BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhii.* Penyakit ini ditandai oleh panas berkepanjangan, ditopang dengan bakterimia tanpa keterlibatan struktur endotelial atau endokardial dan invasi bakteri sekaligus multiplikasi ke dalam sel fagosit mononuclear dari hati, limfa, kelenjar limfa usus dan *Peyer's patch* (Soedarmo, 2002).

Demam tifoid terdapat di seluruh dunia dan penyebarannya tidak tergantung pada keadaan iklim, tetapi lebih banyak dijumpai di negara-negara berkembang di daerah tropis. Di Indonesia demam tifoid dapat ditemukan sepanjang tahun (Juwono, 2004). Berdasarkan data yang diperoleh dari bagian rekam medis RSUD Dr. R Goeteng Tarunadibrata Purbalingga, demam tifoid merupakan penyakit terbesar dengan jumlah total pasien pada tahun 2010 sebesar 1256 pasien.

Menurut Widodo (2006), obat-obat antimikroba yang sering digunakan untuk mengobati demam tifoid adalah kloramfenikol, tiamfenikol, ampisilin dan amoksilin, sefalosporin generasi ketiga, dan golongan fluorokuinolon. Menurut Safitri (2010), golongan antibiotik yang paling banyak digunakan pada kasus demam tifoid di instalasi rawat inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta tahun 2009 adalah golongan sefalosporin sebanyak 69,4%, dengan jenis antibiotik cefotaksim sebanyak 47 peresepan 49, 47%.

Banyak faktor yang mempengaruhi munculnya kuman resisten terhadap antibiotik. Faktor yang penting adalah faktor penggunaan antibiotik dan pengendalian infeksi. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik secara bijaksana merupakan hal yang sangat penting disamping penerapan pengendalian infeksi

secara baik untuk mencegah berkembangya kuman-kuman resisten tersebut ke masyarakat (Hadi, 2006).

Setiap wilayah perlu mengembangkan suatu kebijaksanaan antibiotik sesuai prevalensi setempat. Situasi penggunaan antibiotik memang harus dievaluasi dari waktu ke waktu dan disesuaikan dengan hasil monitoring kepekaan kuman yang mutakir serta masukan yang dapat diberikan oleh klinikus (Nelwan, 2006).

Untuk mencegah kejadian resistensi antibiotik diperlukan perencanaan dalam penggunaan antibiotik dan pengontrolan kejadian resistensi antibiotik. Untuk mengetahui distribusi penggunaan antibiotik dan dalam rangka pencegahan kejadian resistensi antibiotik, diperlukan data-data yang berasal dari hasil studi penggunaan antibiotik selama beberapa tahun. Peningkatan resistensi antibiotik merupakan permasalahan yang membutuhkan perhatian khusus. Resistensi antibiotik terjadi akibat pola penggunaan atau pola peresepan antibiotik yang tidak tepat, sehingga perlu dilakukan strategi penggunaan antibiotik untuk mencegah kejadian resistensi antibiotik (Janknegt *et al*, 2000).

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 di kembangkan di negara – negara Skandinavia dan dengan cepat dikembangkan pula dihampir 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. R. Goeteng Tarunadibrata merupakan suatu rumah sakit yang dikelola oleh pemerintah daerah Purbalingga. Rumah sakit ini menjadi tempat pelayanan kesehatan bagi masyarakat Purbalingga dan sekitarnya. Penelitian tentang evaluasi penggunaan antibiotika pada kasus demam tifoid menggunakan metode ATC/DDD belum pernah dilakukan. Penelitian tersebut penting, karena hasil penelitian mengenai kuantitas penggunaan antibiotik pada kasus demam

tifoid menggunakan metode ATC/DDDD dapat dibandingkan dengan daerah lain dan sebagai evaluasi lebih lanjut ketika ditemukan perbedaan penggunaan. Hasil penelitian diharapkan dapat mengetahui gambaran kuantitas penggunaan antibiotika pada pengobatan kasus demam tifoid di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata Purbalingga.

B. Perumusan Masalah

Perumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Antibiotik apa saja yang digunakan pada kasus demam tifoid di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata Purbalingga tahun 2010 dengan kode ATC berdasar *WHO Collaborating Centre* ?
2. Bagaimana perbandingan kuantitas penggunaan antibiotik pada kasus demam tifoid di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata Purbalingga pada bulan September dan November tahun 2010 melalui pengukuran menggunakan metode DDD?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui jenis antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata Purbalingga tahun 2010 dengan kode ATC berdasar *WHO Collaborating Centre*
2. Mengetahui perbandingan kuantitas penggunaan antibiotik pada kasus demam tifoid di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata pada bulan September dan November melalui pengukuran menggunakan metode DDD

D. Tinjauan Pustaka

1. Demam tifoid

a. Definisi Demam tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang merupakan bakteri gram-negatif. Penyakit ini sangat erat kaitannya dengan kualitas yang mendalam dari higiene pribadi dan sanitasi lingkungan seperti, higoene perorangan dan higiene penjamah makanan yang rendah, lingkungan kumuh, kebersihan tempat umum yang kurang serta perilaku masyarakat yang tidak mendukung untuk hidup sehat (Anonim, 2006).

b. Etiologi

Salmonella typhii sama dengan Salmonela yang lain adalah bakteri Gram negatif, mempunyai flagella, tidak berkapsul, tidak membentuk spora fakultatif anaerob, mempunyai antigen somatic (O) yang terdiri dari oligosakarida, *flagelar antigen* (H) yang terdiri dari protein dan *envelope antigen* (K) yang terdiri dari polisakarida, mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapis luar dari dinding sel dan dinamakan endotoksin. *Salmonella typhii* juga dapat memperoleh plasmid faktor-R yang berkaitan dengan resistensi terhadap multiple antibiotik (Soedarmo, 2002).

Kuman ini tumbuh pada suasana aerob dan fakultatif anaerob, pada suhu 15-41^0 C dan pH pertumbuhan 6-8. Bakteri ini mudah tumbuh pada pembenihan biasa, tetapi hampir tidak pernah meragikan laktosa dan sukrosa. Salmonella resisten terhadap zat-zat kimia tertentu yang menghambat bakteri enterik lainnya. Kuman mati pada suhu 56^0 C juga pada keadaan kering. Dalam air bisa tahan selama 4 minggu (Santoso, 2009).

c. Patogenesis

Masuknya kuman *Salmonella typhii* dan *Salmonella paratypi* ke dalam tubuh manusia terjadi melalui makanan yang terkontaminasi kuman. Sebagian kuman dimusnahkan dalam lambung, sebagian lolos masuk ke dalam usus dan selanjutnya berkembang biak. Bila respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel (terutama sel-M) dan

selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limfa.

Pelepasan beberapa mediator inflamasi, selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi mediator inflamasi yang menimbulkan gejala inflamasi sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, sakit perut, instabilitas vaskuler, gangguan mental dan koagulasiProses patologis jaringan limfoid ini dapat berkembang hingga ke lapisan otot, serosa usus, dan dapat mengakibatkan perforasi. Endotoksin dapat menempel di reseptor sel endotel kapiler dengan akibat timbulnya komplikasi seperti gangguan neutropsikiatrik, kardiovaskular, pernapasan, dan gangguan organ lainnya (Widodo, 2006).

d. Diagnosis

Penegakan diagnosis demam tifoid didasarkan pada manifestasi klinis yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium penunjang. Sampai saat ini masih dilakukan berbagai penelitian yang menggunakan berbagai metode diagnostik untuk mendapatkan metode terbaik dalam usaha penatalaksanaan penderita demam tifoid secara menyeluruh (Santoso, 2009).

2. Antibiotik

a. Definisi Antibiotik

Antibiotik pada mulanya merupakan suatu substansi yang dproduksi dari satu mikroorganisme yang dapat mengambat pertumbuhan mikroorganisme lain (Russell’s, 2004). Pengertian antibiotik secara sempit adalah senyawa yang dihasilkan oleh berbagai jenis mikroorganisme (bakteri, fungi, aktinomisetes) yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lainnya (Goodman & Gilman’s, 2008).

Menurut pedoman pengendalian demam tifoid, antibiotik yang dipilih untuk demam tifoid harus mempertimbangkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Telah dikenal sensitif dan potensial untuk tifoid.

2. Mempunyai sifat farmakokinetik yang dapat berpenetrasi dengan baik ke jaringan serta mempunyai afinitas yang meningkat menuju organ sasaran .
3. Mempunyai spectrum sempit.
4. Cara pemberian yang mudah dan dapat ditoleransi dengan baik oleh penderita, termasuk anak dan wanita hamil.
5. Efek samping yang minimal.
6. Tidak mudah resisten dan efektif mencegah karier (Anonim, 2006)

b. Jenis Antibiotik Untuk Demam tifoid

Menurut pedoman terapi pengobatan demam tifoid dari WHO (2003), antimikroba diartikan sebagai obat pembasmi mikroba, khususnya yang merugikan manusia. Beberapa kriteria yang harus diperhatikan dalam penggunaan antibiotik adalah khasiat, ketersediaan dan harga obat. Fluoroquinolon adalah antibiotik pilihan pertama untuk pengobatan demam tifoid untuk orang dewasa, karena relatif murah, lebih toleran dan lebih cepat menyembuhkan dari pada antibiotik lini pertama seperti kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin dan kombinasi trimethoprim-sulfamethoxazole. Golongan flouroquinolon seperti (ofloksasin, Siprofloksasin, fleroksasin, perfloksasin) efektif untuk pengobatan demam tifoid, tetapi tidak pada nofloksasin karena bioaviabilitas oral rendah sehingga tidak cocok untuk demam tifoid. Fluroquinolon secara umum digunakan, beberapa negara terjadi kontraindikasi bila diberikan pada anak-anak karena dapat menganggu pertumbuhan tulang rawan anak. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi dapat dilihat pada tabel 1.

Siprofloksasin, oflokasasin, perfloksasin dan fleroksasin secara umum terbukti efektif untuk pengobatan demam tifoid. Walaupun telah banyak informasi Siprofloksasin kurang efektif dan sering terjadi kegagalan terapi. Untuk asam nalidixid untuk *Salmonella typhi* yang masih sensitif pemberian dosis selama 7 hari efektif untuk pengobatan demam tifoid. Untuk *Salmonella typhi* yang sudah resisten pemberian minimal 7 hari atau maksimal 10-14 hari. Jika penggunaan kurang dari 7 hari hasilnya tidak efektif (Anonim, 2003). Pengobatan dengan kloramfenikol sering terjadi kekambuhan 5-7%, untuk terapi jangka panjang 14 hari dan sering terjadi *carrier* pada orang dewasa. Dosis yang direkomendasikan

50-75 mg/kgBB/hari selama 14 hari dibagi 4 dosis perhari, atau 5-7 hari setelah deferensiasi. Untuk dosis dewasa 4 x 500 mg perhari (Anonim, 2003).

Table 1. Pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi

Spesies *S.Tifoid*	terapi optimal Antibiotik	dosis harian mg/kg	lama /hari	alternatif obat efektif Antibiotik	dosis harian mg/kg	Lama /hari
sangat sensitif	fluoroquinolon(misal:ofloxasin/Siprofloksasin)	15	5-7[a]	kloramfenikol	50-75	14-21
				Amoksisilin	75-100	14
				TMP-SMX	8-40	14
Resisten	fluoroquinolon atau	15	5-7	azithromisin	8-10	7
	cefixime	15-20	7-14	cefiksime	15-20	7-14
Resisten	azithromisin	8-10	7	cefiksime	20	7-14
Quinolon[b]	seftriakson	75	10-14			

a = lama pemakaian selama 3 hari juga terbukti efektif
b = perawatan optimal untuk resisten florokuinolon pada demam tifoid belum ditentukan. Aztromisin, sefalosperin generasi ketiga, florokuinolon dengan dosis tinggi selama 10-14 hari terbukti efektif. Kombinasi-kombinasi ini sedang dalam evaluasi.

Untuk menurunkan demam, efektifitas ampisilin dan amoksisilin lebih kecil dibanding kloramfenikol. Indikasi mutlak untuk pasien demam tifoid dengan leukopenia. Dengan ampisilin dan amoksisilin demam dapat turun 7-9 hari (Juwono, 2004). Ampisillin dan amoksisilin diberikan 50-100 mg/KgBB/hari dibagi dalam 3-4 dosis perhari baik secara oral, intramuskular, intravena (Anonim, 2003). Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ) dapat diberikan secara oral, intravena, intramuskular dengan dosis 160 mg trimethoprim dan 800 mg sulfamethoxazol 2 kali perhari dan untuk anak 14 mg trimethoprim/KgBB dan 20 mg sulfamethoxazol/KgBB selama 14 hari (Anonim, 2003). Sefalosporin generasi ketiga lebih efektif terhadap kuman gram negatif, untuk cefixim dosis dewasa adalah 15-20 mg/KgBB secara oral, 100-200 mg 2 kali perhari (Anonim, 2003). Azitromisin dengan dosis 500 mg (10 mg/kg) diberikan setiap hari selama 7 hari terbukti efektif untuk mengobati demam tifoid untuk pasien dewasa dan anak-anak, efektifitas azitromisin mirip dengan kloramfenikol (Anonim, 2003). Pemberian antibiotik intravena yang dianjurkan, sefalosporin dapat diberikan

dengan dosis untuk seftriakson 50-75 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis, sefotaksim 40-80 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis, sefoperazon 50-100 mg/KgBB/hari (dosis dewasa 2-4 g/hari) dibagi dalam 2-3 dosis (Anonim, 2003).

3. Metode ATC /DDD

a. Sejarah Sistem ATC/DDD

Sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dimodifikasi dan dikembangkan para peneliti Norwegia oleh *The European Pharmaceutical Market Research Association* (EPhMRA). *Defined Daily Dose* (DDD) digunakan untuk memperbaiki unit pengukuran tradisional untuk digunakan dalam studi penggunaan obat (Anonim, 2010).

ATC/DDD untuk studi penggunaan obat direkomendasikan oleh Kantor Regional WHO Eropa pada tahun 1981 sebagai sistem pengukuran obat internasional. *The WHO Collaborating for Drug Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982 bertugas sebagai badan pusat yang bertanggungjawab untuk mengkoordinasi penggunaan metodologi penggunaan ini. Pusatnya dibangun oleh Pemerintah Norwegia tepatnya di *The Norwegia Institute of Public Health* (Anonim, 2010).

b. Tujuan sistem ATC/DDD

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah presentasi dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain (Anonim, 2010). Tujuan utama *The Centre and Working Group* adalah untuk menjaga stabilitas kode ATC dan DDD sepanjang waktu untuk mengikuti *trend* penggunaan obat, 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 dalam pengambilan keputusan pembelanjaan, harga, dan subsitusi terapeutik (Anonim, 2010).

c. Sistem klasifikasi ATC

Dalam sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), zat aktif dibagi dalam kelompok yang berbeda sesuai dengan organ atau sistem di mana mereka bertindak dengan sifat terapeutik, farmakologi dan kimia. Obat digolongkan dalam kelompok pada lima tingkat yang berbeda. Obat-obatan dibagi menjadi empat belas kelompok utama (tingkat 1), dengan farmakologi / sub kelompok terapi (tingkat 2). Ke-3 dan tingkat 4 adalah kimia / farmasi / sub-kelompok terapi dan tingkat 5 adalah zat kimia. Ke-2, 3 dan 4 tingkat sering digunakan untuk mengidentifikasi subkelompok farmakologis (Anonim, 2010).

Tabel 2. Kode level pertama berdasarkan huruf :

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

Sebuah produk obat dapat diberikan lebih dari satu kode ATC jika tersedia dalam dua atau lebih kekuatan atau rute administrasi dengan penggunaan terapetik yang berbeda. Bentuk farmasetika yang berbeda untuk penggunaan topikal dan sistemik juga diberikan kode ATC terpisah.

Tabel 3. Contoh klasifikasi lengkap untuk Ampicillin :

Kode	Makna
J	*Antiinfective for systemic*
J01	Level 1, kelompok utama anatomi *Beta-Lactam Antibiotikals,* Penicillins
	Level 3, kelompok farmakologi
J01CA	*Penicillins with extended spectrum*
	Level 4, kelompok kimia
J01CA01	*Ampicillin*
	Level 5, kelompok zat kimia

Sebuah produk obat dapat digunakan untuk dua atau lebih indikasi sama pentingnya, dan penggunaan terapi obat utama mungkin berbeda dari satu negara ke negara lain. Hal ini akan memberikan beberapa alternatif klasifikasi. Obat tersebut biasanya hanya diberikan satu kode, indikasi utama yang diputuskan berdasarkan literatur yang tersedia. Pada semua tingkat ATC, kode ATC dapat ditentukan sesuai dengan farmakologi produk (Anonim, 2010).

d. Unit pengukuran DDD

DDD diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata perhari yang digunakan untuk indikasi utama orang dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai kode ATC (Anonim, 2010).

Penggunaan satuan unit biaya dalam studi kuantitatif penggunaan obat dapat digunakan dalam membantu memonitor pengeluaran biaya obat untuk masalah yang efektif dan mengidentifikasi masalah penggunaan obat untuk menyusun langkah kebijakan penggunaan obat. Analisis penggunaan obat dalam unit kuantitas dapat membantu dalam mengidentifikasi penggunaan yang *overuse* dan *underuse* dalam pengobatan sendiri dan kelompok. Metode DDD merubah dan menyeragamkan data kuantitas produk yang ada seperti dalam berbagai bentuk sediaan seperti tablet, injeksi vial, dan botol kedalam perkiraan kasar dari pemaparan obat yang dinamakan sebagai dosis harian (Anonim, 2010).

Data penggunaan obat yang masuk pada DDD hanya diberikan kira-kira dari penggunaan, tidak memberikan gambaran dari penggunaan sebenarnya. DDD menunjukan unit tetap dari pengukuran secara bebas dari harga, mata uang, ukuran wadah, dan kekuatan yang memungkinkan periset untuk mengakses tren penggunaan obat dan untuk menunjukan perbandingan diantara kelompok populasi. DDD tidak ditetapkan untuk produk topikal, sera, vaksin, agen antineoplasma, ekstrak allergen, dan anestetik local maupun umum (Anonim, 2010). Penetapan DDD ditetapkan dengan prinsip umum sebagai berikut :

1) Dosis rata-rata orang dewasa yang digunakan untuk indikasi utama yang direfleksikan dengan kode ATC. Ketika dikonversikan dosis ke berat badan, seorang dewasa dianggap 70 kg. Pada keadaan yang khusus, terutama untuk anak-anak (seperti mixture, suppositoria) digunakan DDD untuk orang dewasa. Kecuali yang dibuat khusus untuk anak-anak, seperti hormone pertumbuhan dan tablet fluoride.

2) Dosis pemeliharaan. Beberapa obat digunakan dalam dosis yang berbeda tetapi tidak direfleksikan dalam DDD.

3) Dosis terapi yang biasa digunakan.

4) DDD biasanya berdasarkan pernyataan isi (kekuatan) produk. Variasi dalam bentuk garam biasanya tidak memberikan perbedaan DDD. Kecuali digambarkan pada *guidelines* untuk kelompok ATC yang berbeda (Anonim, 2010).