

ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA PENGOBATAN DEMAM TIFOID ANAK MENGGUNAKAN KLORAMFENIKOL DAN SEFTRIAKSON DI RUMAH SAKIT FATMAWATI JAKARTA TAHUN 2001 – 2002

Lili Musnelina¹, A Fuad Afdhal¹, Ascobat Gani², Pratiwi Andayani³

1. Jurusan Farmasi, FMIPA, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta 12640, Indonesia

2. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok 16424, Indonesia

3. Rumah Sakit Fatmawati, Jakarta 12430, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan menggunakan data sekunder mengenai pengobatan demam tifoid anak. Sebanyak 97 penderita diberi pengobatan antibiotika kloramfenikol dan 49 pasien diberikan seftriakson. Usia pasien berkisar antara 1 – 15 tahun. Lama perawatan di rumah sakit berkisar antara 3- 12 hari, dengan rata-rata hari rawat 4,408 hari untuk pasien anak yang diberikan seftriakson dan 6,598 hari untuk pasien anak yang diberikan kloramfenikol. Pada analisis efektivitas biaya pengobatan demam tifoid pada anak menunjukkan seftriakson lebih efektif biaya dibandingkan dengan kloramfenikol.

Abstract

Analysis of the Cost Effectivity in Treating Typhoid Fever in Children with Chloramphenicol and Ceftriaxone in Fatmawati Hospital Jakarta 2001 – 2002. This study was a cross-sectional study using secondary data related to treatment of typhoid fever in childhood. A total of 97 patients received chloramphenicol and 45 patients received ceftriaxone. The patients ranged in age from 1 to 15 years. Length of stay in hospital range from 3 to 12 days (mean 4,408 days for patients receiving ceftriaxone and 6,598 days for patients receiving chloramphenicol). Ceftriaxone is a more cost effective alternative drug compared to chloramphenicol to treat typhoid fever in childhood.

Keywords: cost effectiveness analysis, chloramphenicol, ceftriaxone.

1. Pendahuluan

Demam tifoid termasuk salah satu penyakit infeksi bakteri yang banyak ditemukan di negara - negara berkembang seperti Indonesia. Angka kesakitan demam tifoid menurut hasil survei di rumah sakit meningkat dari tahun ke tahun dan menduduki tempat nomor 2 diantara 10 penyakit menular yaitu sebesar 34 % pada tahun 1981 sampai dengan 1986. Angka kematian akibat penyakit ini mengalami penurunan sebesar 3,3 % pada tahun 1978. Selain itu beberapa peneliti juga melaporkan adanya kecenderungan terjadinya peningkatan kekebalan terhadap obat pilihan untuk terapi demam tifoid^{1,2}.

Insidens tertinggi demam tifoid terdapat pada anak-anak. Demam tifoid pada anak terbanyak terjadi pada umur 5 tahun atau lebih dan mempunyai manifestasi klinis yang ringan. Masa tunas demam tifoid berlangsung 10 sampai 14 hari dengan gejala yang timbul sangat bervariasi³.

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan obat pilihan untuk demam tifoid^{3,4}. Dosis kloramfenikol pada orang dewasa 4 kali 500 mg sehari oral atau intravena selama 4 – 5 hari bebas demam dengan lama perawatan berkisar antara 17 – 23 hari⁵.

Pada lima tahun terakhir ini, para klinisi di beberapa negara mengamati adanya kasus demam tifoid anak yang berat bahkan fatal, yang ternyata disebabkan oleh *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol⁶. Peneliti India ini melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico untuk pertama kali dilaporkan pada tahun 1972.

Pada perkembangan resistensi *Salmonella typhi* selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya *strain multi drug resistance (MDR) Salmonella typhi* yang resisten terhadap dua atau lebih antibiotika yang lazim digunakan yaitu ampicilin, kloramfenikol dan kotrimoksazol. Thailand (1984) merupakan negara

yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid anak, selanjutnya diikuti oleh negara lain seperti China (1987), Pakistan (1988), India (1990), Bahrain (1990), Malaysia (1991), Vietnam dan Mesir (1993)^{3,7}.

Perkembangan MDR *Salmonella typhi* begitu cepat di beberapa negara sehingga mengakibatkan mortalitas kasus demam tifoid pada anak meningkat, maka para ahli mencari alternatif pengobatan lain untuk demam tifoid agar demam cepat turun, masa perawatan pendek dan relaps berkurang⁸.

Seftriakson dianggap sebagai obat yang poten dan efektif untuk pengobatan demam tifoid dalam jangka pendek. Sifat yang menguntungkan dari obat ini adalah secara selektif dapat merusak struktur kuman dan tidak mengganggu sel tubuh manusia, mempunyai spektrum luas, penetrasi jaringan cukup baik, resistensi kuman masih terbatas. Tetapi harga obat tersebut cukup mahal^{6,9}. Menurut Lim Hu Yoe yang dikutip oleh Hadisaputro⁹, seorang peneliti dari Malaysia, dengan seftriakson hanya membutuhkan 10 hari lama rawat inap di rumah sakit dibandingkan dengan kloramfenikol yaitu selama 21 hari.

Dengan ditemukannya MDR *salmonella typhi*, maka pemilihan antibiotika alternatif menjadi faktor utama yang harus diperhatikan selain kendala biaya. Efisiensi ekonomi kesehatan dilakukan dengan tujuan agar sumber daya yang tersedia dapat digunakan untuk meningkatkan dan menjamin kesehatan masyarakat seoptimal mungkin. Efisiensi juga berhubungan dengan biaya satuan sumber daya yang digunakan dan hasilnya, dengan demikian terlihat adanya maksimalisasi luaran dan pemilihan alternatif proses pelayanan kesehatan yang terbaik. Untuk mencapai tujuan tersebut dapat dilakukan dengan analisis ekonomi kesehatan yang disebut analisis biaya hasil atau analisis efektivitas biaya¹⁰.

Analisis efektivitas biaya atau *cost effectiveness analysis (CEA)* merupakan suatu metode evaluasi ekonomi yang dapat digunakan untuk pengambilan keputusan dalam memilih alternatif terbaik dari beberapa alternatif yang ada. Analisis efektivitas biaya biasanya dipergunakan untuk menilai beberapa alternatif yang tujuan atau luarannya sama, dan efektivitas diukur dalam satuan luaran seperti jumlah pasien yang sembuh, jumlah tindakan, kematian yang dapat dicegah atau satuan lainnya¹⁰⁻¹³.

Biaya pelayanan kesehatan dari sisi *konsumen* dalam bentuk biaya langsung dan tidak langsung. Biaya langsung adalah biaya yang dikeluarkan pasien yang berkaitan langsung dengan biaya pengobatan misalnya biaya rawat inap, biaya obat, biaya laboratorium, biaya dokter. Biaya tidak langsung adalah biaya yang tidak

langsung berkaitan dengan biaya pengobatan seperti biaya transportasi, biaya konsumsi, biaya hilangnya waktu produktif karena pasien sakit atau menunggu anggota keluarga sakit ketika dirawat di rumah sakit^{11,14}.

Ruang lingkup penelitian adalah pasien anak demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika kloramfenikol dan antibiotika seftriakson yang dirawat inap di Bagian Kesehatan Anak Rumah Sakit Fatmawati pada periode Januari 2001 – Desember 2002. Perhitungan biaya ditinjau dari sisi *konsumen* terhadap biaya langsung (*direct cost*) yang dikeluarkan selama rawat inap.

2. Bahan dan Metodologi

Penelitian merupakan penelitian *cross - sectional* dengan melihat data sekunder yang diambil dari catatan medis/rekam medis pasien demam tifoid anak yang menjalani rawat inap di Bagian Kesehatan Anak Rumah Sakit Fatmawati selama periode Januari 2001 – Desember 2002.

Penelitian ini membandingkan biaya pengobatan demam tifoid anak antara antibiotika kloramfenikol dengan antibiotika seftriakson, serta membandingkan efektivitas dari masing-masing obat tersebut. Sampel yang diambil harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

2.1. Kriteria inklusi:

- a. Pasien demam tifoid anak yang dirawat inap di Bagian Kesehatan Anak Rumah Sakit Fatmawati Jakarta selama periode Januari 2001– Desember 2002.
- b. Pasien demam tifoid anak yang diberikan antibiotika kloramfenikol atau seftriakson.
- c. Pasien demam tifoid anak yang dinyatakan sembuh dari demam tifoid oleh dokter.
- d. Usia: 1 – 15 tahun

2.2. Kriteria eksklusi

- a. Pasien demam tifoid anak dengan penyakit penyerta.
- b. Pasien demam tifoid anak yang diberikan antibiotika lain selain kloramfenikol dan seftriakson.
- c. Pasien demam tifoid anak yang diberikan antibiotika kombinasi.
- d. Pasien demam tifoid anak yang pulang paksa.
- e. Data status pasien yang tidak lengkap, hilang, tidak jelas terbaca.

2.3. Batasan operasional

- a. Demam tifoid adalah penyakit sistemik akut yang disebabkan oleh infeksi *Salmonella typhi* dengan gejala demam, sakit kepala, sakit perut dan gejala gangguan intestinal lain seperti konstipasi dan diare. Pada laboratorium didapatkan leukopeni⁸.

Diagnosis demam tifoid pada penelitian ini hanya diperkuat oleh uji widal yang dilakukan.

- b. Sembuh dari demam tifoid adalah hilangnya gejala demam dan gejala-gejala lain setelah pemberian obat dan tidak terdapat relaps pada pemeriksaan tindak lanjut. Pernyataan sembuh ini diberikan oleh dokter kepada pasien anak yang dirawat inap di Bagian Kesehatan Anak berdasarkan perbaikan klinis, kemudian pasien diizinkan untuk pulang.
- c. Analisis efektivitas biaya (CEA) adalah suatu analisis untuk mendapatkan biaya satuan yang lebih murah dan memuaskan. Cara pengukuran dengan membandingkan biaya satuan per episode antara kloramfenikol dan seftriakson.

Analisis dilakukan untuk memperoleh ada atau tidaknya perbedaan terhadap efektivitas dan efisiensi biaya pengobatan demam tifoid antara obat kloramfenikol dengan seftriakson, dilakukan pengujian bivariat dengan bantuan analisis statistik *Student - t* menggunakan program *SPSS for Window*.

Untuk analisis efektivitas biaya dilakukan dengan membandingkan biaya satuan perepisode dengan luaran pengobatan antara kloramfenikol dan seftriakson

3. Hasil

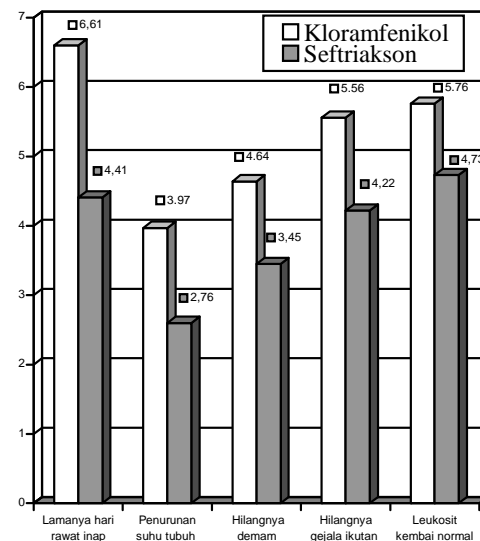
Dari data Sub Bagian Rekam medik dan Bagian Kesehatan Anak Fatmawati periode Januari 2001 – Desember 2002 diperoleh data seluruh pasien demam tifoid anak sebanyak 244 pasien. Berdasarkan kriteria eksklusi, data yang tidak lengkap, pasien demam tifoid anak dengan penyakit penyerta, pasien pulang paksa, jumlah pasien menjadi 182. Kriteria eksklusi berdasarkan jenis antibiotika yang diberikan sebanyak 36 pasien, sehingga didapatkan total subyek yang tersedia adalah 146 dengan rincian 97 pasien menggunakan antibiotika kloramfenikol dan 49 pasien menggunakan antibiotika seftriakson.

Keberhasilan pengobatan dapat dinilai dari lamanya hari rawat inap (3 – 12 hari), perubahan suhu, hilangnya demam, hilangnya gejala ikutan, leukosit kembali normal. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 1.

Dengan *pengujian - t* (CI) 95% ada perbedaan secara bermakna terhadap efektivitas pengobatan antara pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika kloramfenikol dengan pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson.

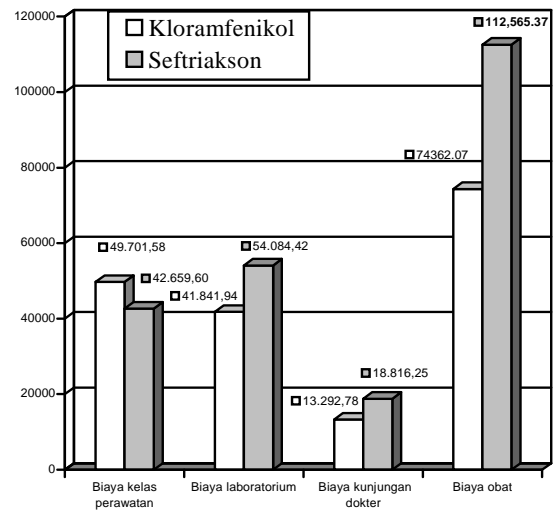
Efisiensi Biaya ditentukan oleh biaya kelas perawatan, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya doktr dan biaya penggunaan obat. Data tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.

Efektivitas pengobatan (Hari)



Gambar 1. Perbandingan efektivitas pengobatan demam tifoid anak menggunakan antibiotika kloramfenikol dan seftriakson

Efisiensi Biaya (Rp,-)



Gambar 2. Perbandingan efisiensi biaya satuan pengobatan demam tifoid anak menggunakan antibiotika kloramfenikol dan seftriakson.

Pada hasil pengujian - t dengan batas kepercayaan (CI) 95% menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna terhadap efektivitas biaya pengobatan antara pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika

kloramfenikol dengan pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson.

Hasil analisis efektivitas biaya pengobatan demam tifoid anak dengan pengobatan antibiotika kloramfenikol sebesar Rp. 1.182.350,84,- per pasien dengan lamanya hari rawat inap rata-rata sebanyak 6,598 hari. Hasil analisis efektivitas biaya pengobatan demam tifoid dengan antibiotika seftriakson sebesar Rp. 1.005.670,39,- perpasien dengan lamanya hari rawat inap rata-rata sebanyak 4,408 hari.

4. Pembahasan

Jumlah seluruh pasien demam tifoid anak yang diambil sebagai sampel sebanyak 146 pasien dengan perincian 97 pasien dengan pengobatan antibiotika kloramfenikol dan 46 pasien dengan pengobatan antibiotika seftriakson. Pemilihan pasien anak demam tifoid ini tidak dilakukan dengan cara sampling, namun seluruh data yang ada diambil dalam penelitian ini.

Rata-rata lama hari rawat inap pasien yang menggunakan antibiotika kloramfenikol adalah 6,598 hari. Rata-rata hari rawat inap pasien yang menggunakan antibiotika seftriakson adalah 4,408 hari

Menurut Kinnear (1971) yang dikutip oleh Hadisaputro⁹, perawatan di rumah sakit sangat dianjurkan pada penyakit demam tifoid dengan tujuan untuk menghindari komplikasi-komplikasi yang tidak diinginkan. Namun menurut Christie¹⁴ yang dikutip oleh Hadisaputro⁹ setelah bebas demam pasien tidak selalu harus berada di rumah sakit sampai 10 hari bebas demam. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien.

Pasien demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika kloramfenikol mengalami penurunan suhu tubuh rata-rata pada hari ke 3,969 dan rata-rata pada hari ke 2,755 pasien demam tifoid anak yang diberikan antibiotika seftriakson. Umumnya suhu tubuh meninggi sampai 40 – 41° Celcius pada minggu pertama. Temperatur tersebut kemudian menurun secara klinis mencapai normal. Pada beberapa kasus, temperatur dapat menurun pada akhir minggu kedua mencapai normal pada kurun waktu 12 – 24 jam. Banyak ahli berpendapat bahwa kekhususan kenaikan temperatur pada demam tifoid berlangsung secara bertahap¹⁴.

Hilangnya demam pada pasien demam tifoid anak yang menggunakan obat kloramfenikol rata-rata dialami pada hari ke 4,639 dan rata-rata terjadi pada hari ke 3,449 untuk pasien demam tifoid anak yang menggunakan obat seftriakson. Menurut Noer⁵ dengan penggunaan kloramfenikol pada demam tifoid akan menghilang

setelah 5 hari dengan dosis dewasa 4 kali 500 mg sehari oral atau intravena selama 7 hari. Sedangkan dengan seftriakson demam akan turun setelah 3 hari dengan dosis 65 mg/ kg BB anak sekali sehari selama 5 hari⁷.

Hilangnya gejala ikutan dialami oleh pasien demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika kloramfenikol rata-rata pada hari ke 5,557 dan pada hari ke 4,224 bagi pasien anak yang menggunakan antibiotika seftriakson. Gejala ikutan yang dimaksud dalam hal ini adalah nyeri perut, keluhan buang air besar, sakit kepala, pusing, nyeri otot, mual, muntah, diare⁵. Dalam penelitian yang dilakukan Indro² dikatakan bahwa nyeri perut adalah keluhan yang terdapat pada semua penderita demam tifoid diikuti keluhan buang air besar, demam, sakit kepala, perut kembung. Hilangnya keluhan terhadap gejala ikutan kemungkinan akan berbeda pada setiap pasien demam tifoid dengan pemberian antibiotika yang berbeda.

Dari 97 pasien anak demam tifoid yang menggunakan antibiotika kloramfenikol hanya 93 pasien yang mengalami leukosit kembali normal ketika diizinkan pulang dengan rata-rata terjadi pada hari ke 5,763. Sementara itu dari 49 pasien anak demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson terdapat 45 pasien yang jumlah leukositnya kembali normal pada hari ke 4,733.

Menurut Noer⁵ pada demam tifoid seringkali terdapat leukopenia dan limfositosis relatif, tetapi kenyataannya tidaklah sering dijumpai. Pada kebanyakan kasus demam tifoid, jumlah leukosit pada sediaan darah tepi berada dalam batas-batas normal. Oleh karena itu pemeriksaan jumlah leukosit tidak berguna untuk diagnosis demam tifoid. Namun pada penelitian ini pencatatan tetap dilakukan untuk melihat pada hari beberapa leukosit kembali ke kondisi normal.

Biaya kelas perawatan bagi pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson lebih murah dibandingkan dengan pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika kloramfenikol, karena hasil luaran rata-rata hari rawat inap pengobatan demam tifoid dengan seftriakson lebih singkat. Oleh karena itu, kemungkinan biaya yang ditanggung oleh pasien yang menggunakan seftriakson menjadi berkurang.

Pada biaya laboratorium terlihat bahwa pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson mengeluarkan biaya lebih mahal dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antibiotika kloramfenikol, hal ini kemungkinan terjadi karena adanya keraguan dalam menetapkan diagnosis, sehingga pemeriksaan laboratorium dilakukan sesering mungkin agar dapat menetapkan diagnosis secara tepat dan menghindari kesalahan dalam menetapkan terapi pengobatan.

Biaya kunjungan dokter pada pasien demam tifoid yang menggunakan obat kloramfenikol berbeda dengan biaya kunjungan dokter pada pasien demam tifoid yang menggunakan obat seftriakson. Hal ini kemungkinan disebabkan jumlah kunjungan yang dialami oleh pasien yang menggunakan antibiotika seftriakson lebih banyak, sehingga biaya kunjungan dokter tersebut menjadi lebih tinggi. Biaya kunjungan dokter yang harus ditanggung oleh pasien pada tiap-tiap kelas saling berbeda, oleh karena pasien yang menggunakan antibiotika seftriakson lebih banyak dirawat pada kelas 2 non AC kemungkinan menjadi salah satu penyebab tingginya biaya kunjungan dokter tersebut.

Biaya obat memperlihatkan adanya perbedaan secara bermakna terhadap biaya obat antara pasien yang menggunakan antibiotika kloramfenikol dengan pasien yang menggunakan antibiotika seftriakson. Hal ini kemungkinan terjadi karena biaya obat seftriakson lebih mahal dibandingkan dengan kloramfenikol, sehingga pasien demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson harus membayar lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menggunakan obat kloramfenikol. Menurut Smith dan Wheitheimer¹⁵ banyak faktor yang mempengaruhi suatu harga obat, yaitu struktur *supply and demand*, biaya produksi, biaya promosi, kompetitor, jalur distribusi, pembeli, aturan pemerintah, asuransi dan strategi produsen.

Bila dilihat dari biaya satuan pengobatan demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika kloramfenikol Rp. 179.198,37,- lebih murah dibandingkan dengan biaya satuan pengobatan demam tifoid yang menggunakan antibiotika seftriakson Rp. 228.145,64,-. Akan tetapi bila dibandingkan dengan luaran hari rawat inap biaya tersebut akan berbeda. Dengan analisis efektivitas biaya perbedaan tersebut sangat terlihat jelas, dimana rata-rata hari rawat inap pengobatan demam tifoid dengan kloramfenikol sebanyak 6,598 hari lebih lama dibandingkan dengan rata-rata hari rawat inap bagi pasien demam tifoid yang menggunakan seftriakson. Dengan adanya perbedaan hari rawat inap tersebut maka biaya pengobatan untuk pasien demam tifoid dengan kloramfenikol sebesar Rp. 1.182.350,84,- dan Rp. 1.005.670,39,- untuk biaya pengobatan demam tifoid dengan seftriakson. Perbedaan hasil dari biaya satuan dengan biaya pada analisis efektivitas biaya dikarenakan mahalnnya harga obat seftriakson dibandingkan dengan kloramfenikol. Demikian juga pada biaya laboratorium dan kunjungan dokter. Namun dengan adanya perpendekkan hari rawat inap memungkinkan adanya pengurangan biaya pengobatan yang harus dikeluarkan oleh pasien demam tifoid yang diobati dengan antibiotika seftriakson, sehingga dapat dikatakan bahwa biaya pengobatan dengan seftriakson akan lebih murah dibandingkan dengan biaya pengobatan dengan kloramfenikol.

Menurut Gani¹⁰ penilaian analisis efektivitas biaya dilakukan untuk menghitung rasio antara biaya masing-masing alternatif obat dengan luaran efektivitas pengobatan yang dihasilkan. Keputusan yang diambil adalah pemilihan obat alternatif dengan biaya yang paling kecil.

Analisis Sensitivitas

Analisis sensitivitas adalah simulasi perbandingan biaya pengobatan demam tifoid anak jika pasien yang diobati dengan antibiotika kloramfenikol diberikan pengobatan dengan antibiotika seftriakson. Analisis sensitivitas dilakukan dengan mensimulasikan biaya pengobatan menggunakan seftriakson pada 97 pasien demam tifoid dengan rata-rata hari rawat inap 4,408 hari. Dari hasil simulasi tersebut terlihat bahwa biaya pengobatan dengan antibiotika seftriakson jauh lebih efektif biaya dibandingkan dengan kloramfenikol, dimana selisih dari biaya simulasi tersebut sebesar Rp. 17.138.004,25,-.

Dengan adanya selisih ini dapat dipertimbangkan oleh para praktisi bahwa seftriakson bisa dijadikan salah satu antibiotika alternatif yang dapat digunakan dalam pengobatan demam tifoid. Demikian halnya bagi pihak asuransi, dengan adanya selisih biaya pada simulasi ini dapat menjadi bahan pertimbangan untuk mencantumkan seftriakson dalam daftar obat-obat Askes.

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap analisis efektivitas biaya antara pasien demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika kloramfenikol dengan pasien demam tifoid anak yang menggunakan antibiotika seftriakson yang dirawat inap di Bagian Kesehatan Anak Rumah Sakit Fatmawati Jakarta pada periode waktu Januari 2001 – Desember 2002 dapat disimpulkan bahwa rata-rata lamanya hari rawat inap pada pasien demam tifoid anak yang menggunakan kloramfenikol adalah 6,598 hari, sedangkan rata-rata lamanya hari rawat inap pada pasien demam tifoid anak yang menggunakan seftriakson adalah 4,408 hari. Secara farmakoekonomi Seftriakson lebih efektif biaya dibandingkan dengan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid anak. Selain itu dapat terlihat jelas adanya perbedaan secara bermakna terhadap efektivitas dan efisiensi pengobatan demam tifoid anak antara kloramfenikol dan seftriakson.

Daftar Acuan

1. Harjono H. *Problem demam tifoid di Indonesia dan khususnya di Jakarta*. Dalam Simposium demam tifoid; Jakarta, 1980: 1-10.

2. Indro H. Nilai diagnostik uji Elisa tak langsung pada penyakit demam tifoid. Surabaya: Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, 1995.
3. Hadinegoro SR. Masalah multi drug resistance pada demam tifoid anak. *Cermin Dunia Kedokteran* 1999; 124: 5-10.
4. Lolekha S. Salmonella carrier: Its evolution and treatment. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1995; 23: 77-79.
5. Noer S. dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996: 435-442.
6. Bhuta AZ. Third generation cephalosporins in multidrug-resistant typhoidal salmonellosis in childhood: The karachi experience. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1995; 23: 88-89.
7. Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, Farid ZH. Comparison of the efficacy, safety, and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonarm in the treatment of multidrug-resistant Salmonella typhi septicemia in children. *Pediatric Infect Dis Journal* 1995; 14: 603-605.
8. Sibuea WH. Pengobatan demam tifoid dengan kombinasi deksametason, kloramfenikol dan antibiotika sesuai uji resistensi guna mempercepat penyembuhan. *Majalah Kedokteran Indonesia* 1992; 42 (8): 438-443.
9. Hadisaputro S. Beberapa faktor yang memberi pengaruh terhadap kejadian perdarahan dan atau perforasi usus pada demam tifoid. Jakarta: Direktorat Pembinaan. Penelitian pada Masyarakat Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, 1990.
10. Gani AT. Analisis Ekonomi dalam Pelayanan Bedah. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, 1999.
11. Bootman JL, et al. *Principles of Pharmacoeconomics*. Cincinnati: Harvey Witney Books Company, 1996.
12. Drummond MF, et.al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, 1997.
13. Gani A. Analisa Ekonomi dalam Pengadaan Alat Kedokteran Canggih. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, 1993.
14. Christie AB. *Typhoid and paratyphoid fevers. Infections Diseases Epidemiology and Clinical Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1980.
15. Smith MC, Wertheimer AI. *Social and Behavioral Aspects of Pharmaceutical Care*. New York: Pharmaceutical Products Press, 1996.