

EVALUASI EFEKTIVITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PADA PASIEN RAWAT INAP PENDERITA INFEKSI SALURAN PERNAPASAN BAWAH DI RUMAH SAKIT PANTI RAPIH YOGYAKARTA PERIODE JANUARI-JUNI 2005

Fajar Prasetya¹⁾, Zullies Ikawati²⁾

Kelompok Bidang Ilmu Farmakologi-Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman

e-mail: fajar_prasetya@yahoo.co.id¹⁾

Laboratorium Farmasi Klinik dan Farmakoterapi Fakultas Farmasi
Universitas Gajah Mada²⁾

ABSTRACT

The non-TBC lower respiratory infection is a kind of infection that can attack bronchus, bronchioles and lung, the clinical manifestation can chronicle and severe. Generally the caused in children is virus and bacteria while in adult is bacteria, which is using antibiotics in medical attention. The purpose of research is to find out the infection pattern and the kind of antibiotics and to evaluate the using antibiotics based on effectivity. The non-experimental research that was form in a retrospective survey was done through medical record of patient with the lower respiratory infection in the time limit of january-june 2005 in Panti Rapih Hospital. The using of antibiotics was surveyed from medical record then analyzed using quantitative descriptive and presented in percentage. The result was that the most infection from patient with lower respiratory infection is bronchitis 45 % from 132 patients with 137 cases, the biggest percentage is man 58 % and placed in children age between 0-14 years old 52 % with the length of medical attention 6 days in average. Based on this research 95 % gave clinical respond of fever decerease within 2-6 days and 45 % showed heal conditions, 40 % better, 10 % not heal and 5 % died.

Keywords: lower respiratory infection, usage, antibiotics evaluation

ABSTRAK

Infeksi saluran pernapasan bawah non TBC merupakan suatu golongan infeksi yang dapat menyerang bronkus, bronkiolis, dan paru, manifestasi kliniknya dapat bersifat akut dan kronis. Umumnya pada anak-anak penyebabnya adalah virus dan bakteri, sedangkan pada orang dewasa adalah bakteri, yang dalam pengobatannya menggunakan antibiotika. Penelitian ini bertujuan mengetahui pola infeksi dan jenis antibiotika serta mengevaluasi penggunaan antibiotika berdasarkan efektivitas. Penelitian non eksperimental yang berbentuk survei retrospektif dilakukan melalui rekam medik pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah yang menjalani rawat inap pada kurun waktu Januari-Juni 2005 di RS Panti Rapih Yogyakarta, kemudian dianalisis secara deskriptif kuantitatif yang dinyatakan dengan presentase. Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa jenis infeksi yang terbanyak pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah adalah bronkitis 45 % dari 132 pasien dengan 137 kasus, presentase terbesar pada pria 58 % dan terdapat pada anak-anak dengan umur 0-14 tahun 52 %, dengan lama rawat rata-rata 6 hari. Berdasarkan penelitian 95 % memberikan respon klinik turunnyanya demam dalam 2-6 hari, dan sebanyak 45 % menunjukkan kesembuhan, membaik 40 %, tetap belum sembuh 10 %, serta meninggal 5 %.

Kata Kunci: infeksi saluran pernapasan bawah, penggunaan, evaluasi antibiotika

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernafasan bawah non TBC merupakan suatu golongan infeksi yang dapat menyerang bronkus, bronkiolus dan paru, manifestasi klinisnya dapat bersifat akut dan kronis. Umumnya pada anak-anak penyebabnya adalah virus dan bakteri, pada orang dewasa penyebabnya adalah bakteri (Rasmin, 1997). Saluran pernafasan bawah sangat mudah terkena infeksi oleh bermacam-macam mikroorganisme, karena ia adalah salah satu sistem organ yang berhubungan langsung dengan lingkungan (Schulman, 1994).

Infeksi saluran pernafasan merupakan penyakit yang banyak diderita masyarakat. Survey kesehatan rumah tangga (2001) menunjukkan bahwa 36 % kematian bayi dan 13 % kematian anak balita disebabkan oleh ISPA, juga disebutkan bahwa sebagian besar mortalitas ISPA disebabkan oleh pneumonia. Di daerah Istimewa Yogyakarta infeksi saluran pernafasan bawah merupakan 6,32 % dari seluruh penyakit, dan merupakan 9,04 % penyakit penyebab kematian (Anonim 2001). Insidensi tahunan infeksi saluran pernafasan bawah relatif masih sangat tinggi dinegara sedang berkembang seperti Indonesia. Rachmatullah (1994) menyebutkan bahwa infeksi saluran pernafasan bawah banyak ditemukan di Indonesia dengan angka kesakitan dan kematian yang cukup tinggi. Hal ini sangat berbeda dengan insidensi infeksi saluran pernafasan bawah di Amerika Serikat relatif sudah rendah, yaitu 4 juta kasus pneumonia pertahun, hanya satu juta diantaranya perlu perawatan rumah sakit (Halm dan Teirstein, 2002).

Pola pengobatan antibiotika dirumah sakit biasanya masih berdasarkan pengalaman klinis dan empirik, belum didasarkan pada pola kuman dan sensitivitas dari

antibiotika. Hal ini menyebabkan pengobatan tidak efektif serta efisien dan lebih jauh lagi dapat meningkatkan resistensi bakteri terhadap antibiotika, kekambuhan/relaps dan waktu penyembuhan yang lebih lama (Dwiprahasto dkk, 1995).

Dari penelusuran awal yang dilakukan terhadap pasien rawat inap dengan diagnosis infeksi saluran pernafasan bawah di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta selama periode Januari-Juni 2005, ditemukan 214 kasus dengan berbagai jenis antibiotika yang digunakan. Banyaknya jenis antibiotika yang beredar saat ini dan adanya kuman yang resisten terhadap beberapa antibiotika, dan di satu sisi pengembangan antibiotika untuk terapi infeksi saluran pernafasan telah banyak menurunkan morbiditas dan mortalitas menyebabkan pemilihan antibiotika yang efektif, efisien, aman dan sedikit efek samping pada pasien infeksi saluran pernafasan semakin kompleks yang memerlukan berbagai pertimbangan baik dari segi kualitas maupun harga yang terjangkau, walaupun dilakukan secara empirik. Selain itu penentuan diagnosis yang tepat sangat diperlukan agar penggunaan obatnya bisa rasional yaitu: tepat indikasi, tepat penderita, tepat obat, tepat dosis, dan waspada terhadap efek samping obat (Anonim, 1998). Berdasarkan hal yang disebut di atas, maka perlu dilakukan suatu penelitian untuk memperoleh gambaran tentang penyakit infeksi dan evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika dengan infeksi pernafasan bawah di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta periode Januari-Juni 2005.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimen dilakukan dengan rancangan deskriptif evaluatif melalui penelusuran

data secara retrospektif terhadap rekam medik penderita infeksi saluran pernapasan bawah yang dirawat di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta selama kurun waktu Januari hingga Juni 2005. Diambil seluruh kasus yang memenuhi kriteria inklusi. Ditempuh tahap-tahap penelitian yang merupakan urutan kegiatan.

Bahan penelitian berupa catatan rekam medik pasien rawat inap dengan diagnosis infeksi saluran pernafasan bawah yang dirawat di RS Panti Rapih Yogyakarta selama kurun waktu Januari hingga Juni 2005 yang mendapat terapi antibiotika, hasil pemeriksaan radiologi, hasil pemeriksaan laboratorium (hasil kultur dan sensitivitas tes, hasil sputum, hasil pemeriksaan darah lengkap).

Alat penelitian dalam penelitian ini adalah berupa formulir penelitian terstruktur untuk mencatat data rekam medik penderita infeksi saluran pernapasan bawah. Data yang dikumpulkan dicatat dalam form penelitian meliputi identitas pasien, riwayat penyakit pasien, diagnosis, tanda-tanda vital, pemakaian antibiotika, pemakaian obat lain, pemeriksaan laboratorium (sputum, kultur, sensitivitas dan darah lengkap), pemeriksaan radiologi. Alat penelitian lain berupa SPM RS Panti Rapih Yogyakarta tahun 1998, pedoman penggunaan antibiotik untuk infeksi saluran pernafasan bawah oleh WHO tahun 2003, dan referensi standar terapi yang berkaitan dengan penelitian ini, yaitu untuk infeksi saluran pernapasan bawah.

Penelitian dilaksanakan dalam beberapa tahap. Tahap pertama adalah proses penelusuran dan pengumpulan data. Tahap kedua adalah proses pengolahan data. Tahap ketiga adalah analisis dan evaluasi data, dan tahap keempat adalah pengambilan kesimpulan dan saran.

PEMBAHASAN

Deskripsi umum hasil penelitian, akan disajikan dalam dua kategori besar. Pertama adalah pola penyakit infeksi saluran pernafasan bawah dan yang kedua adalah evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah. Karakteristik subyek penelitian dalam hal ini dikelompokan berdasarkan umur, jenis kelamin, dan diagnosis masuk ditampilkan pada Tabel 1.

Pada penelitian ini pola penyakit infeksi saluran pernapasan bawah yang didapat dari 214 kasus rawat inap dengan infeksi saluran pernafasan bawah selama kurun waktu bulan Januari sampai Juni 2005 di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta, dipilih 137 kasus terdiri dari 132 pasien yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan pengamatan terhadap pola penggunaan antibiotika berdasarkan distribusi jenis penyakit infeksi saluran pernafasan bawah yang didapatkan dari uji kultur sputum, darah, urin, dan faeses. Kemudian melakukan distribusi kasus berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin yang terdapat dalam catatan rekam medik pasien serta lama hari rawat di rumah.

Ada beberapa cara untuk menyatakan efektivitas antibiotika, yaitu dengan melihat apakah kuman penyebab sudah tidak ada dalam pemeriksaan kultur bakteri, angka leukosit yang sudah normal, pemeriksaan sputum negatif, turunnya demam pada suhu tubuh normal 36-37,8 °C dalam 24-72 jam, serta perbaikan tanda-tanda vital, dan dibandingkan antara sebelum pemberian terapi antibiotika dengan sesudah terapi antibiotika.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian penggunaan antibiotika pasien rawat inap dengan infeksi saluran pernapasan bawah di RS Panti Rapih Yogyakarta periode Januari-Juni 2005

| Kelompok Umur (Tahun) | | Jumlah (%) | |
|-----------------------|--|-------------|--|
| 0 – 14 (anak) | | 69 (53 %) | |
| 15 – 40 (dewasa) | | 15 (11 %) | |
| 41 – 65 (dewasa) | | 19 (14 %) | |
| > 65 | | 29 (22 %) | |
| Total | | 132 (100 %) | |

| Jenis Kelamin | | | |
|---------------|-----|--------|-----|
| Pria | | Wanita | |
| Jumlah | % | Jumlah | % |
| 41 | 53 | 28 | 51 |
| 7 | 9 | 8 | 14 |
| 12 | 16 | 7 | 13 |
| 17 | 22 | 12 | 22 |
| 77 | 100 | 55 | 100 |
| (58 %) | | (42 %) | |

| Diagnosis Masuk | Jumlah (%) |
|-----------------|-------------|
| Bronkitis | 60 (45 %) |
| Bronkiektasis | 10 (8 %) |
| Pneumonia | 12 (9 %) |
| Bronkopneumonia | 50 (38 %) |
| Total | 132 (100 %) |

Pasien di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta dengan infeksi saluran pernafasan bawah tidak semuanya dilakukan pemeriksaan sesudah terapi seperti disebut di atas, sehingga efektivitas antibiotika hanya diamati berdasarkan turunnya demam secara berangsur-angsur pada suhu tubuh normal 36-37,8 °C dalam 24-72 jam, serta perbaikan klinis pasien.

Evaluasi efektivitas antibiotika berdasarkan turunnya demam dilakukan pada pasien infeksi saluran pernapasan bawah yang hanya mendapat antibiotika tunggal dan kombinasi dengan turunnya demam > 2 hari (Dahlan dan Soemantri, 1992).

Dari Tabel 2 terlihat efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan turunnya demam pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah tertinggi ditemukan 69 (77.3 %) kasus pada turunnya demam 1-3 hari dan 16 (22.7 %) kasus dengan turunnya demam \geq 4 hari.

Penggunaan seftriakson 4 g/hari selama 3 hari telah berhasil mengatasi demam infeksi saluran pernapasan bawah dengan baik dimana demam umumnya mereda pada hari ke-3 (Mansjoer, 1999).

Evaluasi efektivitas antibiotika berdasarkan turunnya demam dilakukan pada pasien infeksi saluran pernapasan bawah yang hanya mendapat antibiotika tunggal dan kombinasi dengan turunnya demam > 2 hari (Dahlan dan Soemantri, 1992).

Respon klinis atau hasil pengobatan merupakan tahap akhir dalam perawatan di rumah sakit yang sangat diharapkan semua pihak untuk dicapainya perbaikan kondisi dan kesembuhan pasien. Respon klinis merupakan keadaan yang tergantung banyak faktor antara lain berat ringannya penyakit, daya tahan tubuh pasien, efektivitas dan ketepatan pengobatan yang ditunjang juga oleh keberhasilan perawatan selama di rumah sakit.

Tabel 2. Efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan turunnya demam pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah di RS Panti Rapih Yogyakarta periode Januari-Juni 2005.

| Antibiotika | Frekuensi | Turunnya Demam | | | |
|----------------|-----------|----------------|--------|----------|--------|
| | | 1-3 hari | | ≥ 4 hari | |
| | | n | % | n | % |
| Sefadroksil | 5 | 4 | 80 | 1 | 20 |
| Seftriakson | 15 | 11 | 73 | 4 | 27 |
| Sefotaksim | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| Sefiksim | 12 | 12 | 100 | 0 | 0 |
| Seftizoksim | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| Sefepim | 3 | 3 | 100 | 0 | 0 |
| Gentamisin | 10 | 8 | 80 | 2 | 20 |
| Erytomisin | 10 | 7 | 70 | 3 | 30 |
| Amoksisilin | 9 | 5 | 56 | 4 | 44 |
| Ampisilin | 1 | 0 | 0 | 1 | 100 |
| Ko-Amoksiklav | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Levofloksasin | 4 | 3 | 75 | 1 | 25 |
| Siprofloksasin | 2 | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Metronidasol | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Kotrimoksazol | 4 | 3 | 75 | 1 | 25 |
| Jumlah | 87 | 69 | 77.3 % | 16 | 22.7 % |

Jadi hasil pengobatan yang buruk belumlah pasti sebagai akibat langsung dari penggunaan obat yang tidak benar, tetapi pengobatan yang rasional sangatlah jelas menunjang kesembuhan pasien. Dalam penelitian ini peneliti mengambil data respon klinis/hasil pengobatan berdasarkan pernyataan dokter pada lembar “keterangan keadaan keluar”.

Respon klinis diklasifikasikan ke dalam 4 kategori yaitu: sembuh, membaik, belum sembuh (tetap) atas permintaan sendiri (APS), boleh pulang (BLPL) dan meninggal dunia (M), yang merupakan pernyataan yang ditulis oleh dokter yang menangani pada waktu pasien mau pulang. Evaluasi efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan respon klinis dilakukan pada pasien infeksi saluran pernapasan bawah yang mendapatkan antibiotika tunggal dan kombinasi.

Dari penelitian ini secara umum penggunaan antibiotika pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah memberikan respon sembuh yaitu 45 %,

membaik 40 %, tetap belum sembuh 10%, dan meninggal 5 %. Efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan respon klinis pada pasien infeksi saluran pernapasan bawah secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 3.

Dari penelitian ini ditemukan pasien infeksi saluran pernapasan bawah dengan respon klinis sembuh (BLPL 45 %), membaik (BLPL 36 %, APS 4 %), tetap belum sembuh (BLPL 2 %, APS 8 %, dan M 5 %). Pasien meninggal dunia pada pasien bronkitis 1 kasus, pneumonia 1 kasus, dan bronkopneumonia 6 kasus. Pasien meninggal dikarenakan pasien mengalami apnea yaitu gagal napas atau penghentian pernapasan yang menyebabkan asidosis dan vasokonstriksi arteriol paru. Terapi yang diberikan adalah seftriakson dalam dosis tunggal dimana tidak dianjurkan diberikan dalam bentuk tunggal karena tidak dapat memberikan perlindungan yang adekuat terhadap beberapa bakteri patogen yang potensial misalnya *P. aeruginosa* (Clarke dkk, 1994).

Tabel 3. Efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan respon klinis pada pasien infeksi saluran pernapasan bawah di RS Panti Rapih Yogyakarta periode Januari-Juni 2005

| Gol. Antibiotika | Jenis Antibiotika | Frek. | S n (%) | B n (%) | Tetap BS n (%) | M n (%) | Efektiv. Gol. AB |
|------------------------|-------------------|-------|------------|------------|-------------------|------------|------------------|
| Sefalospirin (Lini II) | Sefadroksil | 12 | 10(84%) | 1(8%) | 0 | 1(8%) | 44% sembuh |
| | Sefradin | 2 | 0 | 1(50%) | 0 | 1(50%) | |
| | Sefprozil | 3 | 2(66%) | 0 | 1(34%) | 0 | |
| | Sefuroksim | 3 | 2(66%) | 1(34%) | 0 | 0 | |
| | Sefotaksim | 7 | 4(58%) | 2(29%) | 1(13%) | 0 | |
| | Seftriakson | 37 | 11(30%) | 17(46%) | 5(14%) | 4(10%) | |
| | Seftazidim | 3 | 1(34%) | 0 | 2(66%) | 0 | |
| | Sefiksिम | 28 | 9(33%) | 18(65%) | 1(2%) | 0 | |
| | Seftizoksim | 6 | 5(84%) | 1(16%) | 0 | 0 | |
| | Sulperason | 1 | 0 | 1(100%) | 0 | 0 | |
| Kuionolon (Lini II) | Sefotiam | 1 | 1(100%) | 0 | 0 | 0 | 33% Sembuh |
| | Sefepim | 4 | 2(50%) | 2(50%) | 0 | 0 | |
| | Ofloksasin | 5 | 2(40%) | 1(20%) | 2(40%) | 0 | |
| | Levofloksasin | 24 | 10(42%) | 9(38%) | 2(8%) | 3(12%) | |
| | Gatifloksasin | 10 | 1(10%) | 6(60%) | 2(20%) | 1(10%) | |
| Makrolida (lini I) | Siprofloksasin | 4 | 1(25%) | 2(50%) | 1(25%) | 0 | 45% Sembuh |
| | Klindamisin | 3 | 1(34%) | 0 | 2(66%) | 0 | |
| | Spiramisin | 1 | 1(100%) | 0 | 0 | 0 | |
| | Azytromisin | 2 | 1(50%) | 0 | 1(50%) | 0 | |
| Penisilin (Lini I) | Streptomisin | 1 | 1(100%) | 0 | 0 | 0 | 73% Sembuh |
| | Erytromisin | 13 | 5(38%) | 7(54%) | 0 | 1(8%) | |
| | Ampisilin | 2 | 1(50%) | 1(50%) | 0 | 0 | |
| | Amoksisilin | 16 | 14(88%) | 2(22%) | 0 | 0 | |
| | Ko-amoksiklav | 4 | 2(50%) | 2(50%) | 0 | 0 | |
| | Sulbaktam | 1 | 0 | 1(100%) | 0 | 0 | |
| | Gentamisin | 13 | 4(30%) | 7(54%) | 1(8%) | 1(8%) | |
| | Amikasin | 2 | 1(50%) | 1(50%) | 0 | 0 | |
| Lainnya | Metronidazol | 3 | 1(34%) | 2(66%) | 0 | 0 | |
| | Kotrimoksazol | 6 | 3(50%) | 3(50%) | 0 | 0 | |
| | Thiamfenikol | 1 | 1(100%) | 0 | 0 | 0 | |
| | Total | 218 | 97(45%) | 88(40%) | 21(10%) | 12(5%) | |

Keterangan: S= sembuh, B= membaik, BS= belum sembuh, M= meninggal

Pada tabel 3 terlihat efektivitas penggunaan antibiotika lini kedua golongan sefalosporin memberikan respon klinis sembuh 44 %, golongan kuionolon 33 %, sedangkan antibiotika lini pertama yaitu golongan penisilin dan makrolida memberikan respon klinis sembuh lebih tinggi yaitu 73 % dan 45 %. Perhitungan ini didapat dengan cara menjumlahkan total pasien yang sembuh kemudian dibagi dengan jumlah frekuensi penggunaan obat disetiap golongan.

KESIMPULAN

Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa jenis infeksi yang terbanyak pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan bawah adalah bronkitis 60 (45 %) kasus dari 132 pasien dengan 137 kasus, persentase terbesar pada pria 77 (58 %) dan terdapat pada umur anak-anak 0-14 tahun 52 %, dengan lama rawat rata-rata 6 hari. Efektivitas penggunaan antibiotika berdasarkan respon klinis

pasien sembuh boleh pulang 45 %, membaik (boleh pulang 36 %, atas permintaan sendiri 4 %), tetap belum sembuh (boleh pulang 2 %, atas permintaan sendiri 8 %, dan meninggal 5 %). Antibiotika lini pertama yaitu golongan penisilin memberikan respon klinis sembuh paling tinggi yaitu 73 %.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Pimpinan Rumah Sakit Panti Rapih yang telah bersedia memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clarke, F.H.; Zemcov, S.J.V.; & Hubinette, M.M. **1994**, Comparativ In Vitro Activity of FK- 307, A New Cephalosporin Antibiotic. *Diagn Micro Infec Dis*, 20; 27-23.
2. Dahlan, Z.; & Soemantri, E.S. **1992**, Pedoman Pengelolaan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Akut Pemilihan Secara Empirik, *M.K.I* (3), 110-116.
3. Dwiprahasto, I.; Kristin, E.; & Mustofa. **1995**, *Penggunaan Antibiotika Rasional*, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, 1-29, 146-166; Yogyakarta.
4. Halm, E.A.; & Teirstein, A.S. **2002**, Management of Community-Acquired Pneumonia, *NEJM*, 347: 2039-2045.
5. Mansjoer, A.; Triyanti, K.; Savitri, R.; Wardhani, W.I.; Setyowulan, W.; Tiara, A.D.; & Hamsah, A. **2000**, *Infeksi Saluran Pernapasan Bawah*, Kapita Selekta Kedokteran, Edisi Ketiga, Jilid Pertama, Media Aesculapulus; Jakarta, 421-425.
6. Rasmin, M. **1997**, Infeksi Saluran Nafas Bawah, *M.K.I*, 47, (6), 271-272.
7. Rachmatullah. **1996**, Infeksi Saluran Nafas Bawah Akut Pada Orang Dewasa, *M.K.I*, 44 (8), 486-494.
8. Schulman, S.T.; Phair, J.; & Sommers, H. **1994**, *The Biologic & Clinical Basic of Infectious Diseases*, Fourth Edition, wahab, S., Editor Edisi Bahasa Indonesia, *Dasar Biologis & Klinis Penyakit Infeksi*, Fakultas Kedokteran UGM, Gadjah Mada University Press; Yogyakarta, 521-535, 606-607