

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Invasive Diseases*

Invasive diseases merupakan suatu penyakit yang diakibatkan oleh infeksi bakteri yang menyerang bagian tubuh seperti aliran darah, jaringan lunak (otot atau lemak), dan meninges (jaringan yang menutupi otak dan sumsum tulang belakang). *Invasive diseases* meliputi beberapa penyakit seperti pneumonia, meningitis, dan sepsis. Penyakit ini sering diakibatkan oleh beberapa bakteri diantaranya *Streptococcus*, *Haemophilus influenza*, dan *Nisseria meningitidis* (Wisconsin Department, 2017).

1. Pneumonia

a. Definisi Pneumonia

Pneumonia merupakan penyakit infeksi yang menyebabkan peradangan akut parenkim paru, distal dari bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius, yang menimbulkan konsolidasi paru dan pengisian alveoli oleh eksudat, sel radang dan fibrin (Dahlan, 2013). Tanda dan gejala dari penyakit ini yaitu timbulnya batuk pilek disertai napas sesak atau napas cepat yang terjadi selama kurang lebih 14 hari. Pada anak yang lebih tua tanda dan gejala diatas selalu disertai dengan tarikan dinding dada ke dalam, namun pada bayi sering kali tidak disertai batuk (Pamungkas, 2012). Pneumonia pada anak sering kali terjadi

bersamaan dengan proses infeksi akut pada *bronchus* yang disebut bronkopneumonia (Depkes RI, 2000).

b. Klasifikasi Pneumonia

Pneumonia diklasifikasikan berdasarkan bakteri penyebab dibagi menjadi dua yaitu pneumonia bakterial/tipikal dan atipikal. Pneumonia tipikal terbanyak disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, sedangkan pneumonia atipikal terbanyak disebabkan oleh *Mycoplasma pneumoniae* (Dachlan *et al*, 2013).

Dalam penatalaksanaannya, pneumonia diklasifikasikan berdasarkan faktor inang (*host*), patogen penyebab dan faktor lain yang terkait. Pneumonia diklasifikasikan sebagai berikut: (Dachlan *et al*, 2013)

- 1) Pneumonia komunitas atau sering disebut *Community Aquired Pneumonia* (CAP). Pneumonia jenis ini merupakan pneumonia yang dijumpai di masyarakat atau pada individu yang menjadi sakit diluar rumah sakit atau dalam waktu kurang dari 48 jam dirawat di rumah sakit.
- 2) Pneumonia nosokomial atau disebut *Hospital Aquired Pneumonia* (HAP), yaitu pneumonia yang terjadi pada 48 jam atau lebih setelah dirawat di bangsal atau ruang *Intensive Care Unit* (ICU) dan masa inkubasinya tidak terjadi di luar rumah sakit. HAP terbagi menjadi:
 - a) *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), yaitu pneumonia yang berhubungan dengan pemakaian ventilator yang timbul setelah 48-72 jam setelah inkubasi endotrakeal.

b) *Health Care Associated Pneumonia* (HCAP), yaitu jenis pneumonia yang didapat di pusat perawatan kesehatan termasuk pasien dalam perawatan di rumah sakit selama 2 hari atau lebih dalam waktu 90 hari sebelum infeksi, tinggal di rumah perawatan (*nursing home*), mendapatkan perawatan luka 30 hari sebelum infeksi pneumonia, mendapatkan antibiotik intravena dan hemodialisa serta dalam kondisi immunosupresif (kemoterapi). Pasien yang terdiagnosis HCAP memiliki kondisi klinik yang lebih berat daripada pneumonia komunitas seperti adanya komorbid serta patogen penyebab biasanya telah resisten terhadap lebih dari satu jenis antibiotik (MDR/ *multi drug resistant*) (Dachlan *et al*, 2013).

c. Etiologi Pneumonia

Umumnya pneumonia disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Disebutkan sekitar 70% pneumonia disebabkan oleh bakteri dan menyebabkan kematian pada pneumonia berat (Kartasmita, 2010). Mikroorganisme patogen penyebab pneumonia tipikal umumnya disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*. Pneumonia atipikal pada umumnya disebabkan oleh *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *Legionella pneumophila*. *Mycoplasma* dan *Chlamydia* merupakan penyebab pneumonia atipikal pada anak usia prasekolah dan penyebab terbanyak pada usia anak yang lebih besar (diatas 5 tahun) sampai remaja berkisar 50% dari seluruh kasus pneumonia atipikal pada anak (Budastran *et al*, 2007).

d. Faktor Risiko Pneumonia pada Anak

Faktor risiko merupakan faktor atau keadaan yang mengakibatkan seorang anak rentan menjadi sakit atau sakitnya menjadi berat. Beberapa faktor risiko meningkatnya pneumonia pada anak adalah tidak lengkap ketika imunisasi, malnutrisi, tidak mendapatkan air susu ibu (ASI) eksklusif, berat bayi lahir rendah, defisiensi vitamin A, defisiensi zink, terpapar polusi udara seperti asap rokok atau asap bakaran dapur, dan faktor lain seperti pendidikan ibu serta status sosio ekonomi keluarga (Kartasmita, 2010). Agar insidensi pneumonia menurun juga berdampak signifikan pada penurunan angka kematian anak dan balita maka perlu perhatian yang serius serta intervensi segera terhadap faktor risiko diatas (Rudan *et al*, 2013).

e. Gambaran Klinik Pneumonia Anak

Gejala dan tanda klinik pneumonia bervariasi tergantung dari patogen penyebab, usia pasien, status imunologis pasien, dan beratnya penyakit (Supriyatno, 2006). Gambaran klinik pasien pneumonia dapat dibedakan berdasarkan penyebab hal ini tidak mudah karena mempunyai gejala klinik yang mirip dan tidak spesifik (Budastran *et al*, 2007).

Secara umum terdapat dua gambaran klinik pada pasien pneumonia yaitu gejala umum dan gejala respiratorik. Gejala umum seperti demam, sakit kepala, malaise (lemah dan lesu), berkurangnya nafsu makan, gejala gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare. Selanjutnya, gejala respiratorik seperti batuk, *tachypno* (napas sangat cepat), retraksi

dada, napas cuping hidung, perasaan sulit bernapas, dan sianosis. Hipoksia atau kekurangan oksigen merupakan tanda klinik pada pneumonia berat. Anak dengan pneumonia disertai hipoksemia mempunyai prognosis yang buruk dibandingkan dengan pneumonia tanpa hipoksemia (Said, 2010).

Pada pneumonia tipikal gambaran klinik terlihat lebih berat daripada pneumonia atipikal, meskipun demikian tidak menutup kemungkinan gejala dan tanda klinik pneumonia atipikal dapat berkembang menjadi berat. Pada anak dengan infeksi *Mycoplasma pneumoniae* hanya sekitar 3-10% akan berkembang menjadi pneumonia dan pneumonia yang terjadi pada umumnya ringan, dapat sembuh sendiri dengan peningkatan imunitas (*self-limited*). Gambaran klinik seperti faringitis ringan, demam (tidak setinggi pada pneumonia tipikal), nyeri kepala, batuk tidak produktif tetapi beberapa hari kemudian menjadi produktif serta dapat menetap sampai beberapa minggu sering ditemukan pada pneumonia yang disebabkan oleh *Mycoplasma pneumonia* (Budastran *et al*, 2007).

f. Diagnosis Pneumonia

Cara diagnosis pneumonia yang terbaik adalah berdasarkan etiologi, yaitu dengan dilakukannya pemeriksaan mikrobiologik. Jenis pemeriksaan ini dapat membedakan penyebab pneumonia apakah diakibatkan oleh bakteri, virus atau patogen lain (Supriyatno, 2006).

Gejala awal penting dalam diagnosis klinik pada anak dengan pneumonia komunitas. Demam, peningkatan frekuensi napas, ronkhi (suara napas tambahan yang terdengar kontinu atau diskontinu dan

bernada rendah) dan *wheezing* (suara kontinu yang bernada tinggi) merupakan gejala awal pada anak dengan CAP. *Hydration status* (status cairan tubuh), level aktivitas dan saturasi oksigen juga merupakan indikasi penting dalam rawat inap pasien CAP (Schrock *et al*, 2012).

Diagnosis untuk menetapkan pneumonia atipikal sangat sulit dilakukan identifikasi menggunakan teknik diagnosis standar dan tidak menunjukkan respon terhadap antibiotik β -laktam. Saat ini pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) digunakan untuk mengidentifikasi beberapa organisme atipikal seperti *Mycoplasma pneumoniae* dan *Chlamyphila pneumoniae*, namun biayanya masih mahal (Budastran *et al*, 2007).

g. Penyakit Komorbid

Penyakit komorbid adalah satu atau lebih gangguan penyakit di samping penyakit utama. Adapun komorbiditas pada pneumonia:

- 1) Keganasan
- 2) Penyakit hati
- 3) Gagal jantung kongestif
- 4) Penyakit *cerebrovascular*
- 5) Penyakit ginjal

h. Tata Laksana Pneumonia Anak

Pasien pneumonia mempunyai indikasi untuk perawatan di rumah sakit. Sesak napas yang terjadi harus ditangani dengan segera. Pneumonia pada bayi di bawah 2 bulan biasanya menunjukkan gejala yang cukup berat (Supriyatno, 2006). Tata laksana pneumonia pada anak menurut

Ikatan Dokter Anak Indonesia adalah sebagai berikut: (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2009)

1) Tatalaksana Umum

Pasien dengan saturasi oksigen $\leq 92\%$ pada saat bernapas dengan udara kamar harus diberikan terapi oksigen dengan kanul nasal, *head box* atau sungkup untuk mempertahankan saturasi oksigen $\geq 92\%$. Pada pasien pneumonia berat atau asupan per oral kurang, di berikan cairan intravena dan dilakukan balans cairan ketat. Fisioterapi dada tidak dianjurkan pada anak dengan pneumonia, pemberian antipiretik dan analgetik untuk menjaga kenyamanan pasien dan mengontrol batuk, nebulasi dengan β_2 agonis dan atau NaCl diberikan untuk memperbaiki *mucocilliary clearance*, pada pasien yang mendapat terapi oksigen harus diobservasi setiap 4 jam termasuk saturasi oksigennya.

2) Antibiotik:

- a) Amoxicillin merupakan pilihan pertama untuk antibiotik oral pada anak < 5 tahun karena efektif melawan sebagian besar patogen yang menyebabkan pneumonia pada anak, ditoleransi dengan baik dan murah. Alternatifnya dapat menggunakan amoxicillin dan asam klavulanat (co-amoxiclav), cefaclor, eritromisin, claritromisin, dan azitromisin.
- b) Makrolida diberikan pada pasien pneumonia yang disebabkan oleh *Mycoplasma pneumoniae* atau *Chlamyphila pneumoniae* pada

pneumonia atipikal. *Mycoplasma pneumoniae* dan *Clamydophila pneumoniae* tidak responsif terhadap antibiotik golongan β -laktam; oleh karena *Mycoplasma pneumoniae* tidak mempunyai dinding sel dan *Clamydophila pneumoniae* merupakan bakteri intrasel.

- c) Pneumonia yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, antibiotik yang diberikan adalah golongan makrolida atau kombinasi flucloxacillin dengan amoxicillin. Antibiotik intravena dapat diberikan bila penggunaan secara per oral tidak memungkinkan.
- d) Antibiotik yang di rekomendasikan pada pneumonia anak seperti ampicillin, kloramfenikol, kombinasi amoxicillin dan asam klavulanat (co-amoxiclav), ceftriaxone, dan cefotaxime. Pemberian antibiotik oral harus dipertimbangkan bila ada perbaikan setelah mendapat terapi antibiotik intravena.

Pneumonia pada anak diharuskan dirawat di rumah sakit apabila memenuhi kriteria berikut: (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2009)

- 1) Pada bayi:
 - a) Saturasi oksigen $\leq 92\%$, sianosis
 - b) Frekuensi napas $> 60x$ /menit
 - c) *Distress* pernapasan, *apneu intermitten*, atau *grunting*
 - d) Tidak mau minum susu
- 2) Pada anak:
 - a) Saturasi oksigen $\leq 92\%$

- b) Frekuensi napas > 50x/menit
- c) *Distress* pernapasan, *grunting*
- d) Terdapat tanda dehidrasi
- e) Keluarga tidak bias merawat di rumah

2. Meningitis

a. Definisi Meningitis

Meningitis merupakan peradangan selaput otak yang disebabkan oleh bakteri patogen, ditandai dengan peningkatan jumlah sel olimorfonuklear dalam cairan serebrospinal dan adanya bakteri penyebab infeksi dalam *Liquor Cerebro Spinalis* (LCS) (Chavez-Bueno dan McCracken, 2005).

b. Etiologi Meningitis

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya meningitis, yaitu adalah usia, faktor risiko, serta variasi musim dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya meningitis. Kelembapan yang rendah dapat merubah barier mukosa nasofaring, sehingga merupakan predisposisi terjadinya infeksi. Wabah meningitis di Afrika terjadi selama musim panas dari bulan Desember hingga Juni. Di daerah Sub Sahara, meningitis mulai terjadi pada musim panas atau musim kering dan mencapai puncaknya pada akhir April awal Mei dan diakhiri dengan mulainya musim hujan. Faktor-faktor inilah yang digunakan dalam pengambilan keputusan pemberian terapi empiris. *H. influenza* merupakan organisme penyebab meningitis yang paling banyak ditemukan pada seluruh kelompok umur

dan secara signifikan telah mengalami penurunan dari 48% menjadi 7% dari seluruh kasus. Kasus yang disebabkan karena *Meningococcus* masih menunjukkan persentase kejadian yang konstan yaitu antara 14%-25%, pada beberapa kasus terjadi antara usia 2-18 tahun. Meningitis lebih sering terjadi pada anak dibandingkan orang dewasa karena pada anak-anak sistem kekebalan tubuhnya masih lemah (Tebruegge dan Curtis, 2008).

Organisme penyebab meningitis pada anak terbagi atas beberapa golongan usia, yaitu:

- 1) Neonatus, disebabkan oleh *E. coli*, *Streptococcus beta hemolitikus*, *Listeria monocytogenesis*.
- 2) Anak dibawah usia 4 tahun, disebabkan oleh *H. influenza* dan *Meningococcus*.
- 3) Anak diatas usia 4 tahun dan orang dewasa, disebabkan oleh *Meningococcus*, *Pneumococcus*.

c. Faktor Risiko Meningitis

Adapun beberapa faktor risiko yang dapat memperparah infeksi meningitis, diantaranya:

- 1) Gangguan imunitas
- 2) Sinusitis
- 3) Trauma kepala
- 4) *Sickle cell disease*

d. Gejala Klinik Meningitis

Tidak ada satu gambaran klinik yang jelas berkaitan kejadian meningitis. Tanda dan gejala klinik meningitis begitu luas sehingga sering juga didapatkan pada anak yang terkena meningitis ataupun tidak. Tanda dan gejala klinik sangat bervariasi tergantung usia pasien, lama perawatan di rumah sakit sebelum diagnosis dibuat dan respon tubuh terhadap infeksi (Chavez-Bueno dan McCracken, 2005).

Meningitis pada neonatus dan lahir prematur sangat sulit didiagnosis, hal ini karena tanda dan gejalanya tidak spesifik. Demam pada neonatus yang mengalami meningitis hanya terjadi pada sebagian kasus. Biasanya pasien tampak lemah dan malas, tidak mau minum, muntah-muntah, kesadaran menurun, pembesaran ubun-ubun, tegang dan terjadi benjolan, leher lemas, pernapasan tidak teratur, kadang disertai ikterus bila terjadi sepsis. Secara umum apabila terjadi sepsis pada neonatus maka hal tersebut harus dicurigai adanya meningitis (Chavez-Bueno dan McCracken, 2005).

Bayi usia 3 bulan sampai 2 tahun jarang memberikan gambaran meningitis. Tanda dan gejala klinik yang timbul berupa demam, muntah gelisah, kejang berulang, kadang didapatkan *high pitched cry* (pada bayi). Tanda fisik yang tampak jelas adalah ubun-ubun tegang dan terjadi benjolan, sedangkan *Brudzinski's sign* dan *Kerning's sign* sulit dievaluasi. Oleh karena itu, kejadian meningitis pada rentang usia ini sangat tinggi, maka adanya infeksi susunan saraf pusat pada anak disertai demam terus

menerus yang tidak dapat diterangkan penyebab perlu dicurigai (Chavez-Bueno dan McCracken, 2005).

Kelainan saraf otak disebabkan oleh adanya inflamasi lokal perineurum dan terganggunya suplai vaskular ke saraf. Tanda serebri fokal biasanya karena nekrosis kortikal atau vaskulitis oklusif, paling sering karena trombosis vena kortikal. Vaskulitis serebral dapat menyebabkan serebritis dan abses. Trombosis vaskular dapat menyebabkan kejang dan hemiparesis (Chavez-Bueno and McCracken, 2005).

e. **Diagnosis Meningitis**

Meningitis didiagnosis berdasarkan gambaran klinik dan hasil tes laboratorium. Berikut adalah gambaran klinik dan gambaran laboratorium meningitis:

1) **Gambaran Klinik**

- a) Tanda infeksi akut: demam, nafsu makan menurun, apatis.
- b) Tanda kenaikan tekanan intrakranial: muntah, nyeri kepala, kejang, kesadaran menurun sampai koma.
- c) Pada pemeriksaan didapatkan ubun-ubun.
- d) Tanda rangsangan meningeal: kaku kuduk.
- e) Pada dua per tiga pasien meningitis karena *Meningococcus* ditemukan adanya *petekiae* dan *purpura*.
- f) Dapat terjadi kelumpuhan dan hemiparesis yang bersifat sementara atau menetap (Hartantyo dan Hasan, 1997).

2) Gambaran Laboratorium Meningitis

- a) Warna LCS serta makroskopis keruh.
- b) LCS didapatkan kenaikan tekanan intrakranial.
- c) Jumlah sel meningkat 100 sampai 60.000/mm³ dengan neutrofil > 80%.
- d) Kadar protein 1-5g/L, dengan penurunan kadar glukosa < 40% .

f. Penyakit Komorbid Meningitis

Meningitis merupakan penyakit yang diakibatkan oleh penyebaran bakteri atau virus dari bagian tubuh yang lain. Faringitis, tonsillitis, pneumonia, bronkopneumonia, dan endokarditis merupakan beberapa penyakit yang disebabkan oleh bakteri dan dapat menyebar secara hematogen sampai ke selaput otak. Selain itu, secara perkontinuitatum bakteri dapat menyebar dari bagian tubuh yang dekat dengan selaput otak. Contoh adalah abses otak, otitis media, mastoiditis, trombosis sinus kavernosus, dan sinusitis. Jadi, penyakit-penyakit yang disebutkan diatas merupakan penyakit komorbid meningitis.

g. Tata Laksana Meningitis

Meningitis yang disebabkan karena bakteri merupakan kondisi kegawat daruratan medik yang harus segera ditangani. Adapun tatalaksana meningitis bakterial adalah sebagai berikut: (Meisadona *et al*, 2015)

1) Antibiotik

Pemilihan antibiotik adalah hal yang paling krusial, karena harus memilih yang sifatnya bakterisidal pada organisme yang dicurigai dan

dapat menembus *cerebrospinal fluid* (CSF) dengan jumlah yang efektif. Durasi terapi antibiotik bergantung pada bakteri penyebab, keparahan penyakit, dan jenis antibiotik yang digunakan. WHO merekomendasikan paling sedikit selama 5 hari pada situasi nonepidemik atau jika terjadi koma atau kejang yang bertahan selama lebih dari 24 jam. Autoritas kesehatan di negara maju menyarankan terapi antibiotik minimal selama 7 untuk meningitis *meningococcal* dan *haemophilus*, 10-14 hari untuk terapi meningitis *pneumococcal* (Meisadona *et al*, 2015).

Pemberian antibiotik empirik harus diberikan segera sambil menunggu hasil tes diagnostik dan nantinya dapat diubah setelah ada hasil temuan laboratorium. Antibiotik empirik dipilih berdasarkan epidemiologi lokal, usia pasien, dan adanya penyakit yang mendasari atau faktor risiko penyerta. Berikut pilihan antibiotik empirik yang dapat digunakan: (Meisadona *et al*, 2015)

- a) Neonatus: ampicillin dan cefotaxime.
- b) Usia 2 bulan – 18 tahun: ceftriaxone atau cefotaxime, dapat ditambahkan vancomycin.
- c) Kondisi *immunocompromised*: vancomycin, ampicillin, dan ceftazidime atau meropenem.
- d) Fraktur basis kranium: vancomycin dan cefotaxime atau ceftriaxone.

- e) Cedera kepala, pasca bedah otak: vancomycin, ceftazidime, cefepim atau meropenem.

Setelah didapatkan hasil kultur maka antibiotik empirik dapat diubah dengan antibiotik yang lebih spesifik. Berikut antibiotik spesifik yang dapat digunakan: (Meisadona *et al*, 2015)

Table 2. Terapi Antibiotik Spesifik

Mikroorganisme	Terapi Standar	Terapi Alternatif
<i>H. influenza</i> β -laktamase negative	Ampicillin	Sefalosporin generasi III; kloramfenikol
<i>H. influenza</i> β -laktamase positif	Sefalosporin generasi III	Kloramfenikol; sefepim
<i>N. meningitides</i>	Penisillin G atau ampicillin	Sefalosporin Ggenerasi III; kloramfenikol
<i>S. pneumonia</i>	Sefalosporin generasi III	Vankomisin; meropenem
<i>Enterobacteraceae</i>	Sefalosporin generasi III	Meropenem atau sefepim
<i>P. aeruginosa</i>	Seftazinin atau sefepim	Meropenem; piperisilin
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicillin atau penisilin G	Trimethoprim/sulfam etoksazol
<i>S. agalactiae</i>	Ampicillin atau penisilin G	Sefalosporin generasi III; vankomisin
<i>S. aureus</i> sensitif metisilin	Nafsilin atau oksalin	Vankomisin
<i>S. aureus</i> resisten metisilin	Vankomisin	Linezolid; daptomisin
<i>S. epidermidis</i>	Vankomisin	

2) Kortikosteroid

Terapi kortikosteroid diberikan sebelum atau bersamaan dengan dosis pertama antibiotik, hal ini karena dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas secara bermakna, terutama pada meningitis *pneumococcal*. Kortikosteroid dapat menurunkan respon inflamasi di ruang subaraknoid yang secara tidak langsung dapat menurunkan risiko edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial, gangguan aliran darah otak, vaskulitis, dan cedera neuron. Kortikosteroid yang dapat dipilih adalah deksametason, diberikan selama 4 hari dengan dosis 10 mg setiap 6 jam melalui intravena (Meisadona *et al*, 2015).

3. Sepsis

a. Definisi Sepsis

Sepsis diawali *Systemic Inflammatory Respon* (SIRS) yang disertai dugaan atau bukti ditemukan infeksi. Meskipun sepsis ditandai dengan adanya infeksi tetapi tidak selamanya terjadi bakterimia. Hal tersebut mungkin terjadi karena terdapat endotoksin atau eksotoksin di dalam darah sedangkan bakterinya terdapat di dalam jaringan (Guntur, 2008).

b. Etiologi Sepsis

Penyebab sepsis pada anak dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, atau virus. Bakteri penyebab sepsis berikut dibagi berdasarkan golongan usia:

- 1) Neonatus: *Streptococcus* grup B, *Escherchia coli*, *Listeria monocytogenes*.
- 2) Kelompok anak berusia lebih tua: *Streptococcus pneumonia*, *Nisseria meningitis*, dan *Staphylococcus aureus*.
- 3) Infeksi nosokomial (prosedur invasif).
- 4) Sepsis dapat disebabkan banyak proses penyakit, termasuk pankreatitis, berbagai macam trauma, keganasan, dan reaksi transfusi.

Menurut penelitian, sepsis pada anak umumnya disebabkan oleh adanya infeksi bakteri, yang terdiri dari 19% infeksi nosokomial dan 49% bakterimia. Disebabkan oleh bakteri gram negatif sebanyak 52% dan bakteri gram positif 48%. Infeksi nosokomial sering diakibatkan karena koagulase-negatif *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, dan *Enterococcus* (Cunha, 2008).

c. Faktor Risiko Sepsis

Adapun beberapa faktor yang dapat memperparah kondisi sepsi adalah:

- 1) Bayi dan usia tua
- 2) Penyakit kronis (diabetes melitus, gagal ginjal kronis, gagal jantung)
- 3) Keganasan
- 4) AIDS/imunodefisiensi

- 5) Terapi immunosupresif atau kemoterapi sitostatik
- 6) Kateter urin, kateter vena sentral
- 7) Perawatan ICU: intubasi

d. Gejala Klinik Sepsis

Perjalanan sepsis akibat bakteri diawali oleh proses infeksi yang ditandai dengan bakteremia selanjutnya berkembang menjadi *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dilanjutkan sepsis, sepsis berat, syok sepsis, dan berakhir pada *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) (Garna *et al*, 2005).

Keluhan dan gejala klinik pada awal sepsis sangat tidak spesifik. Biasanya gejala klinik sakit berat, tidak dapat berkomunikasi dengan baik. Berikut tanda dan gejala klinik pada sepsis:

- 1) Febris dan menggigil
- 2) Nyeri kepala
- 3) Gangguan intestinal seperti mual, muntah, dan diare
- 4) Letargi atau kelelahan
- 5) Takipnea dengan alkalosis respiratorik

e. Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis dapat meliputi diagnosis klinik dan laboratorium sebagai berikut:

- 1) Diagnosis klinik
 - a) Suhu: febris $> 38^{\circ}\text{C}$ atau hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$
 - b) Denyut jantung > 90 kali/menit

- c) Respirasi >20 kali/menit atau PaCO₂ < 32 mmHg
- d) Leukosit > 12.000/μl atau < 4000/μl atau > 10% bentuk sel muda (band form)
- e) Sepsis berat: gejala sepsis disertai tanda-tanda gangguan fungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi (asidosis laktat, oligouria atau gangguan akut status mental)
- f) Syok sepsis: sepsis dengan hipotensi dan gangguan perfusi menetap walaupun telah dilakukan terapi cairan yang adekuat, asidosis laktat, oliguria atau gangguan status mental akut. Pasien yang terdapat obat-obatan inotropik atau vasopresor mungkin tidak menunjukkan hipotensi pada saat gangguan perfusi diukur.

2) Laboratorium

- a) Leukositosis (bergeser ke kiri) pada sepsis dini
- b) Leukopenia
- c) Trombositopenia
- d) Hiperbilirubinemia
- e) Proteinuria
- f) Neutrofil bergranulasi toksik

f. Tatalaksana Sepsis

1) Antibiotik

Antibiotik diberikan sebaiknya dalam waktu tidak lebih dari satu jam setelah diagnosis sepsis ditegakkan. Pemililahan antibiotik

empirik didasarkan antibiotik yang aktif terhadap mikroba penyebab dan yang dapat mencapai sumber infeksi. Berikut antibiotik empirik yang dapat digunakan:

- a) Sumber infeksi tak jelas: cefotaxime 3 g setiap 6 jam diberikan secara intravena atau ceftazidime 2 g setiap 8 jam dan gentamycin atau tobramycin 1,5 mg/kg BB setiap 8jam,
- b) *S. epidermidis*: klindamisin, sefalosporin generasi III.
- c) Urosepsis: ampicillin-sulbaktam, karbapenem, fluorokuinolon dengan kombinasi metronidazole untuk anaerob.

2) Terapi Suportif

Terapi suportif bertujuan untuk mencegah dan mengatasi komplikasi akibat sepsis sehingga kondisi pasien dapat dipertahankan atau diperbaiki sebelum antimikroba bekerja. Adapun terapi suportif mencakup:

a) Oksigenasi

Oksigenasi bertujuan untuk mengatasi hipoksia dengan upaya meningkatkan saturasi oksigen darah, meningkatkan transport oksigen dan memperbaiki utilisasi oksigen di jaringan.

b) Terapi Cairan dan Nutrisi

Pada kasus ini hipovolemia dapat terjadi karena penurunan *venous return*, dehidrasi, perdarahan, dan kebocoran plasma. Keadaan hipovolemik mengganggu transpor oksigen dan

nutrisi sehingga dapat mengakibatkan syok. Hipovolemia diatasi dengan pemberian cairan baik kristaloid (NaCl 0,9% atau RL) maupun koloid (albumin). Transfusi PRC diperlukan pada perdarahan aktif sehingga dapat mencapai HB 10 g/dl.

c) Vasopresor/inotropik

Vasopresor/inotropik sebaiknya diberikan setelah hipovolemik teratasi namun masih terjadi hipotensi. Hipotensi tersebut timbul karena vasodilatasi atau disfungsi miokard. Vasopresor/inotropik diberikan mulai dosis rendah kemudian dititrasi untuk mencapai MAP 60 mmHg atau TDS \geq 90 mmHg. Pilihan vasopresor dapat menggunakan dopamin mulai 3-8 mcg/kg BB/menit atau norepinefrin 0,03-1,5 mcg/kg BB/menit. Dan pilihan inotropik dapat menggunakan dobutamin 2-28 mcg/kg BB/ menit.

d) Bikarbonia

Bikarbonia diberikan untuk mengoreksi asidemia pada sepsis. Diberikan bila pH darah $< 7,2$ atau serum bikarbonat < 9 meq/l.

e) Antikoagulan

Proses inflamasi menyebabkan gangguan koagulasi berupa konsumsi faktor pembekuan dan pembentukan mikrotrombus di vaskular. Pada sepsis atau syok septik terjadi penurunan aktivitas antikoagulan dan supresi fibrinolisis sehingga

menyebabkan kegagalan organ. Terapi koagulan yang dapat diberikan adalah heparinasi, antitrombin, dan substitusi faktor pembekuan.

f) Kortikosteroid

Kortikosteroid hanya diberikan dengan indikasi insufisiensi adrenal. Kortikosteroid yang digunakan adalah hidrokortison 50 mg bolus intravena 4 kali sehari selama 7 hari.

B. Farmakoekonomi

Ilmu farmakoekonomi adalah ilmu yang mempelajari tentang pilihan antara keinginan, kebutuhan, dan keterbatasan sumber daya untuk memenuhi kebutuhan (Bootman *et al*, 2005). Farmakoekonomi didefinisikan sebagai deksripsi dan analisis biaya terapi pada masyarakat atau sistem pelayanan kesehatan. Farmakoekonomi mengidentifikasi, mengukur dan membandingkan biaya dan konsekuensi dari produk dan pelayan farmasi. Lebih spesifik, farmakoekonomi adalah proses identifikasi, pengukuran, dan membandingkan biaya, risiko, dan manfaat dari program yang memberikan keluaran kesehatan terbaik untuk sumber daya yang digunakan (Andayani, 2013).

Farmakoekonomi merupakan bagian dari evaluasi ekonomi di bidang kefarmasian. Evaluasi ekonomi didefinisikan sebagai perbandingan antara biaya dan konsekuensi dari dua atau lebih alternatif tindakan. Biaya adalah sumber daya yang digunakan untuk melakukan suatu tindakan atau keputusan, sedangkan konsekuensinya adalah keluaran, baik positif maupun negatif, dari

tindakan atau keputusan tersebut. Tujuan utama farmakoekonomi adalah untuk memungkinkan para pembuat keputusan mengalokasikan sumber daya dengan lebih baik (Vogenberg, 2001).

Metode analisis yang termasuk dalam farmakoekonomi yaitu berkaitan dengan *Cost Minimization*, *Cost Benefit*, *Cost Effectiveness*, *Cost Utility*, *Cost of Illness Evaluation*, *Cost Consequences Analysis*. Intinya, analisis farmakoekonomi menggunakan alat untuk menganalisis dampak (yang diinginkan dan tidak) dari terapi obat alternatif dan intervensi medik lainnya (Bootman *et al*, 2005).

1. *Cost Minimization Analysis (CMA)*

Pada CMA, hanya biaya dan intervensi yang diukur. CMA hanya dapat digunakan bila keuntungan dari layanan kesehatan adalah sama, sehingga tidak perlu dipertimbangkan secara terpisah, contohnya adalah keputusan untuk meresepkan obat generik bukan obat dengan merek dagang yang seharusnya secara teori akan memberikan efek yang sama tetapi dengan biaya lebih rendah. Bentuk dari evaluasi ini tidak dapat digunakan untuk mempertimbangkan program atau terapi yang berbeda dengan *outcomes* yang berbeda (Walley *et al*, 2004).

2. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

CEA mengacu pada evaluasi dimana manfaat kesehatan dapat didefinisikan dan diukur dalam unit alami. CEA membandingkan terapi yang *outcome*-nya dapat diukur pada unit alami yang sama dengan mengukur biaya dalam bentuk uang (Walley *et al*, 2004).

3. *Cost Benefit Analysis (CBA)*

Dalam analisis CBA keuntungan diukur sebagai keuntungan ekonomis yang bentuknya dengan suatu intervensi, oleh karena itu keuntungan dan biaya disajikan dalam bentuk nilai mata uang. Kelebihan analisis ini adalah memungkinkan perbandingan antara dua alternatif yang sangat berlainan dan tidak hanya potensial dibidang obat-obatan. Namun pendekatan ini tidak secara luas diterima penggunaannya pada bidang ekonomi kesehatan (Walley *et al*, 2004).

4. *Cost Utility Analysis (CUA)*

CUA hampir sama dengan CEA dimana *outcome*-nya adalah *unit utilitas* (contoh: *quality adjusted life year/QALY*) (Walley, 2004). CUA merupakan tipe evaluasi ekonomi yang relatif baru dan mungkin masih kontroversial. Kontroversi ini terutama dalam pengukuran *utilitas*. *Utilitas* adalah nilai pada tingkat status kesehatan atau perbaikan status kesehatan yang diukur dengan apa yang lebih disukai individu atau masyarakat (Andayani, 2013).

C. *Cost of Illness*

Cost of Illness (COI) atau analisis biaya adalah salah satu metode analisis biaya dalam penelitian farmakoekonomi. COI merupakan bentuk analisis ekonomi yang paling awal disektor pelayanan kesehatan. Tujuan utama COI adalah untuk menganalisis beban ekonomi dari suatu penyakit pada masyarakat yang meliputi seluruh sumber daya pelayanan kesehatan yang

dikonsumsi. Analisis ini menggambarkan penyakit mana yang membutuhkan peningkatan alokasi sumber daya untuk pencegahan atau terapi, tetapi mempunyai keterbatasan dalam menjelaskan bagaimana sumber daya dialokasikan, karena tidak dilakukan pengukuran benefit. Analisis COI dapat menggambarkan penyakit mana yang membutuhkan peningkatan alokasi sumber daya untuk pencegahan dan terapi serta dapat dikembangkan berbagai metode yang data membatasi perbandingan dari hasil studi (Andayani, 2013).

Analisis COI meliputi *direct cost*, *indirect cost*, dan *intangible cost*. *Direct cost* mengukur *opportunity cost* dari sumber daya yang digunakan untuk mengatasi penyakit tertentu. *Opportunity cost* merupakan manfaat terdahulu ketika kita memilih suatu terapi alternatif yang selanjutnya dianggap sebagai alternatif terbaik. Menjadi perhatian adalah bukan pada seberapa banyak biaya untuk intervensi kesehatan tetapi apa yang dapat kita berikan untuk menggunakan intervensi tersebut. Sumber daya yang terkait dengan suatu produk atau jasa tidak dapat digunakan untuk produk atau jasa yang lain (Andayani, 2013).

Direct cost terdiri dari *direct medical cost* dan *direct nonmedical cost*. *Direct medical cost* merupakan biaya yang terjadi sebagai hasil langsung dari diagnosis, terapi dan mengobati suatu penyakit. Yang termasuk dalam *direct medical cost* adalah tes diagnostik, kunjungan dokter, pengobatan, biaya rawat inap, monitoring terapi, administrasi terapi, konsultasi dan konseling pasien, kunjungan di unit gawat darurat, jasa ambulans, jasa perawat dan kunjungan medik ke rumah. *Direct nonmedical cost* adalah biaya yang memberikan hasil

langsung tetapi tidak termasuk dalam sektor kesehatan. Komponen yang termasuk dalam *direct nonmedical cost* adalah transportasi, bantuan nonmedik karena keadaan pasien, jasa pelayanan untuk anak-anak pasien, penginapan untuk pasien atau keluarga jika perawatan dilakukan di luar kota (Andayani, 2013).

Indirect cost merupakan biaya yang disebabkan karena hilangnya produktivitas karena penyakit atau kematian yang dialami oleh pasien. *Indirect benefit* merupakan biaya yang dapat dihemat karena terhindarnya biaya tidak langsung, merupakan peningkatan penghasilan, atau produktivitas yang dicapai karena intervensi atau produk obat (Andayani, 2013).

Intangible cost merupakan biaya untuk nyeri, sakit, cemas, atau lemah yang terjadi karena penyakit atau terapi suatu penyakit. Biaya ini sulit untuk diukur dalam nilai dan sering kali tidak selalu dianggap dalam evaluasi ekonomi. Biaya ini lebih menyangkut antara dokter dengan pasien (Andayani, 2013).

Analisis COI dapat dilakukan berdasarkan data epidemiologi, yaitu pendekatan prevalensi atau insidensi, metode yang dipilih untuk menghitung biaya, yaitu *top down* atau *bottom up*, dan hubungan antara awal penelitian dan pengumpulan data, yaitu studi *retrospektif* dan *prospektif* (Andayani, 2013).

Pendekatan prevalensi mengacu pada jumlah total dari suatu kasus penyakit pada suatu populasi pada periode waktu tertentu (biasanya satu tahun), dan analisis dilakukan secara *top-down* dengan mengalokasikan total

biaya baik biaya langsung maupun tidak langsung untuk masing-masing kategori penyakit secara umum. Sedangkan pendekatan insidensi mengacu pada jumlah kasus baru yang muncul pada suatu populasi pada periode waktu tertentu dan analisis secara *bottom-up*, meliputi semua biaya penyakit selama hidup (Andayani, 2013).

Analisis COI dapat dilakukan secara *prospektif* atau *retrospektif* tergantung dari hubungan antara waktu penelitian dilakukan dan pengumpulan data. Pada studi *retrospektif* pengumpulan data mengacu pada data yang sudah ada, sedangkan pada studi *prospektif* kejadian yang relevan belum terjadi pada saat penelitian dilakukan. Kelebihan studi *retrospektif* adalah lebih murah dan waktu yang diperlukan lebih pendek karena data yang diperlukan sudah tersedia saat penelitian dilakukan dan lebih efisien (Andayani, 2013).

Analisis biaya dengan metode COI berbeda dengan analisis ekonomi lainnya dimana dalam studi ini tidak membandingkan biaya dengan *outcome*. Analisis ini mengukur beban ekonomi suatu penyakit dan memperkirakan nilai maksimum yang dapat dihemat atau diperoleh jika penyakit dapat disembuhkan. Tujuan utama dari analisis COI: (Andayani, 2013)

1. Untuk menilai beban ekonomi suatu penyakit dalam masyarakat.
2. Untuk mengidentifikasi komponen biaya utama dan biaya total berdasarkan insidensi, sehingga dapat membantu para pembuat kebijakan untuk menetapkan dan atau membatasi kebijakan penetapan biaya pada komponen yang memberikan porsi terbesar dari total biaya

serta mengontrol implementasi nyata dari kebijakan kesehatan sebelumnya.

3. Untuk mengidentifikasi manajemen klinik dari suatu penyakit pada tingkat nasional.
4. Menjelaskan variasi biaya, dimana dapat dilakukan analisis statistik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara variasi biaya dan variabel penyakit (misalnya keparahan), pasien (misalnya variabel demografi), atau penyelenggara pelayanan kesehatan (misalnya rumah sakit pendidikan dibandingkan dengan rumah sakit daerah).

D. Indonesian Case Base Groups (INA-CBG's)

Pada saat ini, pentingnya jaminan perlindungan sosial terus berkembang sesuai amanat pada perubahan UUD 1945 pasal 1234 ayat 2, menyebutkan bahwa negara mengembangkan Sistem Jaminan Sosial bagi seluruh rakyat Indonesia. Masuknya Sistem Jaminan Sosial dalam Perubahan UUD 1945, menerbitkan adanya Undang-Undang Nomor 40 Tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN). Hal tersebut menjadi bukti bahwa pemerintah dan pemangku kepentingan terkait memiliki komitmen yang besar untuk mewujudkan kesejahteraan sosial bagi seluruh rakyatnya. *World Health Assembly* (WHA) ke 58 tahun 2005 di Jenewa mengamanatkan bahwa setiap negara dapat mengembangkan *Universal Health Coverage* (UHC) bagi seluruh penduduknya. Oleh sebab itu, maka pemerintah bertanggung jawab atas pelaksanaan jaminan kesehatan masyarakat melalui program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) (Kemenkes RI, 2014).

Program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) adalah suatu program pemerintah dan masyarakat dengan tujuan memberikan kepastian jaminan kesehatan yang menyeluruh bagi setiap rakyat Indonesia agar penduduk Indonesia dapat hidup sehat, produktif, dan sejahtera berdasarkan UU No. 40 Tahun 2004 tentang SJSN dan UU No. 24 Tahun 2011 tentang BPJS. UU No. 40 Tahun 2004 mengamanatkan bahwa jaminan sosial wajib bagi seluruh penduduk termasuk JKN melalui suatu Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS).

Undang-Undang No. 24 Tahun 2011 juga menetapkan, Jaminan Sosial Nasional akan diselenggarakan oleh Badan Penyelenggaraan Jaminan Sosial (BPJS), yang terdiri atas BPJS Kesehatan dan BPJS Ketenagakerjaan. Khusus untuk JKN akan diselenggarakan oleh BPJS Kesehatan yang implementasinya dimulai 1 Januari 2014.

Peserta JKN adalah setiap orang, termasuk orang asing yang bekerja di Indonesia paling singkat 6 (enam) bulan di Indonesia, yang telah membayar iuran. Agar tetap memperoleh jaminan pelayanan kesehatan, peserta wajib membayar iuran JKN secara teratur dan terus-menerus hingga akhir hayat. Pasien JKN adalah pasien yang mendapat pelayanan dari pihak rumah sakit sesuai dengan ketepatan pelayanan yang berlaku di rumah sakit tersebut dan mengikuti program JKN yang diselenggarakan oleh BPJS. Pasien non JKN adalah pasien yang menerima pelayanan dari pihak rumah sakit sesuai dengan ketetapan pelayanan yang berlaku di rumah sakit tersebut dengan pembiayaan sendiri (Kemenkes RI, 2014).

Bagian terpenting dalam implementasi JKN adalah pembiayaan kesehatan. Tujuan dari pembiayaan kesehatan adalah mendorong peningkatan mutu, mendorong layanan berorientasi pasien, mendorong efisiensi tidak memberikan *reward* terhadap *provider* yang melakukan *over treatment*, *under treatment* maupun melakukan *advers event* dan mendorong pelayanan tim. Dengan sistem pembiayaan yang tepat diharapkan tujuan diatas dapat tercapai (Kemenkes RI, 2014).

Di Indonesia, metode pembiayaan jaminan kesehatan dilakukan dengan *casemix (case based payment) prospective payment*. Sistem *casemix* adalah pengelompokan diagnosis dan prosedur dengan mengacu pada ciri klinik yang mirip dan penggunaan sumber biaya perawatan yang mirip, pengelompokan dilakukan dengan menggunakan *software grouper*. Sistem *casemix* saat ini banyak digunakan sebagai dasar sistem pembiayaan kesehatan di negara-negara maju dan sedang dikembangkan di negara-negara berkembang. Sistem *casemix* pertama kali dikembangkan di Indonesia pada Tahun 2006 dengan nama INA-DRG (*Indonesia- Diagnosis Related Group*). Pada tanggal 31 September 2010 dilakukan perubahan dari INA-DRG (*Indonesia Diagnosis Related Group*) menjadi INA-CBG (*Indonesia Case Based Group*) (Permenkes No. 27 Tahun 2014) (Kemenkes RI, 2014).

Pembiayaan menggunakan sistem INA-CBG's, baik di rumah sakit maupun pihak pembayar tidak lagi merinci tagihan berdasarkan rincian pelayanan yang diberikan, melainkan hanya dengan menyampaikan diagnosis keluar pasien dan kode DRG. Besarnya penggantian biaya untuk diagnosis

tersebut telah disepakati bersama antara asuransi atau ditetapkan oleh pemerintah sebelumnya. Perkiraan *length of stay* (lama waktu perawatan) yang akan dijalani oleh pasien juga sudah diperkirakan sebelumnya disesuaikan dengan jenis diagnosis maupun kasus penyakit (Kemenkes RI, 2014).

Struktur kode INA-CBG's terdiri dari :

1. Digit ke-1 adalah *Casemix Main Groups's* dikodekan dengan huruf alfabet A sampai Z berdasarkan sistem organ tubuh.
2. Digit ke-2 adalah tipe kasus, sebagai berikut:
 - a. Group 1 (prosedur rawat inap)
 - b. Group 2 (prosedur besar rawat jalan)
 - c. Group 3 (prosedur signifikan rawat jalan)
 - d. Group 4 (rawat inap bukan prosedur)
 - e. Group 5 (rawat jalan bukan prosedur)
 - f. Group 6 (rawat inap kebidanan)
 - g. Group 7 (rawat jalan kebidanan)
 - h. Group 8 (rawat inap neonatal)
 - i. Group 9 (rawat jalan neonatal)
3. Digit ke-3 adalah spesifikasi dari *Case Based Group's* pada digit ini digunakan angka 01 sampai 99.
4. Digit ke-4 berupa angka romawi merupakan tingkat keparahan kasus berdasarkan diagnosis sekunder dalam masa perawatan. Sebagai berikut:

- a. I (rawat inap ringan)
- b. II (rawat inap sedang)
- c. III (rawat inap berat)

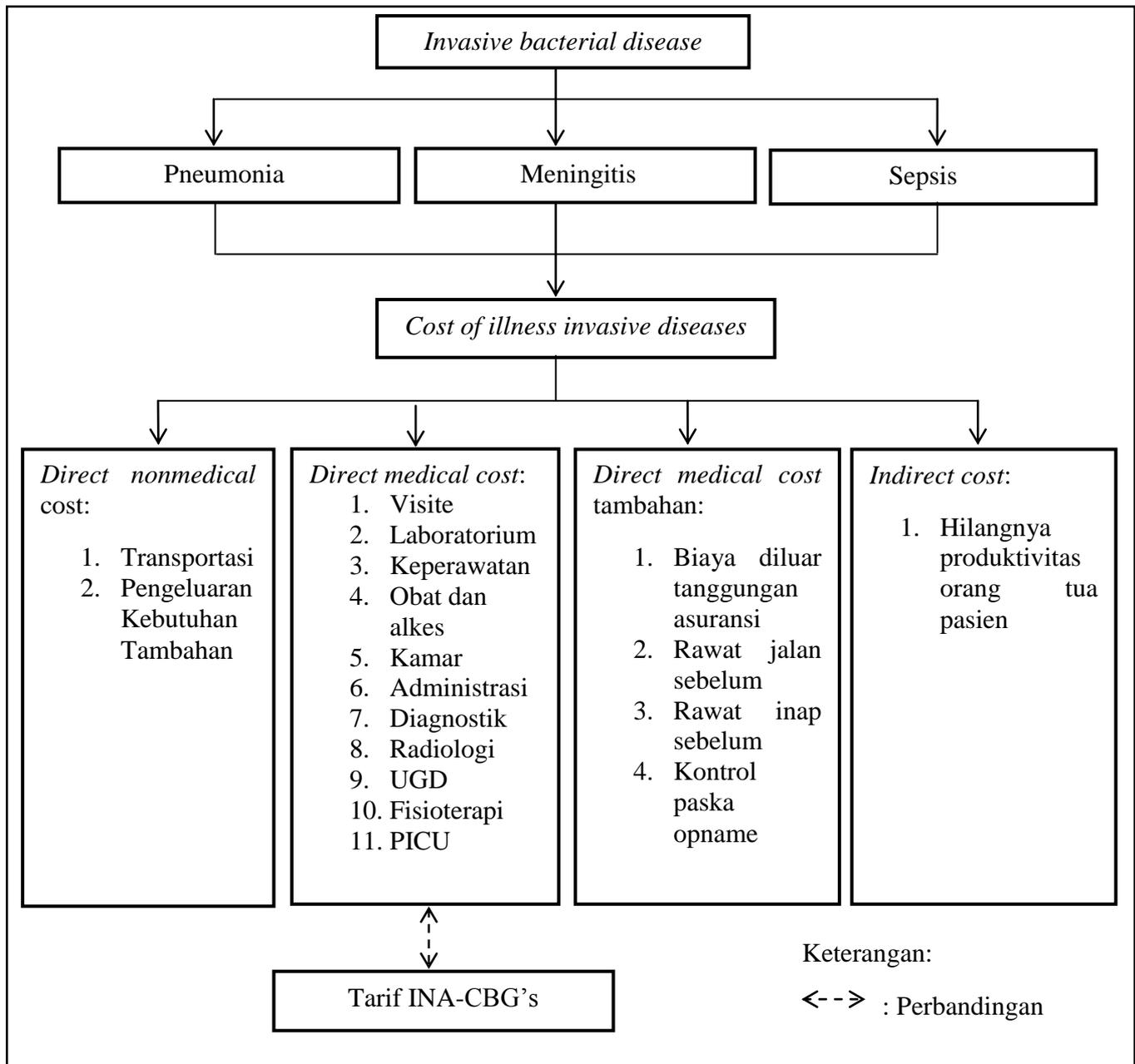
Manfaat bagi rumah sakit mendapat pembiayaan berdasarkan kepada beban kerja sebenarnya, dapat meningkatkan mutu dan efisien pelayanan rumah sakit. Dokter dapat memberikan pengobatan yang tepat untuk kualitas pelayanan yang lebih baik berdasarkan derajat keparahan, perencanaan *budget* anggaran pembiayaan dan belanja yang lebih akurat, dapat mengevaluasi kualitas pelayanan yang diberikan oleh masing-masing pusat pelayanan kesehatan, menciptakan keadilan dalam pengalokasian anggaran, dan mendukung sistem perawatan pasien dengan menerapkan *clinical pathway* (BPJS Kesehatan, 2014).

Besar paket tarif INA-CBG's suatu penyakit yang sama akan berbeda antara rumah sakit milik pemerintah dan swasta, tipe rumah sakit, serta regional rumah sakit tersebut berada. Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta merupakan rumah sakit swasta tipe B yang berada dalam regional I. Berikut disajikan dalam tabel mengenai paket tarif pengobatan *invasive diseases* pasien anak di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 64 Tahun 2016 Tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 52 Tahun 2016 Tentang Standar Tarif Pelayanan Kesehatan Dalam Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan:

Table 3. Paket Tarif INA-CBG's *Invasive Diseases*

Kode INA-CBGS	Keterangan	Kelas 3	Kelas 2	Kelas 1
J-4-16-I	<i>Simple pneumonia and whooping</i> (ringan)	3.613.200	4.335.900	5.058.500
J-4-16-II	<i>Simple pneumonia and whooping</i> (sedang)	5.077.500	6.093.000	7.108.500
J-4-16-III	<i>Simple pneumonia and whooping</i> (berat)	6.419.700	7.703.700	8.987.600
G-4-19-I	Infeksi non bakteri Sistem Persarafan (Tidak Termasuk Meningitis Virus) (ringan)	3.695.600	4.434.700	5.173.800
G-4-19-II	Infeksi non bakteri Sistem Persarafan (Tidak Termasuk Meningitis Virus) (sedang)	6.246.400	7.495.700	8.745.00
G-4-19-III	Infeksi non bakteri Sistem Persarafan (Tidak Termasuk Meningitis Virus) (berat)	8.201.200	9.841.500	11.481.700
A-4-10-I	Septikemia (ringan)	2.534.700	3.041.600	3.548.600
A-4-10-II	Septikemia (sedang)	4.330.300	5.196.400	6.062.400
A-4-10-III	Septikemia (berat)	5.838.600	7.006.300	8.174.100

E. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

F. Keterangan Empirik

1. Penelitian ini merupakan analisis farmakoekonomi untuk mengetahui *cost of illness* pengobatan *invasive diseases* pasien anak rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Analisis *cost of illness* meliputi *direct medical cost*, *direct medical cost* tambahan, *direct nonmedical cost*, dan *indirect cost*. Besaran *cost of illness* dapat dipengaruhi oleh *length of stay*, kelas ruang perawatan, dan penyakit penyerta.
2. Penelitian ini juga merupakan penelitian untuk membandingkan *direct medical cost* dengan tarif INA-CBG'S berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 64 Tahun 2016 Tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 52 Tahun 2016 Tentang Standar Tarif Pelayanan Kesehatan dalam Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan pada pengobatan *invasive diseases* pasien anak rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta.