

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara tropis, dimana infeksi masih merupakan penyakit utama dan penyebab kematian nomor 1. Oleh karena itu penggunaan antibiotik masih paling dominan dalam pelayanan kesehatan. Jumlah dan jenis antibiotik sangat banyak dan semakin bertambah seiring perkembangan infeksi, oleh karena itu perlu perhatian khusus dalam penggunaan antibiotik (Priyanto, 2008).

Infeksi saluran kemih merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering ditemukan di praktek umum, walaupun bermacam-macam antibiotik sudah tersedia luas di pasaran. Data penelitian epidemiologi klinik melaporkan hampir 25-35% semua perempuan dewasa pernah mengalami ISK selama hidupnya. Infeksi saluran kemih tipe sederhana (*uncomplicated type*) jarang dilaporkan menyebabkan insufisiensi ginjal kronik walaupun sering mengalami ISK berulang. Sebaliknya ISK berkomplikasi (*complicated type*) terutama terkait refluks visikoureter sejak lahir sering menyebabkan insufisiensi ginjal kronik yang berakhir dengan gagal ginjal terminal (Sukandar, 2007).

Infeksi saluran kemih (ISK) tergantung banyak faktor; seperti usia, gender, prevalensi bakteriuria, dan faktor predisposisi yang menyebabkan perubahan struktur saluran kemih termasuk ginjal. Selama periode usia beberapa bulan dan lebih dari 65 tahun perempuan cenderung menderita ISK dibandingkan laki-laki. ISK berulang pada laki-laki jarang dilaporkan kecuali disertai faktor predisposisi. Faktor predisposisi ISK merupakan faktor pencetus yang dapat menyebabkan ISK; yang meliputi litiasis, obstruksi saluran kemih, penyakit ginjal polikistik, diabetes mellitus, nefropati analgetik, senggama, kehamilan, dan kateterisasi (Sukandar, 2007).

Sekitar 7 juta kasus sistitis akut dan 250.000 kasus pielonefritis akut terjadi setiap tahun di Amerika Serikat, mengakibatkan lebih dari 100.000 rawat

inap. Biaya langsung yang berhubungan dengan diagnosis dan pengobatan ISK telah diperkirakan lebih dari \$ 2,5 miliar per tahun di Amerika Serikat. Setelah usia 1 tahun sampai sekitar usia 50 tahun, ISK umumnya menyerang kaum wanita. Dari usia 5-14 tahun, kejadian bakteriuria adalah 1,2% pada wanita dan 0,03% pada pria. Wanita yang berusia antara 15-24 tahun, sebesar 1%-5% pasti pernah mengalami bakteriuria, kejadian meningkat sebesar 1%-2% untuk setiap dekade hidup (Kimble *et al.*, 2009).

Idealnya antibiotik yang dipilih untuk pengobatan ISK harus memiliki sifat-sifat sebagai berikut: dapat diabsorpsi dengan baik, ditoleransi oleh pasien, dapat mencapai kadar yang tinggi dalam urin, serta memiliki spektrum terbatas untuk mikroba yang diketahui atau dicurigai. Di dalam pemilihan antibiotik untuk pengobatan ISK juga sangat penting untuk mempertimbangkan peningkatan resistensi *E.coli* dan patogen lain terhadap beberapa antibiotik. Resistensi *E.coli* terhadap amoksisilin dan antibiotik sefalosporin diperkirakan mencapai 30%. Secara keseluruhan, patogen penyebab ISK masih sensitif terhadap kombinasi trimetoprim-sulfametoksazol walaupun kejadian resistensi di berbagai tempat telah mencapai 22%. Pemilihan antibiotik harus disesuaikan dengan pola resistensi lokal, disamping juga memperhatikan riwayat antibiotik yang digunakan pasien (Coyle dan Prince, 2008).

Berdasarkan penelitian Saepudin *et al.*, (2006) tentang perbandingan penggunaan antibiotik pada pengobatan pasien ISK yang menjalani rawat inap di salah satu RSUD di Yogyakarta pada tahun 2004 dan 2006, total kuantitas antibiotik yang digunakan pada tahun 2004 dan 2006 tidak menunjukkan perubahan yang signifikan. Kuantitas penggunaan antibiotik menurut perhitungan dengan metode ATC/DDD diperoleh hasil pada tahun 2004 adalah 105,2 DDD/100 hari rawat dan 107,3 DDD/100 hari rawat pada tahun 2006. Dengan demikian, secara kuantitas penggunaan antibiotik untuk pengobatan pasien ISK di rumah sakit setempat pada tahun 2004 dan 2006 menunjukkan kuantitas penggunaan yang cukup baik. Adapun antibiotik yang digunakan pada kedua tahun tersebut berasal dari 3 golongan, yaitu penisilin spektrum luas, florokuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga (Saepudin *et al.*, 2006).

Sistem ATC/DDD (*ATC=Anatomical Therapeutic Chemical, DDD=Defined Daily Dose*) merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran penggunaan obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat. Sistem ini pertama kali dikembangkan di negara-negara Skandinavia dan dengan cepat dikembangkan pula di hampir seluruh negara Eropa. Pada tahun 1996 WHO menyatakan sistem ATC/DDD sebagai standar pengukuran internasional untuk studi penggunaan obat, sekaligus menetapkan *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC/DDD (Birkett, 2002).

RSUD Dr Moewardi merupakan rumah sakit di Surakarta yang dijadikan sebagai pusat rujukan dari rumah sakit yang ada di Surakarta dan sekitarnya. Selain itu rumah sakit ini merupakan rumah sakit pendidikan, dimana rumah sakit ini dapat memberikan kontribusi nyata untuk pendidikan dan penelitian kesehatan. Terdapat banyak kasus penyakit di rumah sakit tersebut, salah satunya adalah infeksi saluran kemih, dimana untuk pengobatannya perlu menggunakan terapi antibiotik. Hal ini mendorong peneliti untuk mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien ISK yang dianalisis menggunakan metode ATC/DDD. Penelitian tersebut penting, karena hasil penelitian mengenai kuantitas penggunaan antibiotik pada kasus ISK menggunakan metode ATC/DDD dapat dibandingkan dengan rumah sakit lain atau bahkan daerah lain sebagai evaluasi lanjutan ketika ditemukan perbedaan penggunaan antibiotik.

B. Rumusan Masalah

1. Antibiotik apa saja yang digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUD Dr Moewardi pada tahun 2008 dan 2010?
2. Bagaimana kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUD Dr Moewardi pada tahun 2008 dan 2010 dengan menggunakan metode ATC/DDD?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui jenis antibiotik yang digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUD Dr Moewardi pada tahun 2008 dan 2010.
2. Untuk mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi saluran kemih di instalasi rawat inap RSUD Dr Moewardi pada tahun 2008 dan 2010 menggunakan metode ATC/DDD.

D. Tinjauan Pustaka

1. Infeksi Saluran Kemih

a. Definisi

Infeksi Saluran Kemih (ISK) adalah ditemukannya bakteri pada urin di kandung kemih (Mansjoer dkk., 2001). Dalam keadaan normal, urin juga mengandung mikroorganisme, umumnya sekitar 10^2 hingga 10^4 bakteri/ml urin. Pasien didiagnosis infeksi saluran kemih bila urinnya mengandung lebih dari 10^5 bakteri/ml (Coyle dan Prince, 2008).

Istilah infeksi saluran kemih biasanya mengacu pada keberadaan organisme dalam saluran kemih. Beberapa istilah infeksi saluran kemih yang sering dipergunakan di dalam klinik ialah: (Walker dan Edwards, 2006).

- 1) *Significant bacteriuria*: didefinisikan sebagai keberadaan sedikitnya 100.000 bakteri per mililiter urin. Sejumlah kecil bakteri biasanya ditemukan di uretra anterior. Jumlah bakteri kurang dari 1000 bakteri/ml biasanya dianggap kontaminan uretra.
- 2) *Asymptomatic bacteriuria*: bakteriuria yang signifikan atau bermakna tanpa adanya gejala pada pasien.
- 3) *Cystitis*: ditandai dengan frekuensi berkemih yang bertambah dan sakit saat berkemih (*dysuria*).
- 4) Pielonefritis akut: infeksi akut dari salah satu atau kedua ginjal.
- 5) Pielonefritis kronis: pielonefritis kronis biasanya mengacu pada jenis tertentu dari patologi ginjal, yang mungkin atau tidak mungkin karena infeksi.

- 6) *Relapse and reinfection*: kejadiannya cukup signifikan pada semua kasus ISK. *Relapse* disebabkan oleh organisme yang sama yang menyebabkan kambuhnya infeksi awal. *Reinfection* disebabkan oleh infeksi baru karena adanya bakteri baru.

b. Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih

Berdasarkan keberadaan spektrum mikroba, ISK dibagi menjadi dua, yaitu:

- 1) ISK komunitas (*community acquired*): ISK kebanyakan disebabkan oleh basil gram negatif aerobik dalam saluran usus. *Escherichia coli* menyebabkan 75%-90% ISK tanpa komplikasi (Kimble *et al.*, 2009)
- 2) Infeksi nosokomial (*hospital acquired*): infeksi yang didapat ketika penderita itu dirawat di rumah sakit (Ginting, 2001).

Dari segi anatomi infeksi saluran kemih dapat diklasifikasikan menjadi 2 macam yaitu:

- 1) Infeksi saluran kemih bagian bawah terdiri dari sistitis (infeksi pada kandung kemih), uretritis (infeksi pada uretra). Jenis ISK yang paling sering dijumpai yaitu sistitis. Biasanya sistitis terjadi pada wanita sesudah melakukan hubungan seksual, dimana bakteri memasuki kandung kemih melalui uretra. Uretritis menimbulkan gejala-gejala yang menyerupai gejala sistitis (MIMs, 2009).
- 2) Infeksi saluran kemih bagian atas terdiri dari pielonefritis yaitu infeksi yang melibatkan ginjal (Coyle dan Prince, 2008).

c. Etiologi

90% kasus ISK disebabkan oleh *Escherichia coli*, yaitu bakteri yang dalam kondisi normal terdapat di dalam kolon dan rektum (MIMs, 2009). Jenis bakteri penyebab ISK lainnya adalah *Proteus* (suatu batang gram negatif yang menyebabkan urin basa dan memudahkan pembentukan batu struvit), *Klebsiella* (sering menyebabkan ISK tanpa komplikasi, yang didapatkan dari komunitas), *Enterococcus* (penyebab terbanyak ISK akibat bakteri gram positif, sering disebabkan oleh terapi dengan antibiotik sebelumnya, pemasangan instrumen urologis, atau uropati obstruktif), *Pseudomonas* (sering disebabkan oleh uropati obstruktif) (Saputra, 2010).

Faktor-faktor yang paling banyak menyebabkan ISK yaitu hubungan seksual yang tidak aman (berganti-ganti pasangan seksual atau tidak menggunakan alat pelindung selama berhubungan seksual), migrasi bakteri yang berasal dari feses/anus (banyak terjadi pada wanita), pengosongan kandung kemih yang tidak tuntas, atau gangguan fungsi organ saluran kemih (MIMs, 2009).

d. Patogenesis

Secara umum mikroorganisme dapat masuk ke dalam saluran kemih dengan tiga cara yaitu:

- 1) *Ascending* yaitu jika masuknya mikroorganisme adalah melalui uretra dan cara inilah yang paling sering terjadi.
- 2) *Discending*, disebut demikian bila sebelumnya terjadi infeksi pada ginjal yang akhirnya menyebar sampai ke dalam saluran kemih melalui peredaran darah.
- 3) Jalur limfatik, jika masuknya mikroorganisme melalui sistem limfatik yang menghubungkan kandung kemih dengan ginjal namun yang terakhir ini jarang terjadi (Coyle dan Prince, 2008).

Patogenesis infeksi saluran kemih sangat kompleks, karena tergantung dari banyak faktor seperti faktor pejamu (*host*) dan faktor organismenya. Bakteri dalam urin dapat berasal dari ginjal, pielum, ureter, vesika urinaria atau dari uretra. Bakteri uropatogenik yang melekat pada sel uroepitelial, dapat mempengaruhi kontraktilitas otot polos dinding ureter, dan menyebabkan gangguan peristaltik ureter. Melekatnya bakteri ke sel uroepitelial, dapat meningkatkan virulensi bakteri tersebut (Noer dan Soemyarso, 2006).

Mukosa kandung kemih dilapisi oleh *glycoprotein mucin layer* yang berfungsi sebagai anti bakteri. Robeknya lapisan ini dapat menyebabkan bakteri dapat melekat, membentuk koloni pada permukaan mukosa, masuk menembus epitel dan selanjutnya terjadi peradangan. Bakteri dari kandung kemih dapat naik ke ureter dan sampai ke ginjal melalui lapisan tipis cairan (*films of fluid*), apalagi bila ada refluks vesikoureter maupun refluks intrarenal. Bila hanya buli buli yang terinfeksi, dapat mengakibatkan iritasi dan spasme otot polos vesika urinaria, akibatnya rasa ingin miksi terus menerus (*urgency*) atau miksi berulang kali

(*frequency*), sakit waktu miksi (*dysuri*). Mukosa vesika urinaria menjadi edema, meradang dan perdarahan (hematuria) (Noer dan Soemyarso, 2006).

e. Gejala Klinis

Gejala klinis infeksi saluran air kemih bagian bawah secara klasik yaitu nyeri bila buang air kecil (*dysuria*), sering buang air kecil (*frequency*), dan ngompol. Gejala infeksi saluran kemih bagian atas biasanya panas tinggi, gejala gejala sistemik, nyeri di daerah pinggang belakang. Namun demikian sulit membedakan infeksi saluran kemih bagian atas dan bagian bawah berdasarkan gejala klinis saja.

Gejala infeksi saluran kemih berdasarkan umur penderita adalah sebagai berikut :

- 0-1 Bulan : Gangguan pertumbuhan, anoreksia, muntah dan diare, kejang, koma, panas (*hipotermia*).
- 1 bulan-2 tahun : Panas (*hipotermia*), gangguan pertumbuhan, anoreksia, muntah, diare, kejang, koma, *kolik*, air kemih berbau/berubah warna, kadang-kadang disertai nyeri perut/pinggang.
- 2-6 tahun : Panas (*hipotermia*) tanpa diketahui sebabnya, tidak dapat menahan kencing, *polakisuria*, *dysuria*, *enuresis*, air kemih berbau dan berubah warna, diare, muntah, gangguan pertumbuhan serta anoreksia.
- 6-18 tahun : Nyeri perut/pinggang, panas tanpa diketahui sebabnya, tak dapat menahan kencing, *polakisuria*, *disuria*, *enuresis*, air kemih berbau dan berubah warna (Noer dan Soemyarso, 2006).

f. Diagnosis

Menurut Saputra (2010) diagnosis yang biasa dilakukan dalam praktek klinis antara lain:

- 1) Pemeriksaan analisis urin (spesimen ambilan bersih)
- 2) Pemeriksaan kultur urin dan penghitungan jumlah koloni
- 3) Pemeriksaan kultur darah (hanya diindikasikan untuk kecurigaan adanya pielonefritia atau sepsis)

- 4) Pemeriksaan dengan CT scan spiral, sistoskopi, dan ultrasonografi (diindikasikan untuk pria yang menderita ISK dan wanita yang mengalami ISK berulang).

g. Terapi antibiotik menurut guidelines

Untuk mengatasi ISK berdasarkan *guideline on Urological Infections* tahun 2010 dapat dilihat pada tabel 1, 2 dan 3 sebagai berikut:

Tabel 1. Pemilihan obat rasional untuk terapi antibiotik empirik pada pasien ISK jenis *cystitis* berdasarkan *Guidelines on Urological Infections*

Antibiotik	Dosis dan frekuensi penggunaan	Durasi terapi
Fosfomycin trometamol	3 g <i>single dose</i>	1 hari
Nitrofurantoin	50 mg tiap 6 jam	7 hari
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg 2x1	5-7 hari
Pivmecillinam	400 mg 2x1	3 hari
Pivmecillinam	200 mg 2x1	7 hari
Alternatif		
Ciprofloxacin	250 mg 2x1	3 hari
Levofloxacin	250 mg 1x1	3 hari
Norfloxacin	400 mg 2x1	3 hari
Oflxacin	200 mg 2x1	3 hari
Cefpodoxime proxetil	100 mg 2x1	3 hari
Jika sudah terjadi resistensi terhadap <i>E. Coli</i>		
Trimethoprim-sulphamethoxazole	160/800 mg 2x1	3 hari
Trimethoprim	200 mg 2x1	5 hari

Berdasarkan tabel 1, pemilihan antibiotik untuk infeksi saluran kemih jenis *cystitis* sesuai dengan *Guidelines on Urological Infections* tahun 2010 untuk pilihan utama adalah fosfomycin trometamol 3g *single dose*, nitrofurantoin 50 mg/6 jam, nitrofurantoin macrocrystal 100mg 2x1, pivmecillinam 400mg 2x1. Obat alternatif yang digunakan adalah ciprofloxacin 250mg 2x1, levofloxacin 250mg 2x1, norfloxacin 400mg 2x1, ofloxacin 200mg 2x1 dan cefpodoxime proxetil 100mg 2x1. Jika sudah terjadi resistensi terhadap *E. coli* dapat digunakan trimethoprim-sulphamethoxazole 160/800mg 2x1 dan trimethoprim 200mg 2x1.

Tabel 2. Pemilihan obat rasional untuk terapi antibiotik empirik pada pasien ISK jenis *pyelonefritis* berdasarkan *Guidelines on Urological Infections*

Antibiotik	Dosis dan frekuensi penggunaan	Durasi terapi
Ciprofloxacin	500-750 mg 2x1	7-10 hari
Levofloxacin	250-500 mg 1x1	7-10 hari
Levofloxacin	750 mg 1x1	5 hari
Alternatif		
Cefpodoxime proxetil	200 mg 2x1	10 hari
Ceftibuten	400 mg 1x1	10 hari

Berdasarkan tabel 2, pemilihan antibiotik untuk infeksi saluran kemih jenis *pyelonefritis* sesuai dengan *Guidelines on Urological Infections* tahun 2010 untuk pilihan utama adalah ciprofloxacin 500-750mg 2x1 dan levofloxacin 250-500mg 1x1 atau levofloxacin 750mg 1x1. Sedangkan obat alternatif yang digunakan adalah cefpodoxime proxetil 200mg 2x1 dan ceftibuten 400mg 1x1.

Tabel 3. Pemilihan obat rasional untuk terapi parenteral pada pasien ISK dengan kasus berat berdasarkan *Guidelines on Urological Infections*

Antibiotik	Dosis dan frekuensi penggunaan
Ciprofloxacin	400 mg 2x1
Levofloxacin	250-500 mg 1x1
Levofloxacin	750 mg 1x1
	Alternatif
Cefotaxime	2 g 3x1
Ceftriaxone	1-2 g 1x1
Ceftazidime	1-2 g 3x1
Cefepime	1-2 g 2x1
Co-amoxiclav	1,5 g 3x1
Piperacillin/tazobactam	2,5-4,5 3x1
Gentamicin	5 mg/kg 1x1
Amikacin	15 mg/kg 1x1
Ertapenem	1 g 1x1
Imipenem/cilastatin	0,5/0,5 g 3x1
Meropenem	1 g 3x1
Doripenem	0,5 g 3x1

Berdasarkan tabel 3, pemilihan antibiotik untuk infeksi saluran kemih dengan kasus berat sesuai pada *Guidelines on Urological Infections* tahun 2010 untuk pilihan utama adalah ciprofloxacin 400mg 2x1 dan levofloxacin 250-500mg 1x1 atau levofloxacin 750mg 1x1. Adapun obat alternatif yang digunakan adalah cefotaxime 2g 3x1, ceftriaxone 1-2g 1x1, ceftazidime 1-2g 3x1, cefepime 1-2g 2x1, co-amoxiclav 1,5g 3x1, piperacilin 2,5-4,5g 3x1, gentamicin 5mg/kg 1x1, amikacin 15mg/kg 1x1, ertapenem 1g 1x1, meropenem 1g 3x1 dan doripenem 0,5g 3x1.

2. Metode ATC/DDD

a. Sejarah Metode ATC/DDD

Penelitian penggunaan obat semakin meningkat sejak kelahiran metode ATC/DDD tahun 1960. Pada symposium *The Consumption of Drugs* di Oslo tahun 1969 dan *The Drug Utilization Research Group* (DURG), telah disepakati bahwa diperlukan suatu sistem klasifikasi yang dapat diterima secara internasional untuk studi penggunaan obat. Para peneliti Norwegia oleh *The European*

Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) memodifikasi dan mengembangkan sistem yang dikenal dengan sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2011).

Metode ATC/DDD yang digunakan untuk studi penggunaan obat direkomendasikan oleh Kantor Regional WHO Eropa pada tahun 1981 sebagai sistem pengukuran obat internasional. *The WHO Collaborating for Drug Statistics Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982 bertugas sebagai badan pusat yang bertanggung jawab untuk mengkoordinasi penggunaan metodologi ini. Pusatnya dibangun oleh Pemerintah Norwegia tepatnya di *The Norwegian Institute of Public Health* (WHO, 2011).

b. Tujuan Metode ATC/DDD

Tujuan dari metode ATC/DDD adalah suatu metode kuantitatif sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Tujuan utama *The Centre and Working Group* adalah untuk menjaga stabilitas kode ATC dan DDD, studi penggunaan obat ini tidak dipengaruhi oleh perubahan sistem. Ada alasan yang kuat untuk membuat suatu perubahan dalam klasifikasi atau DDD dimana perubahan yang terjadi berdasarkan alasan permintaan yang secara tidak langsung berhubungan dengan studi penggunaan obat. Berdasarkan alasan inilah sistem ATC/DDD tidak sesuai apabila dijadikan pedoman pada saat pengambilan keputusan dalam penentuan efektifitas harga dan substitusi terapeutik (WHO, 2011).

c. Sistem Klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical*

Sistem klasifikasi ATC digunakan untuk mengklasifikasikan berbagai jenis obat. Sistem ini dikontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*. Obat dibagi menjadi kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem dimana obat tersebut beraksi dan atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda.

- 1) Level pertama, level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh : “J” untuk *Antiinfectives for systemic*.

Tabel 4. Kode level pertama pada sistem ATC

Kode ATC	Makna
A	Alimentary tract and metabolism
B	Blood and blood forming organs
C	Cardiovascular system
D	Dermatologics
G	Genitourinary system and sex hormone
H	Systemic hormonal preparations
J	Antiinfectives for systemic
L	Antineoplastic and immunomodulating
M	Musculo-skeletal system
N	Nervous system
P	Antiparasitic product, insecticides and repellent
R	Respiratory system
S	Sensory organs
V	Various

- 2) Level 2, kelompok utama farmakologi dan terdiri dari dua digit.
- 3) Level 3, kelompok farmakologi dan terdiri dari satu huruf.
- 4) Level 4, kelompok kimia dan terdiri dari satu huruf.
- 5) Level 5, kelompok zat kimia dan terdiri dari dua digit (Persson, 2002).

Contoh : ATC J01CA01 adalah kode untuk Ampicillin

Tabel 5. Contoh kode ATC dan makna

Struktur ATC	Makna	Level
J	<i>Antiinfective for systemic</i>	Level 1, kelompok utama anatomi
J01	<i>Antibacterial for systemic use</i>	Level 2, kelompok utama farmakologi
J01C	<i>Beta Lactam Antibiotic Penicillin</i>	Level 3, kelompok farmakologi
J01CA	<i>Penicillins with extended spectrum</i>	Level 4, kelompok kimia
J01CA01	<i>Ampicillin</i>	Level 5, kelompok zat kimia

(WHO,2011).

Prinsip umum klasifikasi ATC :

- 1) Penggunaan terapi utama
- 2) Satu kode untuk setiap sediaan
- 3) Satu zat dapat mempunyai kode ATC lebih dari satu bila mempunyai kekuatan dan bentuk sediaan lebih dari satu untuk terapi yang berbeda (WHO, 2011).

Sebuah produk obat dapat digunakan untuk dua atau lebih indikasi, dan penggunaan terapi obat mungkin berbeda dari satu negara ke negara lain. Hal ini sering akan memberikan beberapa klasifikasi alternatif. Sebuah produk obat dapat diberikan lebih dari satu kode ATC jika tersedia dalam dua atau lebih rute

penggunaan obat yang berbeda dengan efek terapeutik yang berbeda. Sistem ATC tidak sepenuhnya merupakan sistem klasifikasi terapeutik. Pada semua level ATC, kode ATC dapat ditentukan berdasarkan farmakologi produk (WHO, 2011).

d. Unit Pengukuran *Defined Daily Dose*

Defined Daily Dose (DDD) merupakan suatu unit pengukuran yang digunakan bersama-sama dengan sistem klasifikasi ATC yang dikeluarkan oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*. *Defined Daily Dose* (DDD) diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata perhari suatu obat yang digunakan untuk indikasi utama orang dewasa. *Defined Daily Dose* hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai kode ATC (WHO, 2011).

Data penggunaan obat yang dipresentasikan pada DDD hanya memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran penggunaan yang pasti. *Defined Daily Dose* (DDD) merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga dan bentuk sediaan untuk mengakses *trend* penggunaan obat dan untuk menunjukkan perbandingan antar kelompok populasi. *Defined Daily Dose* (DDD) tidak ditetapkan untuk produk topikal, serum, vaksin, agen antineoplastik, ekstrak alergen, anestesi umum dan lokal dan media kontras (WHO, 2011).

e. Prinsip Penetapan *Defined Daily Dose*

Prinsip penetapan DDD antara lain :

- 1) Dosis rata-rata orang dewasa yang digunakan untuk indikasi utama yang direfleksikan dengan kode ATC. Ketika direkomendasikan dosis ke berat badan, seorang dewasa dianggap 70 Kg. Pada keadaan khusus, terutama untuk anak-anak (seperti mixture, suppositoria) digunakan DDD untuk orang dewasa. Kecuali yang dibuat khusus untuk anak-anak seperti hormon pertumbuhan dan tablet fluorid.
- 2) Dosis pemeliharaan. Beberapa obat digunakan dalam dosis yang berbeda tetapi tidak direfleksikan dalam DDD.
- 3) Dosis terapi yang biasa digunakan.
- 4) *Defined Daily Dose* biasanya diadakan berdasarkan pernyataan isi (kekuatan) produk.

- 5) *Defined Daily Dose* (DDD) identik dengan berbagai bentuk dosis obat yang sama. DDD yang berbeda dapat diberikan ketika bioavailabilitas secara substansial berbeda untuk rute yang berbeda (misalnya, morfin oral dan parenteral) atau jika bentuk sediaan digunakan untuk indikasi yang berbeda. Ketika penggunaan formulasi parenteral hanya mewakili sebagian kecil dari total penggunaan untuk indikasi tertentu, produk ini tidak menerima DDD terpisah bahkan jika bioavailabilitas bentuk oral secara substansial berbeda.
- 6) Produk parenteral untuk pemberian intravena dan intramuscular memiliki DDD sama (WHO, 2011).

f. Produk kombinasi

Defined Daily Dose (DDD) untuk produk kombinasi didasarkan pada prinsip perhitungan kombinasi sebagai satu dosis harian, terlepas dari jumlah bahan aktif dalam kombinasi. Berikut prinsip-prinsip alokasi DDD untuk produk kombinasi:

- 1) Berdasarkan pada DDD untuk bahan aktif utama. Contoh tablet A berisi 20mg zat aktif X (DDD=20mg) dan tablet B berisi 25mg zat aktif Y (DDD=25mg), diminum bersamaan (tablet A *plus* tablet B), maka dapat diasumsikan 2 DDD.
- 2) Dinyatakan dalam *unit dose* (UD). Contoh 1 tablet ekuivalen dengan 1 UD (WHO, 2011).

g. Perhitungan *Defined Daily Dose*

Perhitungan kuantitas penggunaan obat dengan unit pengukuran DDD dapat dilakukan sebagai berikut :

- 1) Dihitung data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial dan kekuatan; kemudian disesuaikan dengan ATC.
- 2) Dihitung total kuantitas yang dikonsumsi
- 3) Unit dikali dengan kekuatan sediaan
- 4) Dibagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan (DDD definitif)
- 5) Dibagi kuantitas total (DDD) dengan jumlah pasien (WHO, 2011).

h. Keuntungan

Keuntungan dari sistem ATC/DDD antara lain:

- 1) Unit tetap yang tidak dipengaruhi perubahan harga, mata uang dan bentuk sediaan.
- 2) Mudah diperbandingkan institusi, nasional, regional, internasional (WHO, 2011).

i. Keterbatasan

Keterbatasan dari sistem ATC/DDD adalah :

- 1) Tidak menggambarkan penggunaan yang sebenarnya
- 2) Sistem ini tidak ditetapkan untuk produk topikal, serum, vaksin, agen antineoplastik, ekstrak alergen, anestesi umum dan lokal dan media kontras
- 3) Obat dengan lebih dari satu ATC/DDD sulit untuk diterapkan
- 4) Jika ada perubahan dosis, maka mempengaruhi perhitungan penggunaan obat (WHO, 2011).

j. Faktor-Faktor Penting Untuk Keberhasilan Aplikasi ATC/DDD

Faktor-faktor penting yang menunjang keberhasilan aplikasi ATC/DDD antara lain:

- 1) Mengetahui prinsip-prinsip ATC/DDD
- 2) Memperhatikan perubahan-perubahan
- 3) Koleksi data yang akurat
- 4) Mempertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (WHO, 2011).

k. ATC/DDD berdasarkan WHO Collaborating Centre tahun 2011

Untuk mengetahui klasifikasi penggunaan antibiotik berdasarkan WHO Collaborating Centre tahun 2011 dapat dilihat pada tabel 6 sebagai berikut.

Tabel 6. Kode ATC/DDD berdasarkan WHO Collaborating Centre tahun 2011

ATC	ANTIBIOTICS	DDD	U	Adm. R	Note
J01	ANTIBACTERIAL FOR SYSTEMIC USE				
J01C	BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS				
J01CA	Penicillins with extended spectrum 04 Amoxicillin	1	g	O,P	
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors 02 Amoxicillin and enzyme inhibitor	1, 3	g	O, P	
J01D	OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS				
J01DB	First Generation Cephalosporins 05 Cefadroxil	2	gg	O	
J01DD	Third Generation Cephalosporin 01 Cefotaxime 02 Ceftazidime 04 Ceftriaxone 07 Ceftizoxime 12 Cefoperazone	4 4 2 4 4	gg gg gg gg gg	P P P P P	
J01DH	Carbapenems 02 Meropenem	2	gg	P	
J01G	AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS				
J01GB	Other aminoglycosides 03 Gentamicin	0,24	gg	P	
J01M	QUINOLONE ANTIBACTERIALS				
J01MA	Fluoroquinolones 02 Ciprofloxacin 12 Levofloxacin	1 0,5 0,5	gg gg gg	O P O,P	
J01X	OTHER ANTIBACTERIALS				
J01XD	Imidazole derivatives 01 Metronidazole	1,5	gg	P	