
Cost of Illness dan Cost Containment Analysis Penggunaan Antibiotik Empirik Kombinasi pada Pasien Sepsis di Bandung

Rano K. Sinuraya¹, Dika P. Destiani², Rizky Abdulah²

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *Cost of Illness* (COI) dan penghematan biaya (*cost containment*) penggunaan kombinasi antibiotik empirik pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan di salah satu rumah sakit di Bandung. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif. Data diambil dari rekam medis pasien rawat inap sepsis sumber infeksi pernapasan yang mendapat kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin dan sefotaksim-eritromisin. Biaya yang dianalisis meliputi biaya langsung dan tidak langsung. Hasil penelitian menunjukkan COI pasien sepsis yang sembuh dengan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin sebesar Rp 13.369.055,- sedangkan pada pasien sepsis yang sembuh dengan kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin sebesar Rp 22.250.495,-. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa COI kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin lebih rendah dibandingkan sefotaksim-eritromisin. Penghematan biaya (*cost containment*) tanpa mengurangi kualitas pelayanan dapat dilakukan sebesar Rp 8.881.440,- dengan menggunakan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin.

Kata kunci: Farmakoekonomi, *Cost of Illness* (COI), penghematan biaya, antibiotik empirik, sepsis

Cost of Illness and Cost Containment Analysis Using Empirical Antibiotic Therapy in Sepsis Patients in Bandung

Abstract

The aims of this study were to analyze cost of illness (COI) and cost containment analysis using empirical antibiotic therapy in sepsis patients with respiratory infection in a hospital in Bandung. A cross sectional method was conducted retrospectively. Data were collected from medical record of inpatients sepsis patients with respiratory infections with empirical antibiotic therapy ceftazidime-levofloxacin or cefotaxime-erythromycin. Direct and indirect cost were calculated and analyzed in this study. The result showed that the average COI for patients with combination ceftazidime-levofloxacin was 13,369,055 IDR whereas combination of cefotaxime-erythromycin was 22,250,495 IDR. In summary, the COI empirical antibiotic therapy ceftazidime-levofloxacin was lower than cefotaxime-erythromycin. Cost containment using empirical antibiotic therapy ceftazidime-levofloxacin which without reducing the service quality was 8,881,440 IDR.

Key words: Pharmacoeconomic, cost of illness, cost containment, empirical antibiotic, sepsis

Korespondensi: Rano K. Sinuraya S.Farm., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* kurniabanta@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis merupakan penyakit infeksi sistemik yang berawal dari terjadinya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) sehingga penderita sepsis membutuhkan perlakuan khusus dan cepat agar tidak mengalami kerusakan organ.^{1,2} Infeksi ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada usia lanjut.³

Infeksi ini dapat terjadi pada setiap orang dan merupakan kasus yang memiliki angka kematian tinggi setiap tahunnya. Kejadian sepsis pada tahun 2007 di Amerika mencapai 750.000 kasus. Setiap tahun, sebanyak 13 juta orang di dunia menderita sepsis dan empat juta orang meninggal karenanya.^{1,4} Sebanyak 504 pasien di salah satu rumah sakit di Surabaya menderita sepsis dengan *mortality rate* 70,2%, penelitian di Yogyakarta juga menyatakan bahwa terdapat 631 kasus sepsis pada tahun 2007 dengan *mortality rate* 48,96%.⁵ Frekuensi *mortality rate* sepsis semakin bertambah dengan meningkatnya jumlah penderita yang terinfeksi mikroorganisme resisten dan penderita dengan gangguan sistem imun.^{1,3,4}

Penelitian di Amerika menyebutkan bahwa sumber infeksi sepsis terbesar adalah melalui saluran pernapasan.⁶ Penelitian yang sama dilakukan di salah satu rumah sakit pemerintah di Kota Bandung, hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa 49% subjek penelitian menderita sepsis dengan sumber infeksi saluran pernapasan.⁷ Infeksi sepsis saluran pernapasan yang umumnya terjadi adalah *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP), *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) atau *Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), dan kombinasi keduanya yang dikenal dengan *Hospital-Community Acquired Pneumonia* (HCAP). Bakteri penyebab infeksi tersebut adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp* atau *Methicillin-Resistant S. aureus* (MRSA).^{7,8}

Berdasarkan *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*

Consensus Conference Definitions of Sepsis Disease States, sepsis diklasifikasikan sebagai berikut⁹:

1. *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

Kategori ini menunjukkan respon sistemik tubuh terhadap berbagai trauma yang dialami tubuh dan ditandai dengan dua gejala atau lebih, yaitu:

- Suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ atau $<36^{\circ}\text{C}$
- Kecepatan denyut nadi 90 bpm
- Laju respirasi >20 kali/menit atau $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Jumlah leukosit darah $>12 \times 10^3/\mu\text{L}$ atau $<4 \times 10^3/\mu\text{L}$ atau 10%

2. Sepsis

Respon tubuh terhadap infeksi pada kategori ini memiliki tanda klinis yang sama seperti SIRS.

3. *Severe sepsis*

SIRS dengan adanya infeksi (sepsis) dengan disfungsi organ, hipoperfusi, atau hipertensi. Tekanan darah sistolik <90 mmHg atau terjadinya penurunan >40 mmHg dari nilai normal tanpa diketahui penyebab terjadinya.

4. *Shock sepsis*

Sepsis (SIRS) yang disertai hipotensi seperti pada *severe sepsis* walaupun telah dilakukan resusitasi cairan.

5. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*

Kategori ini menunjukkan telah terjadi disfungsi organ karena homeostasis tubuh tidak dapat terjaga walaupun telah diberikan intervensi.

Terapi antibiotik harus segera diberikan pada penderita sepsis. Penanganan awal sepsis berupa pemberian antibiotik empirik sebelum diketahui jenis bakteri yang menyebabkan infeksi melalui pemeriksaan laboratorium. Berdasarkan pedoman *American Thoracic Society and Infectious Diseases of America*, terapi antibiotik empirik sepsis dengan infeksi saluran pernapasan berupa kombinasi antibiotik

spektrum luas yang mencakup bakteri gram positif dan gram negatif.^{10,11}

Berdasarkan penelitian sebelumnya, antibiotik yang paling sering digunakan dalam penanganan kasus sepsis sumber infeksi saluran pernapasan adalah seftazidim, sefotaksim, levofloksasin, dan eritromisin. Antibiotik tersebut digunakan dalam bentuk kombinasi, yaitu seftazidim-levofloksasin dan sefotaksim-eritromisin.^{5,7} Kombinasi antibiotik tersebut bertujuan untuk efektivitas terapi sehingga penderita sepsis tidak terlambat mendapatkan penanganan. Keterlambatan penanganan pada penderita sepsis akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang akan berdampak pada meningkatnya biaya yang akan dikeluarkan oleh penderita sepsis.

Oleh karena itu, diperlukan analisis penggunaan antibiotik empirik yang tidak hanya mempertimbangkan aspek efektivitas terapi namun juga mempertimbangkan aspek biaya. *Cost of Illness Analysis* (COI) dan *cost containment analysis* merupakan metode yang bertujuan untuk menghitung biaya yang harus dikeluarkan oleh penderita dan estimasi biaya maksimum yang dapat dihemat apabila penyakit dapat ditanggulangi tanpa mengurangi kualitas pelayanan.¹² Penelitian ini akan melakukan analisis COI dan penghematan biaya kombinasi antibiotik seftazidim-levofloksasin dan sefotaksim-eritromisin pada pasien sepsis dengan sumber infeksi pernapasan.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif. Subjek dalam penelitian adalah pasien dewasa rawat inap yang didiagnosis sepsis sumber infeksi pernapasan yang mendapatkan terapi antibiotik empirik kombinasi seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin minimal tiga hari pada periode 2010–2012. Kriteria subjek dalam penelitian ini meliputi:

1. Kriteria Inklusi
 - a. Pasien yang didiagnosis sepsis dengan sumber infeksi pernapasan
 - b. Pasien dewasa usia 18–59 tahun
 - c. Pasien yang dirawat inap periode 2010–2012
 - d. Pasien sepsis yang diberikan terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin minimal tiga hari
 - e. Pasien sepsis dengan *outcome* sembuh sepsis
 - f. Pasien dengan *Body Mass Index* (BMI) normal (18,5–24,9 kg/m²)
 - g. Pasien dengan data-data medis yang lengkap
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Pasien sepsis dengan *outcome* meninggal atau dipulangkan karena sepsis tidak teratasi
 - b. Pasien sepsis rujukan rumah sakit lain
 - c. Pasien sepsis yang diberi terapi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin atau sefotaksim-eritromisin kurang dari tiga hari.

Data penelitian bersumber dari rekam medis pasien tahun 2010–2012 di salah satu rumah sakit di Kota Bandung yang meliputi identitas pasien, diagnosis, sumber infeksi, *length of stay* (lama rawat inap), penggunaan antibiotik (jenis, dosis, interval pemberian, dan cara pemberian), *cost of illness* (antibiotik, alat kesehatan, terapi penunjang, reaksi yang tidak diinginkan (*adverse effect*) akibat penggunaan antibiotik, jasa dokter, jasa perawat, biaya rawat inap, dan administrasi).

Penghitungan COI menggunakan biaya total (*total cost*) pengobatan. Biaya langsung diperoleh melalui metode *bottom-up* terkait terapi antibiotik empirik dan terapi penunjang selama perawatan, sedangkan biaya tidak langsung dengan menggunakan metode *human capital*. Metode *human capital* merupakan suatu perhitungan angka kehilangan produktivitas selama pasien menderita sepsis.

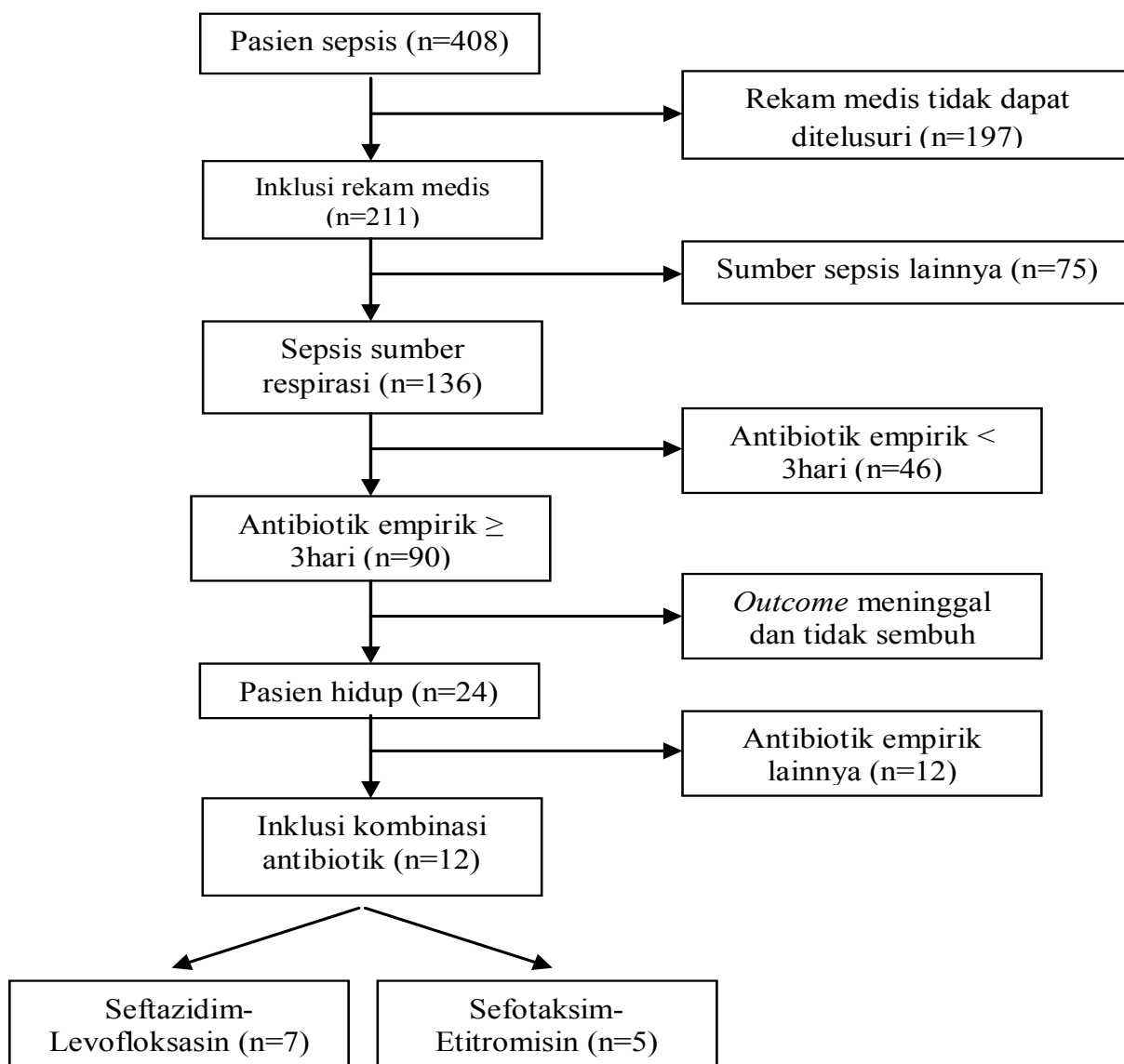
Hasil perhitungan COI dianalisis secara statistik dengan menggunakan *student t-test*. Analisis penghematan biaya dilakukan dengan cara mencari selisih antara biaya total pengobatan antibiotik kombinasi seftazidim-levofloksasin dan sefotaksim-eritromisin.

Hasil

Berdasarkan analisis data rekam medis pasien maka pasien yang masuk dalam kriteria inklusi

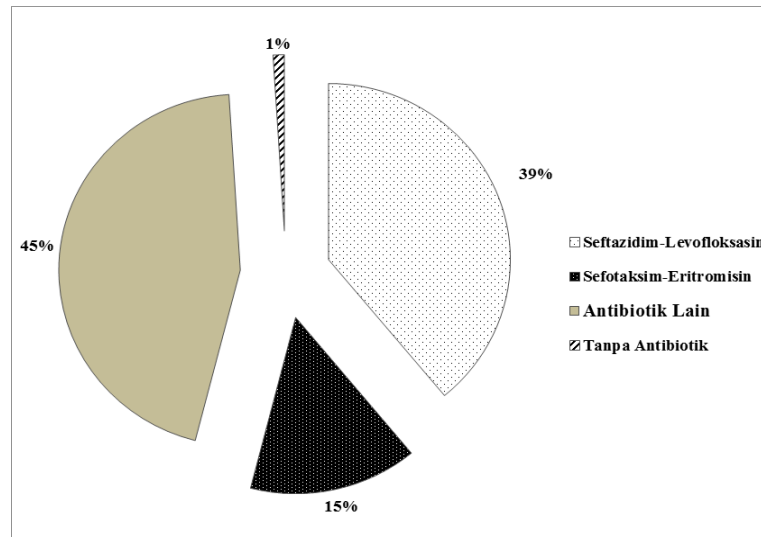
adalah 7 orang untuk kombinasi seftazidim-levofloksasin dan 5 orang untuk kombinasi sefotaksim-eritromisin (Gambar 1).

Distribusi penggunaan antibiotik berdasarkan data rekam medis menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik seftazidim-levofloksasin (39%) dan sefotaksim-eritromisin (15%) (Gambar 2). *Cost of illness analysis* kombinasi antibiotik seftazidim-levofloksasin dan kombinasi antibiotik sefotaksim-eritromisin ditunjukkan pada Tabel 1 dan Tabel 2.



Gambar 1 Alur pengambilan data pasien

Total biaya kesakitan dan penghematan biaya penggunaan kombinasi antibiotik empirik pasien sepsis dapat dilihat pada Tabel 3.



Gambar 2 Presentase pola penggunaan antibiotik empirik pasien sepsis sumber infeksi pernapasan di salah satu rumah sakit di Bandung tahun 2010–2012

Pembahasan

Analisis COI bertujuan untuk mengetahui biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien sepsis selama dirawat dan membandingkan biaya yang dapat dihemat (*cost containment*) dengan menggunakan intervensi tertentu. Analisis ini dilakukan dengan cara menghitung total biaya langsung yang harus dikeluarkan pasien ditambah dengan biaya tidak langsung.¹³

Biaya langsung diperoleh dengan cara menggabungkan data biaya per unit dengan data keseluruhan dari biaya langsung dan tidak langsung (*bottom-up*). Biaya tersebut mencakup biaya administrasi, biaya antibiotik empirik, biaya penunjang medis, biaya tindakan, dan biaya ruang rawat.¹³ Biaya tidak langsung dinilai dari kehilangan pendapatan selama pasien dirawat di rumah sakit. Biaya ini dianalisis berdasarkan pendapatan/gaji/upah karyawan/pegawai/buruh per bulan (*human capital*) di Provinsi Jawa Barat yang diperoleh dari Badan Pusat Statistik Provinsi

Jawa Barat. Rata-rata pendapatan/gaji/upah karyawan/pegawai/buruh per bulan di Provinsi Jawa Barat pada tahun 2012 sebesar Rp 1.606.107,- per orang.¹⁴

Biaya ruang perawatan, kunjungan dokter dan perawat distandarkan dengan biaya kelas II sebesar Rp 384.000,- per hari dan ditambah dengan biaya pendaftaran (administrasi) sebesar Rp 12.500,-. Biaya total perawatan adalah keseluruhan biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien sejak pasien terdiagnosis sepsis masuk ke ruang rawat instalasi rawat inap hingga keluar dari rumah sakit dalam keadaan sembuh. Rata-rata biaya total perawatan per hari diperoleh dengan cara menjumlahkan seluruh biaya yang dikeluarkan masing-masing pasien per hari selama di rumah sakit berdasarkan kelompok kombinasi antibiotiknya, kemudian seluruh biaya perawatan dijumlahkan kemudian dibagi jumlah pasien.

Berdasarkan data pada Tabel 1 dan Tabel 2, total biaya langsung kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin lebih ren-

Tabel 1 Analisis biaya kesakitan (*Cost of Illness Analysis*) kombinasi antibiotik empirik Sefotaksim-Levofloksasin

No	Lama Rawat (Hari)	Biaya Langsung			Total Biaya Langsung	Biaya Tidak Langsung	COI
		Variable cost		Fixed Cost			
		Biaya Antibiotik Em-pirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan dan Pendaftaran			
1	13	Rp 938.728	Rp 5.169.472,09	Rp 865.000	Rp 5.004.500	Rp 694.265,39	Rp 12.671.965,48
2	7	Rp 817.376	Rp 1.753.988,13	Rp 1.360.000	Rp 2.700.500	Rp 373.835,21	Rp 7.005.699,34
3	17	Rp 2.171.168	Rp 4.791.972,31	Rp 385.000	Rp 6.540.500	Rp 907.885,51	Rp 14.796.525,82
4	16	Rp 2.171.168	Rp 4.824.824,35	Rp 185.000	Rp 6.156.500	Rp 854.480,48	Rp 14.191.972,83
5	6	Rp 814.188	Rp 4.152.566,11	Rp 65.000	Rp 2.316.500	Rp 320.430,18	Rp 7.668.684,29
6	4	Rp 542.792	Rp 2.578.432,09	Rp 105.000	Rp 1.548.500	Rp 213.620,12	Rp 4.988.344,21
7	18	Rp 3.120.120	Rp 20.294.282,33	Rp 960.000	Rp 6.924.500	Rp 961.290,54	Rp 32.260.192,87
Rata-rata	12	Rp 1.510.791,43	Rp 6.223.648,20	Rp 560.714,29	Rp 455.928,57	Rp 617.972,49	Rp 13.369.054,98

Tabel 2 Analisis biaya kesakitan (*Cost of Illness Analysis*) kombinasi antibiotik empirik Sefotaksim-Eritromisin

No	Lama Rawat (Hari)	Biaya Langsung			Total Biaya Langsung	Biaya Tidak Langsung	COI
		Variable cost		Fixed Cost			
		Biaya Antibiotik Em-pirik	Biaya Penunjang	Biaya Tindakan dan Pendaftaran			
1	14	Rp 444.410	Rp 54.334.198,50	Rp 1.080.000	Rp 5.388.500	Rp 747.670,42	Rp 61.994.778,92
2	12	Rp 157.240	Rp 7.473.671,00	Rp 105.000	Rp 4.620.500	Rp 640.860,36	Rp 12.997.271,36
3	13	Rp 117.930	Rp 7.731.252,24	Rp 2.320.000	Rp 5.004.500	Rp 694.265,39	Rp 15.867.947,63
4	8	Rp 314.480	Rp 6.471.336,15	Rp 1.880.000	Rp 3.084.500	Rp 427.240,24	Rp 12.177.556,39
5	10	Rp 353.790	Rp 3.394.582,20	Rp 80.000	Rp 3.852.500	Rp 534.050,3	Rp 8.214.922,50
Rata-rata	11	Rp 277.570	Rp 15.881.008,02	Rp 1.093.000	Rp 4.390.100	Rp 608.817,34	Rp 22.250.495,36

Tabel 3 Biaya total biaya kesakitan (COI) dan penghematan biaya (*cost containment*) pasien sepsis sumber infeksi saluran pernapasan di salah satu rumah sakit di Bandung tahun 2010–2012

Jenis Biaya	Kombinasi Seftazidim- Levofloksasin	Kombinasi Sefotaksim- Eritromisin	Nilai p
(Rata-rata/orang)	(Rp)	(Rp)	($\alpha = 0.05$)
Biaya Langsung			
Biaya Antibiotik Empirik	1.510.791,43	277.570,00	
Biaya Obat Penunjang	6.223.648,20	15.881.008,02	
Biaya Tindakan	560.714,29	1.093.000,00	
Biaya Ruang Rawat + Pendaftaran	4.455.928,57	4.390.100,00	
Total Biaya Langsung	12.751.082,49	21.641.678,02	
Biaya Tidak Langsung			
Kehilangan Pendapatan	617.972,49	608.817,34	
Total Biaya Kesakitan(COI)	13.369.054,98	22.250.495,36	0,22
<i>Cost Containment</i>		8.881.440,38	

dah daripada sefotaksim-eritromisin tetapi biaya tidak langsung kombinasi seftazidim-levofloksasin lebih tinggi daripada sefotaksim-eritromisin. Perbedaan biaya tidak langsung tersebut terjadi karena rata-rata lama hari rawat pasien berbeda, yaitu 12 hari untuk seftazidim-levofloksasin dan 11 hari untuk sefotaksim-eritromisin.

Biaya antibiotik empirik kombinasi sefotaksim-eritromisin lebih rendah dibandingkan dengan antibiotik empirik kombinasi seftazidim-levofloksasin, namun rata-rata biaya langsung kombinasi sefotaksim-eritromisin memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi seftazidim-levofloksasin. Hal tersebut dikarenakan terdapat tambahan biaya tindakan penunjang pada kombinasi seftazidim-eritromisin. Tindakan tersebut berupa pemberian transfusi trombosit dengan harga per unit Rp 3.000.000,-.

Transfusi trombosit tersebut diperlukan karena pada pasien sepsis terjadi perubahan fisiologis tubuh yang dikenal dengan trombositopenia. Trombositopenia merupakan suatu

keadaan dengan jumlah trombosit darah perifer kurang dari normal yang disebabkan oleh penurunan produksi, distribusi abnormal, dan destruksi trombosit yang meningkat. Penyakit ini dapat disebabkan oleh penyakit autoimun, infeksi virus atau bakteri, dan *Drug Induced Thrombocytopenia* (DIT). Kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin merupakan golongan DIT.^{15,16} Efek samping kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin lebih memicu penurunan nilai trombosit pada pasien sepsis sehingga diperlukan transfusi trombosit. Transfusi ini diberikan apabila penurunan trombosit pasien <100.000/mm.^{3,17}

Nilai COI yang diperoleh adalah sebesar Rp 13.369.054,98,- \approx Rp 13.369.055,-. Nilai tersebut merupakan perkiraan biaya yang harus dikeluarkan pasien sepsis yang sembuh dengan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin dengan rata-rata lama hari rawat 12 hari, sedangkan pasien sepsis yang sembuh dengan kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin diperkirakan harus mengeluarkan biaya sebesar Rp 22.250.495,36,- \approx Rp.

22.250.495,- dengan rata-rata lama hari rawat 11 hari.

Biaya penggunaan antibiotik seftazidim-levofloksasin memang lebih mahal dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin, yaitu sebesar Rp 1.233.221,43,- namun apabila dianalisis secara keseluruhan biaya yang terkait maka total biaya kesakitan kombinasi seftazidim-levofloksasin lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi sefotaksim-eritromisin.

Berdasarkan data tersebut dapat dilakukan analisis bahwa dengan menggunakan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin dapat dilakukan penghematan biaya (*cost containment*) sebesar Rp 8.881.440,38,- \approx Rp 8.881.440,- dibandingkan dengan menggunakan kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin. Nilai rata-rata COI kombinasi sefotaksim-eritromisin lebih besar daripada seftazidim-levofloksasin, walaupun secara statistik nilai tersebut tidak berbeda signifikan (nilai $p=0,22$).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pengambilan data secara retrospektif sehingga dimungkinkan terjadi *recall bias*. Selain itu, jumlah sampel yang sedikit dikarenakan rekam medik pasien yang tidak lengkap sehingga tidak memenuhi syarat penelitian.

Simpulan

Nilai biaya kesakitan (*cost of illness*) pasien sepsis sembuh dengan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin lebih rendah daripada kombinasi antibiotik empirik sefotaksim-eritromisin. Penghematan biaya (*cost containment*) yang dapat dilakukan sebesar Rp 8.881.440,- dengan kombinasi antibiotik empirik seftazidim-levofloksasin pada pasien sepsis sumber infeksi pernapasan.

Daftar Pustaka

1. Khan ZU, Salzman GA. Management of sepsis: The surviving sepsis guidelines for early therapy. *Hospital Physiscians*, 2007, 43(6): 21–30.
2. Napitupulu H. Laporan kasus sepsis. *Anestesia and Critical Care*, 2010, 28(3): 50–58.
3. Anna F, Wibisono MJ. Manajemen sepsis pada pneumonia. *Majalah Kedokteran Respirasi*, 2010, 1(2): 52–56.
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, 2010, 36(2): 222–231.
5. Yefta EK, Yuniati T, Rahayuningsil SR. Validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis pada sepsis neonatal bakterialis. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 2009, 59(12): 601–606.
6. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*, 2006, 129(6): 1432–1440.
7. Sodik D. Pola penggunaan antibiotik dan pola kuman pada pasien sepsis rawat inap RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung (skripsi). Sumedang: Universitas Padjadjaran, 2012.
8. Suharjo J, Chayono B. Terapi antibiotika empiris pada sepsis berdasarkan organ terinfeksi. *Jurnal Kedokteran dan Farmasi*, 2007, 20(2): 85–90.
9. Levi MM, Fink MP, Marshall, Abraham E, Angus D, Cooket D, et al. International Sepsis Definitions Conference, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Intensive Care Medicine*, 29: 530–538.
10. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious diseases society of America/ American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.

-
- Clinical Infectious Diseases, 2007, 44(2): 27–72.
11. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171(4): 388–416.
 12. Turban E. *Cost Containment in Hospitals*. An Aspen Publication: Maryland. 1980.
 13. Tarricone R, Cost of illness analysis: what room in health economics?. *Health Policy*, 2006, 77(1): 51–63.
 14. Badan Pusat Statistik: Pengembangan beberapa indikator utama sosial ekonomi Indonesia 2012. <http://www.bps.go.id/aboutus.php?booklet=1>. Diakses 24 Maret 2012.
 15. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clinical Pharmacokinetics*, 2005, 44(10): 1009–1034.
 16. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit Edisi 6*. EGC: Jakarta. 2006.
 17. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2003, 122(1): 10–23.