada pasien dengan umur lebih dari 70 tahun (Jawetz, 2013).

2.3.2 Farmakodinamik

Seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas yang bersifat bakterisidal (membunuh bakteri). Efek bakterisidal seftriakson dihasilkan akibat penghambatan sintesis dinding bakteri. Seftriakson mempunyai stabilitas yang tinggi terhadap beta-laktamase, baik terhadap penisilin maupun sefalosporinase yang dihasilkan oleh bakteri gram-negatif dan gram-positif (Adelberg's, 2013).

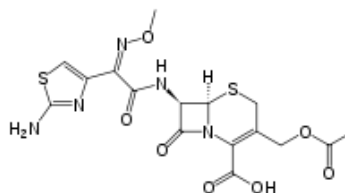
2.3.3 Farmakologi

Seftriakson diindikasikan pada pasien dengan infeksi serius disebabkan oleh bakteri yang sensitif termasuk septikemia, pneumonia, dan meningitis, profilaksis pada pembedahan profilaksis meningitis meningokokal, gonore. Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitif terhadap sefalosporin, porfiri, neonatus dengan ikterus, hipoalbuminemia, asidosis atau gangguan pengikatan bilirubin. Dosis untuk bayi dan anak di injeksi IM dalam, IV lambat (3–4 menit) atau infus IV 20–50 mg/kgBB/hari sampai 80 mg/kgBB/hari, pada infeksi serius, infus IV dalam 60 menit (Adelberg's, 2013).

Reaksi alergi merupakan efek samping yang sering terjadi ketika mengkonsumsi seftriakson, gejalanya mirip dengan reaksi alergi yang ditimbulkan oleh penisilin. Reaksi mendadak yaitu anafilaksis dengan spasme bronkus dan urtikaria dapat terjadi. Reaksi silang umumnya terjadi pada pasien dengan alergi penisilin berat, sedangkan pada alergi penisilin ringan dan sedang kemungkinannya kecil. Dengan demikian pada pasien dengan alergi penisilin berat tidak dianjurkan penggunaan sefalosporin atau kalau sangat diperlukan harus diawasi dengan sungguh-sungguh. Depresi sumsum tulang terutama granulositopenia dapat timbul meskipun jarang (Adelberg's, 2013).

2.4 Sefotaksim

Sefotaksim adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Sefotaksim sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamease, maka sefotaksim digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap Penisilin. Sefotaksim memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas terhadap organisme gram positif dan gram negatif. Aktivitas sefotaksim lebih besar terhadap bakteri gram negatif sedangkan aktivitas terhadap bakteri gram positif lebih kecil, tetapi beberapa *streptococci* sangat sensitif terhadap sefotaksim (Tjay, H. T., Rahardja, 2007). Waktu paruh di dalam plasma sekitar 1 jam dan diberikan setiap 6 sampai 12 jam. Dosis obat yang digunakan untuk demam tifoid anak adalah 40-80 mg/kg dalam 2-3 dosis (maksimum 1-2 g/hari) (Radji, 2014).



Gambar. 2.4 Struktur Kimia Sefotaksim

Sefotaksim dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sefotaksim atau golongan sefalosporin lainnya. Penggunaan sefotaksim harus digunakan secara hati-hati dan risiko yang ditimbulkan harus lebih sedikit bila dibandingkan dengan potensi kerugian akibat penggunaannya pada pasien dengan alergi penisilin (Betty, 2016).

Efek samping yang paling sering muncul pada pasien yang menggunakan antibiotik sefotaksim adalah mual dan muntah. Penggunaan sefotaksim yang berlebihan juga dapat meningkatkan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin. Penggunaan sefotaksim dapat berinteraksi apabila digunakan bersamaan dengan obat lain seperti obat-obat konjugat estrogen, etinilestradiol, dan probenesid. Ekskresi obat ini adalah melalui urin (Susono Fitriani R, Sudarso, 2014). Harga antibiotik sefotaksim produksi Hexpharm Java Rp.7.890.00, Cefarin produksi Gracia Pharmindo Rp.125.000.00/vial, dan Biocef produksi Otto Rp.137.500.00/vial (Indonesia, 2016).

2.4.1 Farmakokinetik

Sefotaksim biasanya diberikan secara intravena atau intramuskular dan diabsorpsi dengan cepat. Absorpsi melalui pemberian oral kurang baik sehingga sediaan oral tidak tersedia. Setelah pemberian 1 gram, konsentrasi rata-rata plasma adalah sekitar 20 mg/L untuk pemberian intramuskular, 102 mg/L untuk pemberian intravena setelah 2 –5menit, dan 27,9 mg/L setelah pemberian melalui infus selama 30 menit (Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, 2012).

Sefotaksim didistribusikan dengan baik di seluruh tubuh, termasuk di cairan serebrospinal sehingga dapat digunakan untuk meningitis. Dalam keadaan normal, konsentrasi sefotaksim di cairan serebrospinal lebih rendah dibandingkan di plasma, namun saat terjadi inflamasi sefotaksim akan menunjukkan difusi yang signifikan ke dalam cairan serebrospinal. Semua obat golongan sefalosporin, termasuk sefotaksim dapat menembus plasenta. Sekitar 32 –44% cefotaxime yang masuk akan berikatan dengan protein plasma (Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, 2012).

Sefotaksim akan dimetabolisme secara cepat di hepar melalui proses deasetilasi. Kadar metabolit ini sudah dapat terdeteksi di plasma 5 menit setelah pemberian obat. Metabolit ini dapat terdeteksi di darah dan urin. Sekitar 10 menit setelah pemberian sefotaksim 15 mg/kg dosis tunggal IV, diasetil sefotaksim ditemukan dengan jumlah 5 µg/mL. Metabolit ini memiliki spektrum antimikroba yang serupa dengan sefotaksim, namun keaktifannya lebih rendah. Diasetil sefotaksim akan dimetabolisme kembali menjadi bentuk yang inaktif terhadap mikroba (Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, 2012).

Sefalosporin dieliminasi melalui sekresi tubular dan atau filtrasi glomerulus sehingga memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal. Setelah pemberian 1 g sefotaksim, rata-rata klirens plasma adalah 318 mL/menit/1,73 m². Rata-rata waktu paruh eliminasi untuk sefotaksim adalah 1,45 jam untuk pemberian secara intramuskular, 1,06 jam untuk pemberian intravena bolus, dan 1,13 jam untuk pemberian infus selama 30 menit. Selain melalui urin, sefotaksim juga diekskresikan melalui feses. Dari total obat yang diekskresikan melalui urin, sekitar 20 –36% dikeluarkan dalam bentuk yang tidak diubah, 15 –25% dalam bentuk metabolit deasetilasi, dan 20 –25% dalam bentuk inaktif lakton terbuka (Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, 2012).

2.4.2 Farmakodinamik

Farmakodinamik sefotaksim serupa dengan antibiotik beta laktam lainnya yaitu dengan menghambat pembentukan dinding sel bakteri. Efek ini terjadi melalui ikatan antara sefotaksim dengan penicillin binding protein (PBP). Spektrum antimikroba sefotaksim ditentukan berdasarkan afinitas sefotaksim dengan PBP pada bakteri tersebut. Mekanisme kerjanya juga dipengaruhi oleh ada atau tidaknya membranluar dan aktivitas pompa efluks (Gilman, 2011).

Sefotaksim akan berikatan dengan PBP 1a, 1b, dan 3. Ikatan antara sefotaksim dengan PBP 1a dan 1b akan membuat bakteri lisis secara cepat dan mati, sementara ikatan dengan PBP 3 akan membuat bakteri mengalami filamentasi sebelum akhirnya mati. Beberapa contoh bakteri yang sensitif terhadap sefotaksim adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria*

gonorrhoeae, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, dan *Klebsiella pneumonia* (Gilman, 2011).

2.4.3 Farmakologi

Farmakologi sefotaksim sama dengan golongan sefalosporin lain, yaitu dengan menghambat sintesis dinding bakteri. Sefotaksim sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamease, maka sefotaksim digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap penisilin. Indikasi sefotaksim di antaranya untuk penatalaksanaan infeksi saluran pernapasan bawah, infeksi genitourinari, infeksi ginekologi, bakteremia atau sepsis, gonorrhea, infeksi kulit, infeksi intra abdomen, infeksi pada tulang atau sendi, dan infeksi pada sistem saraf pusat. Selain itu, sefotaksim juga dapat digunakan sebagai antibiotik profilaksis sebelum tindakan pembedahan, seperti histerektomi abdomen atau vagina, pembedahan pada saluran pencernaan dan genitourinari. Untuk mencapai hasil yang efektif, antibiotik diberikan dalam 30 –90 menit sebelum tindakan (Gilman, 2011).

Antibiotik ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sefotaksim, sefalosporin, atau komponennya. Pemberian sefotaksimmelalui injeksi dapat menimbulkan reaksi inflamasi, nyeri, indurasi, maupun kram pada bagian yang disuntikkan. Selain reaksi lokal, efek samping lain yang sering ditemukan adalah reaksi hipersensitivitas dengan gejala ruam, gatal, demam, dan eosinofilia. Urtikaria dan anafilaksis juga dapat muncul pasca pemberian sefotaksim, namun persentasenya lebih jarang. Sefotaksim hanya tersedia dalam bentuk serbuk untuk injeksi yang perlu dilarutkan terlebih dahulu untuk diberikan secara intravena atau intramuskular. Sediaan serbuk tersedia dalam dosis 500 mg, 1 gram, dan 2 gram (Gilman, 2011).

2.5 Farmakoekonomi

2.5.1 Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi merupakan cabang ilmu yang digunakan untuk mengevaluasi kesejahteraan individu, kelompok, dan sosial karena penggunaan suatu produk, pelayanan, atau program kesehatan (Berger et al., 2003). Farmakoekonomi digunakan untuk mengidentifikasi, mengukur, membandingkan biaya, dan konsekuensi akibat terapi obat dalam sistem pelayanan kesehatan di masyarakat (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009). Farmakoekonomi juga sering dihubungkan sebagai “*health economics*” atau “*health outcomes research*”, khususnya ketika digunakan untuk membandingkan terapi non farmakologi atau strategi pencegahan seperti intervensi operasi, alat medis, atau teknik screening (Arnold, 2010).

Secara garis besar, tujuan farmakoekonomi adalah untuk memberikan pelayanan kesehatan terbaik dari setiap unit nominal mata uang yang dikeluarkan, menurunkan frekuensi persepan yang tidak rasional, serta mengurangi beban ekonomi pasien dengan menggunakan manajemen terapi yang efektif (John, 2012). Studi farmakoekonomi sangat penting untuk menganalisis nilai potensial untuk pasien baik secara individu maupun publik. Dari segi pemerintah dan *third-party players*, farmakoekonomi dapat membantu untuk membandingkan intervensi atau *outcome* yang dihasilkan (Arnold, 2010).

2.5.2 Biaya dan Outcome Farmakoekonomi

Studi farmakoekonomi terpusat pada biaya (input) dan konsekuensi penggunaannya (output). Biaya didefinisikan sebagai sumber daya yang digunakan selama program atau terapi obat. Konsekuensi didefinisikan sebagai efek atau *outcome* dari program yang dilakukan. Biaya diklasifikasikan menjadi biaya langsung medis, biaya langsung nonmedis, biaya tidak langsung nonmedis, dan biaya tak teraba (*intangible*). Biaya langsung medis merupakan biaya produk dan pelayanan medis untuk mencegah, mendeteksi, dan atau mengobati penyakit seperti biaya obat, alat medis, tes laboratorium, dan kunjungan dokter.

Biaya langsung nonmedis merupakan biaya pelayanan nonmedis akibat penyakit yang dialami seperti makanan khusus yang harus dikonsumsi selama pengobatan dan biaya transportasi menuju fasilitas kesehatan. Biaya tidak langsung nonmedis merupakan biaya akibat berkurangnya produktivitas seperti berkurangnya pendapatan dari mata pencaharian akibat morbiditas. Biaya *intangible* adalah efek nonfinansial dari suatu penyakit atau perawatan kesehatan seperti rasa tidak nyaman akibat penyakit yang diderita (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Outcome yang dihasilkan bisa ditinjau dari aspek klinis, ekonomis, dan humanistik akibat intervensi kesehatan yang telah dilakukan baik karena pencegahan, diagnosis, terapi, atau manajemen penyakit (Arnold, 2010). *Outcome* ekonomis didefinisikan sebagai biaya langsung, tidak langsung, dan *intangible* yang dibandingkan dengan konsekuensi karena alternatif terapi medis yang dilakukan. *Outcome* klinik merupakan kejadian medis yang terjadi sebagai hasil kondisi dan atau terapi seperti keamanan dan efikasi terapi. *Outcome* humanistik merupakan konsekuensi penyakit dan atau terapi terhadap status fungsional atau kualitas hidup pasien (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

2.5.3 Perspektif Farmakoekonomi

Salah satu hal yang vital dalam studi farmakoekonomi adalah perspektif atau sudut pandang. Saat pertimbangan perspektif farmakoekonomi yang harus digunakan, harus diingat siapa yang mengeluarkan biaya dan siapa yang menerima manfaatnya (Arnold, 2010). Beberapa perspektif dalam farmakoekonomi adalah perspektif pasien, penyedia layanan kesehatan, pembayar, dan masyarakat. Perspektif pasien adalah yang terpenting karena pasien merupakan pengguna layanan kesehatan.

Perspektif ini akan mempertimbangkan segala biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk membayar produk atau pelayanan kesehatan, termasuk biaya yang tidak langsung dan biaya tak teraba. Pada perspektif penyedia layanan kesehatan dapat dilakukan identifikasi, pengukuran, dan biaya langsung medis dengan nilai yang sebenarnya, akan tetapi tidak terlalu memperhatikan biaya tidak langsung.

Perspektif pembayar (pihak asuransi atau penyelenggara JKN) lebih mempertimbangkan biaya produk dan pelayanan kesehatan yang akan ditanggung oleh pihak pembayar, sedangkan pada perspektif masyarakat akan melihat semua biaya yang terlibat baik biaya langsung, tidak langsung maupun biaya akibat morbiditas dan mortalitas pasien (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

2.5.4 Metode Analisis Farmakoekonomi

Analisis farmakoekonomi digunakan untuk mengidentifikasi, menilai, mengukur, dan membandingkan biaya dan konsekuensi dari alternatif yang tersedia pada tabel 2.5.4 Beberapa jenis metode analisis farmakoekonomi yang dapat digunakan adalah *evaluasi cost-illness* (COI), *cost-minimization analysis* (CMA), *cost-effectiveness analysis* (CEA), *cost-benefit analysis* (CBA), dan *cost-utility analysis* (CUA). Pemilihan jenis analisis yang digunakan tergantung pada permasalahan yang akan dikaji (Belien, 2000).

Empat metode analisis tersebut bukan hanya mempertimbangkan efektivitas, keamanan, dan kualitas obat yang dibandingkan, tetapi juga aspek ekonominya karena aspek ekonomi atau unit moneter menjadi prinsip dasar kajian farmakoekonomi, hasil kajian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan masukan untuk menetapkan penggunaan yang paling efisien dari sumber daya kesehatan yang terbatas jumlahnya (Binfar, 2013).

Tabel 2.5.4 Metode Analisis dalam Kajian Farmakoekonomi

Metode farmakoekonomi	Kriteria	Kekurangan	Kelebihan
<i>Cost Effectiveness Analysis</i> (CEA)	Biaya dinyatakan dalam nilai moneter (rupiah). Efek dari salah satu pengobatan atau program kesehatan lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan atau program kesehatan lainnya. Efek pengobatan dinyatakan dalam unit ilmiah atau indikator kesehatan lainnya	a. Pengobatan atau program kesehatan yang dibandingkan harus memiliki hasil yang sama atau berkaitan b. Pengobatan atau program kesehatan yang dibandingkan dapat diukur dengan unit kesehatan yang sama	Efek pengobatan tidak dinyatakan dalam nilai moneter
<i>Cost Minimization Analysis</i> (CMA)	Biaya dinyatakan dalam nilai moneter (rupiah), efek dari pengobatan atau program kesehatan yang dibandingkan sama atau dianggap sama	a. Jika <i>outcome</i> yang diasumsikan sama ternyata memiliki <i>outcome</i> yang berbeda dapat menyebabkan hasil analisis yg tidak akurat dan tidak bernilai b. Kenaikan harga obat, penurunan daya beli pasien dan diskon tidak diperhitungkan	Metode farmakoekonomi paling sederhana

<i>Cost Utility Analysis (CUA)</i>	Biaya dinyatakan dalam nilai moneter (rupiah). Efek dari salah satu pengobatan atau program kesehatan lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan atau program kesehatan lainnya. Efek pengobatan dinyatakan dalam <i>Quality Adjusted Life Years (QALY)</i>	Tidak adanya standarisasi, memicu inkonsistensian pada penyajian data	Satu-satunya metode farmakoekonomi yang memperhatikan kualitas hidup dalam metode analisisnya
<i>Cost Benefit Analysis</i>	Biaya dinyatakan dalam nilai moneter (rupiah). Efek dari salah satu pengobatan atau program kesehatan lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan atau program kesehatan lainnya. Efek pengobatan dinyatakan dalam rupiah	a. Sulitnya mengkonversi manfaat dari suatu pengobatan dalam nilai moneter b. Sulitnya kuantifikasi nilai kesehatan dan hidup manusia maka metode ini memicu kontroversi sehingga metode ini jarang dilakukan	Dapat digunakan untuk membandingkan pengobatan yang tidak saling berhubungan dan <i>outcome</i> berbeda

Sumber: (Ahmad, A., Patel, I., Parimilakrishnan, S., & Mohanta, 2013).

Evaluasi COI digunakan untuk mengidentifikasi dan memperkirakan keseluruhan biaya untuk penyakit tertentu pada populasi yang telah ditentukan. Evaluasi ini tidak digunakan untuk membandingkan alternatif tetapi yang tersedia, tetapi untuk memperkirakan beban ekonomi akibat suatu penyakit. Sehingga dapat dilakukan pengukuran terhadap nilai pencegahan dan terapi terhadap penyakit tersebut (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Cost-Minimization Analysis (CMA) merupakan analisis yang dilakukan dengan membandingkan biaya yang dibutuhkan oleh dua atau lebih program kesehatan atau pengobatan yang bertujuan untuk mengetahui dan mengidentifikasi pengobatan dengan biaya paling rendah dengan *outcome* yang sama. CMA berfokus pada penentuan pengobatan yang memiliki biaya perhari yang paling

rendah dengan *outcome* yang sama, serupa, setara, atau dianggap setara. *Outcome* yang biasanya dicapai pada CMA berupa waktu yang dibutuhkan untuk menghilangkan gejala seperti tercapailah penurunan tekanan darah yang stabil atau lama perawatan (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Cost-benefit analysis (CBA) adalah metode untuk mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan manfaat dan biaya dari suatu program atau terapi. Biaya dan manfaat diukur lalu dikonversi ke dalam unit mata uang yang sama. Analisis ini juga dapat digunakan untuk membandingkan program dengan tujuan yang berbeda karena manfaat diukur dalam bentuk mata uang (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Cost-effectiveness analysis (CEA) adalah metode yang digunakan untuk membandingkan alternatif program atau terapi dengan profil keamanan dan efikasi yang berbeda. *Outcome* biasanya dihitung dalam *physical* unit. CEA berguna untuk mempertimbangkan biaya dengan *outcome* yang didapatkan pasien dan menentukan alternatif terapi yang dapat memberikan hasil terbaik per unit mata uang yang dikeluarkan (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Cost-utility analysis (CUA) adalah metode yang digunakan untuk membandingkan alternatif terapi yang menggabungkan pasien dan HRQOL (*Health Related Quality of Life*). QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) merupakan parameter umum yang digunakan untuk mengukur status kesehatan pada metode CUA, menggabungkan data morbiditas dan mortalitas. CUA adalah metode yang paling sesuai untuk membandingkan alternatif program atau terapi yang dapat menambah usia harapan hidup dengan efek samping yang serius (misalnya kemoterapi untuk pasien kanker), yang dapat menurunkan morbiditas (misalnya terapi untuk arthritis), atau ketika HRQOL merupakan *outcome* kesehatan yang paling penting (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

2.5.5 *Cost-Effectiveness*

Cost-effectiveness Analysis digunakan untuk membandingkan dua atau lebih alternatif pilihan dengan menguji rasio perbedaan biaya dan perbedaan efektivitas kesehatan dari pilihan alternatif tersebut (Arnold, 2010). Beberapa unsur dalam CEA yang perlu dipahami antara lain adalah intervensi kesehatan, pilihan alternatif, status kesehatan, dan QALY (*Quality-Adjusted Life Years*). Intervensi kesehatan dapat berupa terapi, tes *screening*, atau teknik pencegahan primer (misalnya vaksinasi) yang dapat mengurangi angka insiden suatu penyakit atau komplikasinya, meningkatkan kualitas hidup pasien, atau meningkatkan harapan hidup.

Pilihan alternatif merupakan intervensi yang akan dibandingkan dengan intervensi utama. Status kesehatan digunakan untuk membandingkan efektivitas karena pemberian intervensi. Dalam hal ini, CEA digunakan untuk memperkirakan status kesehatan baik secara kualitas maupun kuantitas hidup dan seberapa banyak biaya yang harus dikeluarkan untuk mencapai peningkatan tersebut. QALY merupakan tahun dengan status kesehatan pasien yang sempurna (Muenning, 2008).

Cost-effectiveness analysis muncul sebagai bentuk analisis ekonomi komprehensif. Untuk melakukan CEA perlu adanya data mengenai biaya pengobatan dan parameter efektivitas dari pengobatan atau *outcome* pengobatan. Biaya pengobatan yang dimaksud dapat meliputi biaya rekam medis, biaya konsultasi dokter, biaya alat kesehatan, biaya laboratorium, biaya ruangan, dan biaya pelayanan kamar (untuk pasien rawat inap) (Musdalipah, 2018).

Hasil yang didapatkan dari CEA dinyatakan sebagai rasio berupa *Average Cost-Effectiveness Ratio* (ACER) atau *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER). ACER menggambarkan total biaya alternatif program atau terapi dibagi *outcome* klinis untuk memberi gambaran resiko biaya dalam unit mata uang per *outcome* klinis spesifik yang didapatkan. Alternatif terapi yang dikatakan paling *cost-effective* adalah alternatif terapi dengan nilai ACER paling rendah. Dengan menggunakan rasio tersebut, penelitian dapat memilih alternatif yang memiliki biaya paling rendah per *outcome* yang didapat. CEA bukan mengenai pengurangan biaya melainkan mengenai optimasi biaya yang dikeluarkan (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).

Dalam upaya pemilihan alternatif terapi berdasarkan biaya yang dikeluarkan dan efektivitas hasil terapi yang dihasilkan, maka dapat digunakan tabel perbandingan efektivitas berikut ini:

Tabel 2.5.5 Perbandingan Efektivitas Biaya.

Efektivitas	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektivitas lebih rendah	A (Perlu perhitungan ICER)	B (Didominasi)	C (Didominasi)
Efektivitas sama	D (Dominan)	E (Posisi seimbang)	F (Didominasi)
Efektivitas lebih tinggi	G (Dominan)	H (Dominan)	I (Perlu perhitungan ICER)

Sumber: (Binfar, 2013)

Dengan menggunakan tabel efektivitas biaya diatas, suatu intervensi kesehatan secara relative terhadap intervensi kesehatan yang lain dapat dikelompokkan ke dalam satu jenis empat posisi, yaitu:

a. Kolom D, G, dan H

Tiga kolom tersebut disebut kolom dominan. Jika suatu intervensi kesehatan menawarkan efektivitas lebih tinggi dengan biaya sama (Kolom H) atau efektivitas yang sama dengan biaya lebih rendah (Kolom D), dan efektivitas lebih tinggi

dengan biaya lebih rendah (Kolom G), pasti terpilih sehingga tidak perlu dilakukan CEA.

b. Kolom B, C, dan F

Tiga kolom ini disebut kolom didominasi. Sebaliknya, jika sebuah intervensi kesehatan menawarkan efektivitas lebih rendah dengan biaya sama (Kolom B) atau efektivitasnya sama dengan biaya lebih tinggi (Kolom F), apabila efektivitasnya lebih rendah dengan biaya lebih tinggi (Kolom C), tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternatif, sehingga tidak perlu pula diikut sertakan dalam perhitungan CEA atau ACER.

c. Kolom E

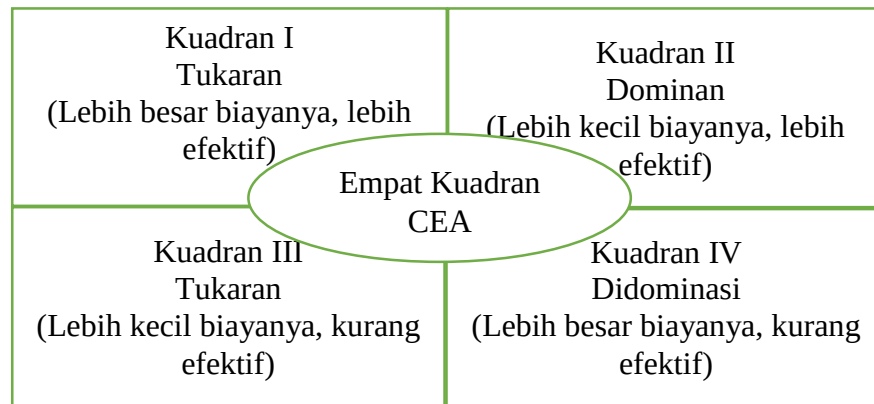
Disebut juga sebagai posisi seimbang. Sebuah intervensi kesehatan yang menawarkan efektivitas dan biaya yang sama (Kolom E) masih mungkin untuk dipilih jika lebih mudah diperoleh dan atau cara pemakaiannya lebih memungkinkan untuk ditaati oleh pasien, misalnya tablet lepas lambat yang hanya perlu diminum 1x sehari versus tablet yang harus diminum 3x sehari. Sehingga dalam kategori ini, ada faktor lain yang perlu dipertimbangkan di samping biaya dan hasil pengobatan, misalnya kebijakan, ketersediaan, aksesibilitas, dan lain-lain.

d. Kolom A, dan I

Posisi yang memerlukan pertimbangan efektivitas biaya. Jika suatu intervensi kesehatan yang menawarkan efektivitas yang lebih rendah dengan biaya yang lebih rendah pula (Kolom A) atau sebaliknya, menawarkan efektivitasnya lebih tinggi dengan biaya yang lebih tinggi, untuk melakukan pemilihan perlu mempertimbangkan ICER.

ICER digunakan untuk mendeterminasi biaya tambahan dan tambahan efektivitas dari suatu alternatif terapi dibandingkan dengan terapi yang paling baik. Rasio ini dapat memberikan gambaran biaya tambahan yang diperlukan untuk mendapatkan efek tambahan dengan mengganti intervensi A menjadi intervensi B. Nilai ICER diperoleh dari hasil membagi selisih biaya antar intervensi dengan

selisih persentase efektivitas antar intervensi (Dipiro, J. T. Wells, B. G, Schwinghamer, T. L., Dipiro, 2009).



Gambar 2.5.5 Kuadran Efektivitas Biaya

Menurut gambar 2.5.5 jika suatu intervensi kesehatan memiliki efektivitas lebih tinggi tetapi juga membutuhkan biaya lebih tinggi dibandingkan intervensi standar, intervensi alternatif ini masuk ke kuadran I (Tukaran, *Trade-off*). Pemilihan intervensi kuadran I memerlukan pertimbangan sumber daya (terutama dana) yang dimiliki, dan semestinya dipilih jika sumber daya yang tersedia mencukupi. Suatu intervensi kesehatan yang menjanjikan efektivitas lebih rendah dengan biaya yang lebih rendah dibanding intervensi standar juga masuk kategori tukaran, tetapi di kuadran III. Pemilihan intervensi alternatif yang berada di kuadran III memerlukan pertimbangan sumber daya yaitu, jika dana yang tersedia lebih terbatas. Jika suatu intervensi kesehatan memiliki efektivitas lebih tinggi dengan biaya yang lebih rendah dibanding intervensi standar, intervensi alternatif ini masuk ke kuadran II (Dominan) dan menjadi pilihan utama. Sebaliknya, suatu intervensi kesehatan yang menawarkan efektivitas lebih rendah dengan biaya yang lebih tinggi dibanding intervensi standar, dengan sendirinya tak layak untuk dipilih (Binfar, 2013).