

ANALISIS EFEKTIFITAS-BIAYA ANTARA KOMBINASI SALBUTAMOL-IPRATROPIUM DENGAN SALBUTAMOL PADA SERANGAN ASMA

Amelia Lorensia*, Ferdias Kurnia Bahari

Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

*amelia.lorensia@gmail.com

ABSTRAK

Pengobatan serangan asma merupakan perlu mendapatkan perhatian untuk mendapatkan pengobatan yang efektif dan efisien. Lini pertama dari pengobatan serangan asma adalah salbutamol nebulasi, namun beberapa pengobatan asma membutuhkan tambahan kombinasi ipratropium. mengetahui *cost-effectiveness* dengan penggunaan kombinasi salbutamol dan ipratropium bromide dengan salbutamol tunggal terhadap perbaikan gejala asma dan lama perawatan pada pasien serangan asma. Desain penelitian menggunakan retrospektif dari data rekam medis pasien asma di suatu RS di Surabaya pada periode Januari-Oktober 2017. Variabel tergantung adalah biaya dan *outcome* klinis (lama perawatan dan hilangnya gejala sesak). Analisa data yang digunakan adalah perhitungan ACER dan uji beda. Subjek penelitian sebanyak 64 orang, yang terdiri dari 23 orang kelompok A (salbutamol-ipratropium) dan 41 orang dari kelompok B (salbutamol). Kelompok A lebih *cost-effective* dalam lama perawatan dan *trade-off* dalam menurunkan gejala asma dibandingkan kelompok B. Tidak ada perbedaan signifikan antara biaya ($p(0,816) > 0,05$), lama perawatan ($p=0,386 > 0,05$) dan perbaikan gejala asma ($p(0,676) > 0,05$). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada tingkat serangan asma lainnya dan komponen biaya/*outcome* lainnya.

Kata kunci: analisis efektifitas-biaya, ipratropium, salbutamol, serangan asma

ABSTRACT

Treatment of asthma exacerbation is necessary to get attention to get effective and efficient treatment. The first line of treatment for asthma exacerbation is nebulation salbutamol, but some asthma treatments require additional combinations of ipratropium. know the cost-effectiveness with the use of a combination of salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone to improve asthma symptoms and length of treatment in patients with asthma attacks. The study design was retrospective from medical record data of asthma patients in a hospital in Surabaya in the period from January-October 2017. Dependent variables were cost and clinical outcome (duration of treatment and loss of breathless symptoms). Data analysis used was ACER calculation and different test. The subjects were 64 people, consisting of 23 people in group A (salbutamol-ipratropium) and 41 people in group B (salbutamol). Group A was more cost-effective in length of treatment and trade-off in reducing asthma symptoms than in group B. There was no significant difference between costs ($p(0.816) > 0.05$), length of treatment ($p=0.386 > 0.05$) and improvement of asthma symptoms ($p(0.676) > 0.05$). Therefore, further research was needed on the level of other asthma attacks and other cost/outcome components.

Keywords: *asthma exacerbation, cost-effectiveness analysis, ipratropium, salbutamol*

PENDAHULUAN

Di Indonesia, prevalensi asma diperkirakan sebesar 3,32% sedangkan prevalensi asma di propinsi Jawa Timur sebesar 2,62%¹. Penatalaksanaan asma di rumah sakit biasanya dialami pada pasien yang mengalami serangan asma. Serangan asma adalah perburukan akut atau sub-akut pada gejala dan fungsi paru dari kondisi status asma pasien yang biasanya². Penggunaan terapi di rumah sakit dengan berbagai macam pengobatan asma dapat menimbulkan *drug related problem* (DRP), seperti permasalahan keamanan^{3,4,5} dan efektifitas⁶ aminofilin yang merupakan obat rentang terapi sempit, beta-2 agonis yang merupakan terapi lini pertama^{5,7}, kortikosteroid dengan dosis besar⁸. Serangan asma merupakan penyebab terbesar pasien masuk ke IGD. Di Amerika, kejadiannya mencapai 67 dari 10,000 pada tahun 2002⁹.

Penelitian sebelumnya oleh Lorensia *et al.*¹⁰, menyatakan pengobatan tidak diperlukan pada pasien asma bronkial mencapai Rp. 23,991,039.20 dan biaya terapi obat

pasien asma bronkial lebih mahal dari yang diperlukan mencapai Rp. 4,640,488.00 artinya banyak terapi yang tidak perlu diberikan, bila biaya obat tidak efisien maka dampak negatifnya kepada pasien yang harus mengeluarkan biaya lebih untuk pengobatan. Selain itu, makin banyak terapi yang digunakan pasien maka meningkatkan risiko DRP^{11,12}.

Apoteker sebagai salah satu tenaga kesehatan, berperan penting dalam pengobatan asma, termasuk dalam mengidentifikasi dan mencegah DRP. Pertimbangan rasionalitas pengobatan kini meliputi efisien dan efektivitas terapi. Efisien dalam hal ini akan sangat melibatkan biaya, baik berupa uang, waktu, barang, dan jasa. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian farmakoekonomi yang berfungsi untuk mendeksripsikan dan menganalisis biaya terapi obat atau biaya pengobatan dalam pelayanan kesehatan pada suatu sistem kesehatan yang luas dan pada masyarakat, salah satunya yaitu di rumah sakit¹³.

Penelitian pendahuluan menunjukkan ada dua terapi bronkodilator yang paling banyak digunakan untuk penanganan serangan

asma, yaitu salbutamol inhalasi tunggal dan kombinasi salbutamol-ipratropium. Kedua terapi tersebut masuk dalam pedoman pengobatan asma². Lini pertama pada pengobatan asma tingkat ringan-sedang adalah beta-2 agonis aksi cepat inhalasi, umumnya yang digunakan di rumah sakit di Indonesia adalah salbutamol inhalasi^{8,14,15}. Salbutamol dapat memberikan efek relaksasi otot polos saluran pernafasan untuk mengurangi gejala serangan asma. Namun, apabila terapi salbutamol tunggal belum memberikan efek yang optimal maka dapat ditambah ipratropium, suatu antikolinergik yang akan menghambat refleks vagal dengan menghambat kerja asetilkolin. Kombinasi salbutamol dan ipratropium bromide bermanfaat pada serangan asma dengan tingkat keparahan sedang². Penelitian lain oleh Kirkland *et al.*¹⁶, menyatakan secara keseluruhan, pasien yang menerima terapi kombinasi salbutamol dan antikolinergik inhalasi diperkirakan 65 pasien lebih sedikit per 1000 akan membutuhkan rawat inap setelah menerima terapi dibandingkan 231 per

1000 pasien yang menerima salbutamol saja. Meskipun terapi kombinasi salbutamol lebih efektif daripada salbutamol saja dalam mengurangi rawat inap pada peserta dengan serangan asma berat, tapi tidak ditemukan pada peserta serangan asma ringan-sedang ($P=0,02$).

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui *cost-effectiveness* dengan penggunaan kombinasi salbutamol dan ipratropium bromide dengan salbutamol tunggal terhadap perbaikan gejala asma dan lama perawatan pada pasien serangan asma yang mendapatkan terapi awal di IGD suatu RS (rumah sakit) di Surabaya.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan retrospektif dari data rekam medis pasien asma di suatu RS di Surabaya pada periode Januari-Oktober 2017 (Nomor uji etik: 070/276/03.2/2017). Variabel tergantung adalah biaya dan *outcome* klinis (lama perawatan dan hilangnya gejala sesak). Nomor ijin pengambilan data dari RS No. 070/276/03.2/2017.

Outcome

Pada penelitian ini menggunakan *outcome* berupa lama perawatan di IGD Rumah Sakit (dalam satuan menit) dan perbaikan/hilangnya gejala dari sesak. Perbaikan/hilangnya gejala asma adalah keluhan akhir pasien yang tercatat di rekam medik berupa masih terasa sesak atau tidak.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien serangan asma di RS tersebut. Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien serangan asma periode Januari 2017-Oktober 2017. Sampel (subjek) yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien asma melalui rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi antara lain: usia 17-45 tahun, tingkat keparahan serangan asma ringan-sedang. Kriteria eksklusi antara lain: pasien yang keluar rumah sakit dengan pulang paksa atau dirujuk ke rumah sakit lain atau meninggal; dan memiliki penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi variabel tergantung penelitian (diabetes mellitus, tuberkulosis, ISPA (Infeksi

Saluran Pernafasan Atas), status asmatikus, kanker, dan penyakit jantung koroner). Pengumpulan subjek dalam penelitian ini menggunakan *purposive sampling*.

Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari data rekam medis periode Januari-Agustus 2017 yang memenuhi kriteria subjek penelitian. Data tersebut kemudian direkap dalam lembar pengumpulan data.

Analisa Data

Dilakukan perhitungan ACER untuk mengetahui pengobatan yang *cost-effective* dengan masing-masing *outcome* klinis yaitu lama pengobatan di IGD dan perbaikan (hilangnya) gejala asma. Selain itu, juga dilakukan uji perbedaan besar biaya, lama pengobatan di IGD, dan perbaikan (hilangnya) gejala asma pada serangan asma dengan t-test bebas (parametrik) atau uji *Mann Whitney* (non-parametrik).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan data rekam medik, pasien serangan asma sebanyak 342 pasien, dari 342 pasien, dan yang

sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 64 pasien. Data karakteristik kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 1. Sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan pada masing-masing kelompok. Sebagian besar subjek dirawat di IGD saja dan gejala asma dapat tertangani, tanpa membutuhkan perawatan lebih lanjut di rawat inap,. Hanya satu orang dari masing-masing kelompok yang mendapatkan perawatan di rawat inap karena tidak mengalami perbaikan gejala asma. Dari hasil uji perbedaan karakteristik antar kelompok menunjukkan bahwa distribusi jenis kelamin, usia dan kedua *outcome* tidak ada perbedaan antara kelompok A dan B. Sedangkan distribusi karakteristik pekerjaan kedua kelompok subjek ada perbedaan yang signifikan (**tabel 1**).

Selain terapi yang dibandingkan, ada beberapa terapi lain yang juga digunakan subjek penelitian, seperti bronkodilator, kortikosteroid, dan infus (**tabel 2**).

Berdasarkan uji normalitas dengan *shapiro-wilk* (jumlah masing-masing sampel tiap kelompok <50), menunjukkan data biaya dari kedua

kelompok tidak terdistribusi normal pada data kelompok A ($P=0,023$), data kelompok B ($P=0,002$). Berdasarkan **tabel 3**, terlihat bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara sebaran data biaya kelompok A dan B. Bahkan pada data alat kesehatan, tenaga kesehatan, dan biaya kamar antara kedua kelompok tidak ada perbedaan signifikan ($p(0,816)>0,05$).

Biaya

Data uji normalitas dari *outcome* klinis berupa lama perawatan di IGD ($P=0,226$), dan Kelompok A dan Data *Outcome* Klinis lama perawatan di IGD Kelompok B ($P=0,001$), yang berarti data tidak terdistribusi normal (non parametrik). Uji selanjutnya adalah uji perbedaan menggunakan mann whitney u dengan nilai p untuk lama pengobatan di rumah sakit adalah 0,386 dan perbaikan gejala asma sebesar 0,676, yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok A dan B (**tabel 4**).

Penentuan biaya penelitian ini menggunakan pendekatan *bottom-up* yaitu, menggunakan aktivitas rinci dan data penggunaan input dari catatan (penggunaan yang teramati) pada

tingkat penyedia layanan untuk bromida sebesar Rp. 253.854,00 dan memperkirakan biaya unit^{17,18,19}. rata-rata biaya medis langsung Berdasarkan biaya medis langsung kelompok B yaitu salbutamol tunggal rata-rata dari kelompok A yaitu sebesar 257.386,00. kombinasi salbutamol dan ipratropium

Tabel I. Distribusi Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian		Kelompok A		Kelompok B		Uji perbedaan karakter antar kelompok (Nilai P)
		(n: 23)		(n: 41)		
		Frekuensi	Prosentase (%)	Frekuensi	Prosentase (%)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	11	17,18	15	23,44	0,129
	Perempuan	12	18,75	26	40,62	
Usia (tahun)	17-25	13	20,31	11	17,18	0,074
	26-35	4	6,25	11	17,18	
	36-45	6	9,37	19	29,68	
Outcome Klinis:	≤1 hari	22	34,37	40	62,5	0,151
Lama Perawatan di RS (hari)	>1 hari	1	1,56	1	1,56	
Outcome Klinis:	Gejala hilang	22	34,37	40	62,5	0,410
Perbaikan gejala asma	Gejala berkurang	1	1,56	1	1,56	
Pekerjaan	Pelajar	11	17,18	4	6,25	0,001
	Pegawai Negeri Sipil	1	1,56	3	4,68	
	Swasta	8	12,5	22	34,37	
	Ibu rumah tangga	3	4,60	12	18,75	

(Kelompok A: kombinasi salbutamol dan ipratropium bromide, Kelompok B: salbutamol tunggal
Nilai P>0,05 artinya data antara kelompok A dan B tidak ada perbedaan bermakna)

Tabel II. Terapi Serangan Asma di Rumah Sakit

Terapi Serangan Asma	Kelompok A (n: 23)		Kelompok B (n: 41)	
	Frekuensi	Prosentase*(%)	Frekuensi	Prosentase*(%)
Oksigen	6	26,09	14	34,14
Bronchodilator	23	100,00	41	100,00
antitusif ekspektoran	6	26,09	2	4,88
Kortikosteroid	14	60,87	41	100,00

(Kelompok A: kombinasi Salbutamol dan ipratropium bromide, Kelompok B: Salbutamol tunggal
)*)prosentase dari total Subjek per kelompok)

Tabel III. Data Biaya Medis Langsung

Perincian Biaya (Rp.)	Kelompok A (n: 23)	Kelompok B (n: 41)	Uji Perbedaan Nilai P
-----------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------

Obat	25.747	28.789	0,423
Alat Kesehatan	75.618	75.618	1,000
Tenaga Kesehatan	105.000	105.000	1,000
Biaya Kamar/ Fasilitas Penunjang	45.000	45.000	1,000
Total Biaya	251.365	254.407	0,816

(Kelompok A: kombinasi Salbutamol dan ipratropium bromide, Kelompok B: Salbutamol tunggal
Nilai $P > 0,05$ artinya data antara kelompok A dan B tidak ada perbedaan bermakna)

Tabel IV. Data Outcome Klinis

Outcome	Kelompok A (n: 23)	Kelompok B (n: 41)	Uji Perbedaan Nilai P
Lama pengobatan di rumah sakit (menit)	67,78	83,65	0,386
Perbaikan hilangnya gejala asma (%)	95,0	97,5	0,676

(Kelompok A: kombinasi Salbutamol dan ipratropium bromide, Kelompok B: Salbutamol tunggal
Nilai $P > 0,05$ artinya data antara kelompok A dan B tidak ada perbedaan bermakna)

Hal ini tidak sesuai dengan tarif INA-CBGs. Tarif INA-CBGs adalah tarif dengan sistem paket yang dibayarkan per episode pelayanan kesehatan, yaitu suatu rangkaian perawatan pasien sampai selesai, besar kecil tarif tidak akan dipengaruhi oleh jumlah hari perawatan. Tarif INA-CBGs berdasarkan Permenkes nomor 52 tahun 2016, untuk rumah sakit regional 1 kelas B pemerintah untuk eksaserbasi asma tingkat keparahan ringan masuk pada kode J-4-18-I dengan deskripsi kode INA CBGs untuk perawatan asma dan bronkiolitis (ringan) mencapai Rp. 2.722.900,00 sementara eksaserbasi asma tingkat keparahan sedang masuk pada kode J-4-18-II dengan deskripsi kode INA CBGs untuk perawatan asthma dan

bronkiolitis (sedang) mencapai Rp. 3.632.800,00²⁰ Hal ini tidak sesuai dengan tarif INA CBGs kemungkinan disebabkan karena biaya medis langsung yang dihitung hanya eksaserbasi asma tanpa penyakit penyerta yang membuat pengobatan semakin kompleks, selain hanya eksaserbasi asma yang diperhitungkan tanpa bronkiolitis, dan biaya alat kesehatan, kamar, dokter, dan perawat di rawat inap disamakan biayanya di IGD dan tidak bertambah bila pasien rujuk rawat inap. Sehingga perbedaan antara 2 kelompok adalah pengobatan dan lama rawat mulai IGD sampai di rawat inap hingga keluar Rumah Sakit.

Meskipun harga obat kombinasi nebulizer salbutamol dan ipratropium bromida Rp. 6.669,00 lebih mahal

dibanding harga nebulizer salbutamol tunggal Rp. 4.680,00 tetapi secara pengelompokan berbeda. kelompok B sebagai obat pembanding (nebulizer salbutamol), kebanyakan subjek mendapatkan oksigen. Berbeda dengan kelompok A sebagai obat uji (kombinasi nebulizer salbutamol dan ipratropium bromida), kebanyakan subjek tidak mendapat oksigen. Sehingga besar biaya kelompok A sebagai obat uji (kombinasi nebulizer salbutamol dan ipratropium bromida) Rp. 253.854,00 lebih kecil dari kelompok B sebagai obat pembanding (nebulizer salbutamol) yaitu Rp. 257.386,00.

Outcome Lama Pengobatan

Secara teori mula kerja obat nebulizer salbutamol yaitu 5 menit setelah diguabenakan. Sementara ipratropium bromida mula kerja obat lebih lama sekitar 30-60 menit akan tetapi outcome lama pengobatan di IGD ini merupakan awal pasien masuk ke rumah sakit sampai jam keluar dari IGD rumah sakit sehingga kesulitan yang dihadapi adalah menentukan jam pemberian obatnya dikarenakan tidak terlampir dalam rekam medik

akibatnya mula kerja obat sulit ditentukan secara pasti.

Penatalaksanaan eksaserbasi asma di IGD diberikan agonis B2 kerja singkat setiap 20 menit selama 1 jam, oksigen bila saturasi dibawah 90%, dan kortikosteroid bila perlu. Setelah itu dilakukan pemeriksaan fisik, saturasi oksigen, dan pemeriksaan lainnya. Bila respon baik maka pasien boleh pulang. Bila responnya buruk, maka pasien di rujuk ke rawat inap². kedua kelompok ini tidak sesuai dengan standar penatalaksanaan eksaserbasi asma di IGD karena rata-rata *outcome* lama pengobatan di IGD untuk kelompok A yaitu, 67,78 menit sementara rata-rata *outcome* lama pengobatan di IGD kelompok B yaitu 83,65 menit.

Outcome Gejala Sesak

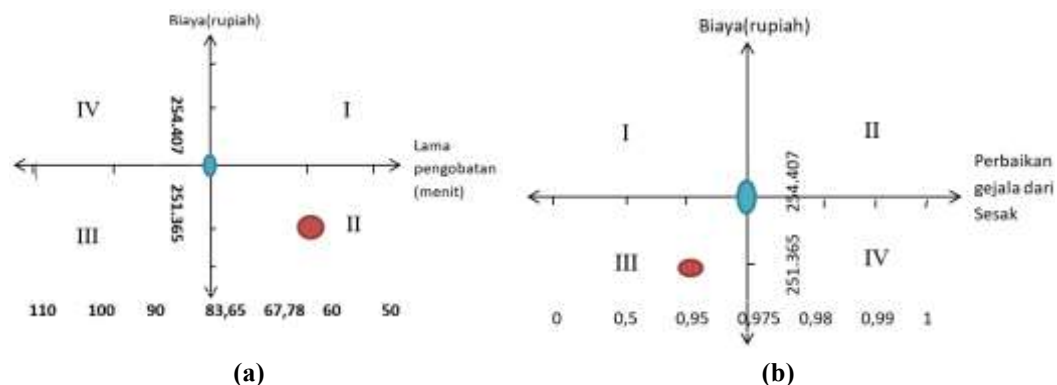
Outcome perbaikan gejala hanya diliat sesak, seharusnya diliat juga fungsi paru dari pasien seperti arus puncak ekspirasi dan volume ekspirasi paksa dalam 1 detik. Alasan diliatnya fungsi paru untuk mengetahui tingkat keparahan pasien dan sebagai penegakan adanya gangguan paru,

salah satu caranya menggunakan spirometri ².

Tabel V. Perhitungan ACER

Perhitungan ACER dengan outcome:	Kelompok A (n: 23)	Kelompok B (n: 41)
Lama pengobatan di rumah sakit (rupiah/menit)	3.708,54	3.041,32
Perbaikan hilangnya gejala asma (rupiah/%)	262.934,10	260.930,25

(Kelompok A: kombinasi Salbutamol dan ipratropium bromide, Kelompok B: Salbutamol tunggal)



Keterangan : ● Salbutamol tunggal

● : kombinasi Salbutamol dan ipratropium bromida

I : *Trade off* yaitu obat uji lebih efektif dan lebih mahal dari obat pembandingan

II : *dominant* yaitu obat uji lebih efektif dan lebih murah dari obat pembandingan

III : *Trade off* yaitu obat uji lebih efektif dan lebih mahal dari obat pembandingan

IV : *dominated* yaitu obat uji kurang efektif dan lebih mahal dari obat pembandingan

Gambar I. (a) Cost-Effectiveness Plane Outcome Lama Pengobatan di IGD; (b) Cost-Effectiveness Plane Outcome Perbaikan Gejala Sesak

Berdasarkan nilai ACER (tabel 5), dari nilai ACER baik pada outcome lama perawatan dan perbaikan gejala

Hasil serupa juga dapat ditampilkan dalam *cost-effectiveness plane* berdasarkan *outcome* lama pengobatan di IGD menggambarkan *dominant* yaitu obat uji (kombinasi nebulizer salbutamol dan ipratropium bromida) lebih efektif dan lebih murah dari obat pembandingan (nebulizer salbutamol) pada **gambar 1a** (kuadran

menunjukkan kelompok B memiliki nilai ACER yang lebih kecil daripada kelompok A.

II). Sedangkan dalam *cost-effectiveness plane* berdasarkan *outcome* penurunan gejala sesak menggambarkan *trade-off* yaitu obat uji (kombinasi nebulizer salbutamol dan ipratropium bromida) lebih efektif dan lebih murah dari obat pembandingan (nebulizer salbutamol) pada **gambar 1b** (kuadran IV).

Hasil Mann Whitney U lama pengobatan di IGD antara kelompok A (kombinasi aslbutamol dan ipratropium bromida) yaitu 121,52 menit dan B (salbutamol tunggal) yaitu 224,14 menit untuk pasien eksaserbasi asma di IGD tidak ada perbedaan signifikan karena nilai $P < 0,05$. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kirkland *et al.*¹⁶ menyatakan secara keseluruhan, pasien yang menerima terapi kombinasi salbutamol dan antikholinergik secara inhalasi diperkirakan 65 pasien lebih sedikit per 1000 akan membutuhkan rawat inap setelah menerima terapi dibandingkan 231 per 1000 pasien yang menerima salbutamol saja. Meskipun terapi kombinasi salbutamol lebih efektif dari pada salbutamol saja dalam mengurangi rawat inap pada peserta dengan eksaserbasi berat, tapi tidak ditemukan pada peserta eksaserbasi ringan-sedang (uji untuk perbedaan antara subkelompok $P = 0,02$).

Hasil Mann Whitney U perbaikan gejala asma antara kelompok A (kombinasi aslbutamol

dan ipratropium bromida) yaitu 0,95 artinya 1 orang masih terasa sesak dan kelompok B (salbutamol tunggal) yaitu 0,97 artinya 1 orang masih merasa sesak untuk pasien eksaserbasi asma di IGD tidak ada perbedaan signifikan karena nilai $P > 0,05$. Hal ini sesuai dengan penelitian Vexana *et al.*²¹, yang menyatakan tidak ada perbedaan signifikan fungsi paru terhadap kelompok yang diberi kombinasi *beta-agonist short acting* dan antikholinergik dengan beta-2-agonist tunggal pada eksaserbasi asma.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini yaitu mengandalkan data sekunder yaitu rekam medis, rekam medis yang digunakan merupakan rekam medis non elektronik dimana tidak ada pencatatan lama pengobatan di IGD di rekam medis tetapi pencatatan waktunya ada di *database* dan tidak mempertimbangkan faktor stress, aktivitas fisik serta tingkat pendidikan masing-masing subjek.

KESIMPULAN

Kombinasi salbutamol dan ipratropium bromida lebih *cost-*

effective dari salbutamol tunggal berdasarkan *outcome* lama perawatan di rumah sakit. Sedangkan pada *outcome* penurunan gejala, menunjukkan posisi *trade-off* artinya kombinasi salbutamol dan ipratropium bromida lebih murah tetapi tidak lebih

efektif dari salbutamol tunggal. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan antara besar biaya pada pasien eksaserbasi asma, lama pengobatan, dan perbaikan gejala antara kombinasi salbutamol dan ipratropium bromide.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oemiati, R., Sihombing, M.Q. (2010). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Penyakit Asma Di Indonesia, Media Litbang Kesehat., **20(1)**,pp.41-50.
2. Global Initiative for Asthma. (2019). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (online), Available at: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [diakses 1 Maret 2019].
3. Travers, A.H., Jones, A.P., Camargo, C.A., Milan, S.J., Rowe, B.H. (2012). *Addition of Intravenous beta 2 -agonists to inhaled beta (2)-agonists for acute asthma*, *Cochrane Database Syst Rev.*, CD010256.
4. Lorensia, A., Ikawati, Z., Andayani, T.M., Maranatha, D., Wahjudi, M. (2016^a). *Comparison of electrolyte disturbance of using intravenous aminophylline versus nebulization salbutamol for exacerbation asthma in Surabaya, Indonesia*, *Int J Pharm Clin Res*, **8(4)**,pp.221-228.
5. Lorensia, A., Wahjuningsih, E., Supriadi. (2012). *Safety of Aminophylline for Asthma Therapy in Delta Surya Hospital at Sidoarjo*, *J Farm Klin Indones.*, **1(4)**,pp.154-161.
6. Lorensia, A., Ikawati, Z., Andayani, T.M., Maranatha, D. (2018). *Perbandingan Perbaikan Nilai Peak Ekspiratory Flow Penggunaan Aminofilin dan Salbutamol pada Eksaserbasi Asma, Indones J Chest*, **5(2)**,pp.34-43.
7. Das, S., Bandyopadhyay, A., Bhattacharya, S., Biswas, I., Bairagya, T. (2011). *A comparative study of efficacy and safety of arformoterol and salbutamol nebulization as rescue therapy in acute non-severe asthma*, *Indian J Pharmacol.*, **43(4)**,pp.463.
8. Lorensia, A., Canggi, B., Wijaya, R.I. (2013^a). *Analisis Adverse Drug Reactions pada Pasien Asma di Suatu Rumah Sakit, Surabaya.*, *J Farm Indones.*, **6(3)**,pp.142-150.
9. Lugogo, N.L., MacIntyre, N.R. (2008). *Life-Threatening Asthma: Pathophysiology and Management*, *Respi Care*, **53(6)**,pp.726-735.
10. Lorensia, A., Wijaya, R.I., Canggi, B. (2013^b). *Studi*

- Efektifitas Biaya Terkait Pemilihan Obat Asma Bronkiale Rawat Inap di Suatu Rumah Sakit Swasta di Surabaya, J Ilm Sains Teknol.*, **7(1)**,pp.56-63.
11. Domínguez-Ortega, J., Phillips-Anglés, E., Barranco, P., Quirce, S. (2015). *Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review*, *J Asthma*, **52(6)**,pp.529-537.
 12. Lorensia, A., Wijaya, R.I. (2016^b). *Hubungan Jumlah Obat Yang Digunakan Terhadap Risiko Terjadinya Drug-Related Problems Pada Pasien Asma Di Suatu Rumah Sakit Di Surabaya, J Trop Pharm Chem.*, **3(4)**,pp.232-238.
 13. Lorensia, A. (2018). *Buku Ajar Farmakoekonomi: Menghadapi Tingginya Lonjakan Biaya Pengobatan Yang Mengancam Kestabilan Perekonomian*. Surabaya: CV M-Brother.
 14. Lorensia, A., Amalia, R.A. (2015) *Studi Farmakovigilans pengobatan Asma pada Pasien Rawat Inap di Suatu Rumah Sakit Di Bojonegoro, J Ilm Manuntung*, **1(1)**,pp.8-18.
 15. Mafruhah, O.R., Syaputra, B., Sari CP. (2016). *Evaluasi Efektivitas Terapi pada Pasien Asma di Rumah Sakit Khusus Paru Respira Yogyakarta Kalasan Periode November 2014-Januari 2015*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **12(2)**,pp.66-72.
 16. Kirkland, S.W., Vandenberghe, C., Voaklander, B., Nikel, T., Campbell, S., Rowe, B.H. (2017). *Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma*, *Cochrane Database Syst Rev.*, 1, CD001284.
 17. Cunnamaa, L., Sinanovic, E., Rammaa, L., Foster, N., Berrie, L., Stevens, W., Molapo, S., Marokane, P., McCarthy, K., Churchyard, G., Avassall, A. (2016). *Using Top-Down and Bottom-Up Costing Approaches In LMICs: The Case for Using Both to Assess The Incremental Costs of New Technologies at Scale*, *Health Econ.*, **25(Suppl. 1)**,pp.53-66.
 18. Olsson, T.M. (2011). *Comparing top-down and bottom-up costing approaches for economic evaluation within social welfare*, *Eur J Heal Econ.*, **12(5)**,pp.445-453.
 19. Meslin, E.M. (2010). *The value of using top-down and bottom-up approaches for building trust and transparency in biobanking.*, *Public Health Genomics*, **13(4)**,pp.207-214.
 20. Indonesian Case Based Groups (INA-CBG's) dan non Indonesian Case Based. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 52 Tahun 2016 Tentang *Standar Tarif Pelayanan Kesehat Dalam Penyelenggaraan Progr Jaminan Kesehat*.
 21. Vézina, K., Chauhan, B.F., Ducharme, F.M. (2014). *Inhaled anticholinergics and short-acting beta 2-gonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital*, *Cochrane Database Syst Rev.*, CD010283.