

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan di berbagai negara sedang berkembang. Besarnya angka pasti kasus demam tifoid di dunia ini sangat sukar ditentukan, sebab penyakit ini dikenal mempunyai gejala dengan spektrum klinisnya sangat luas. Diperkirakan angka kejadian dari 150/100.000/tahun di Amerika Selatan dan 900/100.000/tahun di Asia (Soedarmo, 2002). Penyakit demam tifoid endemik di Indonesia, diperkirakan 800/100.000 penduduk pertahun terserang demam tifoid, ditemukan hampir sepanjang tahun (Widodo, 2006). Umur penderita yang terkena di Indonesia dilaporkan antara 3-19 tahun mencapai 90% kasus (Soedarmo, 2002). Perbedaan insidensi di perkotaan berhubungan dengan penyediaan air bersih yang belum memadai serta sanitasi lingkungan dengan pembuangan sampah yang kurang memenuhi syarat kesehatan lingkungan (Widodo, 2006).

Antibiotik merupakan obat utama yang digunakan untuk terapi demam tifoid. Antibiotik yang umumnya digunakan sebagai terapi demam tifoid adalah kloramfenikol, tiamfenikol, kotrimoksazol, ampisilin dan amoksisilin (Widodo, 2006). Banyak faktor yang mempengaruhi munculnya kuman resistensi terhadap antibiotik. Faktor yang penting adalah faktor penggunaan antibiotik dan pengendalian infeksi (Hadi, 2006).

Sistem ATC/DDD (ATC= *Anatomical Therapeutic Chemical*, DDD= *Defined Daily Dose*) merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat. 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).

Dengan menggunakan metode ATC/DDD, hasil evaluasi penggunaan obat dapat dengan mudah dibandingkan. Adanya perbandingan penggunaan obat ditempat yang berbeda sangat bermanfaat untuk mendeteksi adanya perbedaan substansial yang akan menuntun untuk dilakukannya evaluasi lebih lanjut ketika ditemukannya perbedaan yang bermakna, yang pada akhirnya akan mengarahkan pada identifikasi masalah dan perbaikan sistem penggunaan obat (Bergman, *et al.*, 2004)

Demam tifoid merupakan masalah kesehatan terutama di negara-negara yang sedang berkembang, insidensi demam tifoid di Indonesia masih tinggi salah satunya di RSI Muhammadiyah Kendal. Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan suatu penelitian untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada kasus demam tifoid di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 dan 2010.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Antibiotik apa saja yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid rawat inap di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 dan 2010 berdasarkan metode ATC/DDD?
2. Bagaimana perbandingan penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid rawat inap di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 dan 2010 dengan menggunakan metode ATC/DDD?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui jenis antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid rawat inap di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 dan 2010 berdasarkan metode ATC/DDD.
2. Untuk mengetahui perbandingan penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid rawat inap di RSI Muhammadiyah Kendal tahun 2009 dan 2010 dengan menggunakan metode ATC/DDD.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Demam Tifoid**

#### **a. Definisi**

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit ini ditandai oleh panas berkepanjangan, di topang dengan bakteremia tanpa keterlibatan struktur endotelial atau endokardial dan invasi bakteri sekaligus multiplikasi ke dalam sel fagosit mononuklear dari hati, limpa, kelenjar limfe usus dan *Peyer's patch* (Soedarmo, 2002). Penyebaran demam tifoid oleh *Salmonella typhi* terjadi melalui makanan atau minuman tercemar kuman ini, yang terdapat didalam air, es, debu dan lainnya. Sumber infeksi yang penting adalah karier yang tidak menunjukkan gejala sakit (Soedarto, 2007).

#### **b. Epidemiologi**

*Salmonella typhi* dapat hidup di dalam tubuh manusia (manusia sebagai natural reservoir). Manusia yang terinfeksi *Salmonella typhi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin dan tinja dalam jangka waktu yang sangat bervariasi. *Salmonella typhi* yang berada diluar tubuh manusia dapat hidup untuk beberapa minggu apabila berada di dalam air, es, debu atau kotoran yang kering maupun pada pakaian. Akan tetapi *Salmonella typhi* hanya dapat hidup kurang dari 1 minggu pada *raw sewage*, dan mudah dimatikan dengan klorinasi dan pasteurisasi (temperatur 63°C) (Soedarmo, 2002).

#### **c. Patogenesis**

Bakteri *Salmonella typhi* bersama makanan atau minuman masuk kedalam tubuh melalui mulut. Pada saat melewati lambung dengan suasana asam ( $\text{Ph} < 2$ ) banyak bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus, dan di usus halus tepatnya di ileum dan yeyunum akan menembus dinding usus. Bakteri mencapai folikel limfe usus halus, ikut aliran ke kelenjar limfe mesentrika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan RES di organ hati dan limpa (Soedarmo, 2002) .

Infeksi terjadi pada saluran pencernaan. Basil diserap di usus halus. Melalui pembuluh limfe halus masuk ke dalam peredaran darah sampai di organ-

organ terutama hati dan limfe. Basil yang tidak dihancurkan berkembangbiak dalam hati dan limpa sehingga organ-organ tersebut akan membesar disertai nyeri pada perabaan. Kemudian basil masuk kembali ke dalam darah (bakteremia) dan menyebar ke seluruh tubuh terutama ke dalam kelenjar limfoid usus halus, menimbulkan tukak berbentuk lonjong dan mukosa di atas plak Peyer. Tukak tersebut dapat mengakibatkan perdarahan dan perforasi usus. Gejala demam disebabkan oleh endotoksin, sedangkan gejala pada saluran pencernaan disebabkan oleh kelainan pada usus (Ngastiyah, 1997).

#### **d. Manifestasi Klinik**

Masa tunas demam tifoid berlangsung 10 sampai 14 hari. Gejala-gejala yang timbul amat bervariasi (Juwono, 2004). Gejala yang timbul dapat berupa gejala klinis ringan dan tidak memerlukan perawatan khusus sampai dengan berat sehingga harus dirawat. Variasi gejala ini disebabkan faktor galur *Salmonella*, status nutrisi dan imunologik pejamu serta lama sakit dirumah (Soedarmo, 2002).

Gambaran klinik yang biasa ditemukan adalah:

##### 1. Demam

Pada kasus yang khas demam berlangsung 3 minggu, bersifat febris remiten dan suhu tidak tinggi sekali. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur naik setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua pasien terus berada dalam keadaan demam, pada minggu ketiga suhu berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

##### 2. Gangguan pada saluran pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah (ragaden). Lidah tertutup selaput putih kotor (coated tongue), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen dapat ditemukan keadaan perut kembung (meteorismus). Hati dan limfa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya sering terjadi konstipasi tetapi juga dapat terjadi diare atau normal.

##### 3. Gangguan kesadaran

Umumnya kesadaran pasien menurun walaupun tidak berada dalam keadaan apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah (kecuali penyakit berat dan terlambat mendapatkan pengobatan). Disamping gejala tersebut mungkin terdapat gejala lainnya. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola yaitu bintik-bintik kemerahan karena emboli basil dalam kapiler kulit, yang dapat ditemukan pada minggu pertama demam (Ngastiyah, 1997).

#### **e. Diagnosis**

Penegakan diagnosis demam tifoid didasarkan pada manifestasi klinik yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium penunjang. Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakan diagnosis demam tifoid dibagi menjadi 4 yaitu:

##### 1) Pemeriksaan Darah Tepi

Pada penderita demam tifoid yang didapatkan anemia, jumlah leukosit normal, bisa menurun atau meningkat, mungkin didapatkan trombositopenia dan hitung jenis biasanya normal atau sedikit bergeser kekiri, mungkin didapatkan aneositofilia dan limfositosis relatif, terutama fase lanjut. Penelitian oleh beberapa ilmuwan mendapatkan bahwa hitung jumlah dan jenis leukosit serta laju endap darah tidak mempunyai nilai sensitivitas, spesifitas dan nilai ramal yang cukup tinggi untuk dipakai dalam membedakan antara penderita demam tifoid atau bukan, akan tetapi adanya leukopenia dan limfositosis relatif menjadi dugaan kuat diagnosis demam tifoid (Ismoedijanto, 2004).

##### 2) Identifikasi Kuman Melalui Isolasi/Biakan

Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urine, feses, sumsum tulang, cairan duodenum dari Rose spot. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka bakteri akan lebih ditemukan dalam darah dan sumsum tulang pada awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya didalam urin dan feses, hasil biakan yang positif memastikan demam tifoid akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid, karena hasilnya tergantung pada beberapa

faktor. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil biakan meliputi: jumlah darah yang diambil, perbandingan volume darah dari media empedu dan waktu pengambilan darah (Ismoedijanto, 2004).

### 3) Identifikasi Kuman Melalui Uji Serologi

Uji serologi digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dengan mendeteksi antibodi spesifik terhadap komponen antigen *Salmonella typhi* maupun mendeteksi antigen itu sendiri. Volume darah yang diperlukan untuk uji serologi ini adalah 1-3mL yang diinokulasikan kedalam tabung tanpa antikoagulan. Metode pemeriksaan serologi imunologik ini dikatakan mempunyai nilai penting dalam proses diagnosis demam tifoid. Akan tetapi masih didapatkan adanya variasi yang luas dalam sensitivitas dan spesifitas pada deteksi antigen spesifik *Salmonella typhi* oleh karena tergantung pada jenis antigen dan jenis spesimen yang diperiksa. Teknik yang dipakai untuk melacak antigen tersebut, jenis antibodi yang digunakan dalam uji (poliklonal atau monoklonal) dan waktu pengambilan spesimen (stadium dini atau lanjut dalam perjalanan penyakit) (Ismoedijanto, 2004).

### 4) Identifikasi Kuman Secara Molekuler

Metode lain untuk identifikasi *Salmonella typhi* yang akurat adalah dengan mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagellin bakteri *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara polymerase chain reaction (PCR) melalui identifikasi antigen Vi yang spesifik untuk *Salmonella typhi*. Kendala yang sering dihadapi pada penggunaan metode PCR ini meliputi resiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi bila prosedur teknik tidak dilakukan secara cermat, adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses PCR (hemoglobin dan heparin dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam empedu dalam spesimen feses), biaya yang cukup tinggi dan teknik yang relatif rumit (Ismoedijanto, 2004).

Uji widal merupakan salah satu uji serologi yang sampai saat ini masih digunakan secara luas, khususnya di Negara berkembang termasuk Indonesia (Probohoesodo, 2005). Dasar teknik widal ini adalah reaksi antara antigen

*Salmonella typhi* dengan antibodi yang terdapat pada semua penderita demam tifoid, juga pada orang yang pernah tertular *Salmonella typhi* dan pada orang yang pernah divaksinasi tifoid (Soegijanto, 2002).

## **2. Antibiotik**

### **a. Jenis Antibiotik**

Pengobatan demam tifoid menggunakan antibiotik bertujuan untuk menghentikan dan memusnahkan penyebaran kuman (Widodo, 2006). Antibiotik yang dapat digunakan antara lain:

#### **1. Kloramfenikol**

Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas, namun dapat menyebabkan efek samping hematologik yang berat jika diberikan secara sistematis. Oleh karena itu obat ini sebaiknya diberikan untuk penanganan infeksi yang mengancam jiwa, terutama akibat demam tifoid dan hemophilus influenza (Indriani, 2008). Resistensi kadar rendah dapat timbul dari populasi besar sel-sel yang rentan terhadap kloramfenikol melalui seleksi mutan-mutan yang kurang permeabel terhadap obat. Dosis kloramfenikol yang umum adalah 50-100mg/kg/hari, setelah pemberian peroral, kristal kloramfenikol diabsorpsi dengan cepat dan tuntas (Katzung, 2004).

#### **2. Tiamfenikol**

Tiamfenikol adalah derivat p-metilsulfonil dengan spektrum kerja dan sifat yang mirip dengan kloramfenikol, tetapi kegiatannya agak lebih ringan (Tjay dan Raharja, 2002). Dosis oral yang dianjurkan 50mg/kgbb sehari dalam dosis terbagi 3-4 kali sehari (Indriani, 2008)

#### **3. Kotrimoksasol**

Kelebihan kotrimoksasol antara lain dapat digunakan untuk kasus yang resistensi terhadap kloramfenikol, penyerapan di usus cukup baik. Kelemahannya terjadi *skin rash* (1-15%), *steven Johnson syndrome*, agranulositosis, megaloblastik anemia, hemolisis eritrosit. Dosis oral: 960mg tiap 12jam dengan frekuensi 2x2 tablet (BNF, 2005)

#### **4. Ampisilin dan Amoksisilin**

Dalam hal kemampuannya untuk menurunkan demam, efektifitas ampisilin dan amoksisilin lebih kecil dibandingkan dengan kloramfenikol. Indikasi mutlak penggunaannya adalah pasien demam tifoid dengan leukopenia. Dosis yang dianjurkan berkisar antara 75-150mg/kgbb sehari, digunakan sampai 7 hari bebas demam. Dengan ampisilin atau amoksisilin demam pada demam tifoid akan turun rata-rata setelah 7-9 hari (Juwono, 2004).

#### 5. Sefalosporin generasi 3

Beberapa uji klinik menunjukkan sefalosporin generasi 3 antara lain: sefiksिम, sefriakson dan sefotaksim efektif untuk pengobatan demam tifoid (Juwono, 2004). Sefiksिम dapat diberikan secara oral 200mg 2x sehari atau 400mg sekali sehari, sefriakson dapat disuntikkan sekali setiap 24 jam pada dosis 15-50mg/kg/hari dan sefotaksim dapat diberikan secara injeksi intramuskuler, intravena atau infus 1g tiap 12 jam, dapat ditingkatkan sampai 12g per hari dalam 3-4 kali pemberian (Indriani, 2008)

#### 6. Golongan Fluorokuinolon

Fluorokuinolon merupakan agen-agen yang sangat berguna dan merupakan suatu kemajuan terapeutik yang penting. Fluorokuinolon relatif tidak toksik, ditoleransi dengan baik dan merupakan agen-agen yang berspektrum luas. Salah satu antibiotik yang digunakan untuk demam tifoid adalah siprofloksasin (Katzung, 2004). Aturan pemberian dosis siprofloksasin 250-750mg dengan frekuensi 1x1 dengan durasi standar 7-14hari (BNF, 2005).

### **3. Metode ATC/DDD**

#### **a. Sejarah Sistem ATC/DDD**

Penelitian penggunaan obat semakin meningkat sejak kelahiran metode ATC/DDD tahun 1960. Pada simposium di Oslo pada tahun 1969 "*The Consumption of Drugs*" menyetujui bahwa diperlukan suatu sistem klasifikasi yang dapat diterima secara internasional untuk studi penggunaan obat. Pada simposium yang sama *The Drug Utilization Research Group* (DURG) didirikan dan dengan tugas mengembangkan metode yang dapat diaplikasikan secara internasional untuk penelitian penggunaan obat. Dengan modifikasi dan pengembangan sistem klasifikasi *The European Pharmaceutical Market Research*



*Association* (EPhMRA), para peneliti Norwegian mengembangkan sistem yang dikenal sebagai sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2010).

Pada tahun 1981, kantor regional WHO Eropa merekomendasikan sistem ATC/DDD untuk studi penggunaan obat internasional. Sehubungan dengan ini, dan untuk membuat agar metode ini digunakan lebih luas, diperlukan sebuah badan pusat yang bertanggungjawab untuk mengkoordinasi penggunaan metodologi ini. *The WHO Collaborating for Drug Statistic Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982. Pusatnya sekarang di *Norwegian Institute of Public Health* (WHO, 2010).

Pada tahun 1996, WHO menyatakan perlu untuk mengembangkan penggunaan sistem ATC/DDD sebagai suatu standar internasional untuk studi penggunaan obat. Hal ini penting untuk menyeragamkan studi penggunaan obat internasional dan untuk direalisasikan dalam pencapaian akses universal kebutuhan obat dan penggunaan obat yang rasional di Negara-negara berkembang. Akses informasi standar dan validasi pada penggunaan obat identifikasi masalah. Edukasi atau intervensi lain dan memonitor *outcome* dari intervensi (WHO, 2010).

#### **b. Tujuan Sistem ATC/DDD**

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai suatu metode kuantitatif yang digunakan dalam penelitian penggunaan obat untuk mengetahui kualitas penggunaan obat. Sistem ATC/DDD ini telah direkomendasikan oleh WHO dan dijadikan acuan internasional dalam studi penggunaan obat (WHO, 2010).

#### **c. Sistem Klasifikasi ATC**

Sistem ATC digunakan untuk mengklasifikasikan berbagai jenis obat. Sistem ini dikontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* dan pertama kali dipublikasikan tahun 1976. Obat dibagi menjadi kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem tempat obat tersebut beraksi dan atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda.

- 1) Level 1, level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh "B" untuk *Blood and*

*blood forming organs.*

**Tabel 1. Kode-kode pertama pada sistem ATC/DDD**

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

- 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 Ampisillin

**Tabel 2. Makna contoh kode ATC**

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, 2010).

Prinsip umum klasifikasi:

- 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, 2010).

#### **d. Unit Pengukuran DDD**

##### **1) Definisi**

*Defined Daily Dose* (DDD) merupakan suatu unit pengukuran yang diciptakan untuk digunakan bersama-sama dengan klasifikasi sistem ATC dari WHO. DDD diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata per hari yang diperkirakan untuk indikasi utama orang dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai ATC (WHO, 2010).

Data penggunaan obat yang dipresentasikan pada DDD hanya memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran penggunaan yang pasti. DDD merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga dan bentuk sediaan untuk mengakses trend penggunaan obat dan untuk melakukan perbandingan antar kelompok populasi (WHO, 2010).

##### **2) Prinsip Penetapan DDD**

Prinsip penetapan *Defined Daily Dose* (DDD) antara lain:

- a) Dosis rata-rata orang dewasa yang digunakan untuk indikasi utama yang direfleksikan dengan kode ATC. Ketika direkomendasikan dosis ke berat badan, seorang dewasa dianggap 70Kg, 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.
- b) Dosis pemeliharaan. Beberapa obat digunakan dalam dosis yang berbeda tetapi tidak direfleksikan dalam DDD.
- c) Dosis terapi yang biasa digunakan.
- d) *Defined Daily Dose* (DDD) biasanya diadakan berdasarkan pernyataan isi (kekuatan) produk. Variasi dalam bentuk garam biasanya tidak memberikan perbedaan DDD, kecuali digambarkan pada *guideline* untuk kelompok ATC yang berbeda (WHO, 2010).

##### **3) Obat Tunggal**

Prinsip *Defined Daily Dose* (DDD) untuk obat tunggal, antara lain:

- a) Obat garam umumnya tidak diberikan terpisah, kecuali dinyatakan sebagai basa.

b) Stereoisomer, *prodrug* juga tidak dibedakan (WHO, 2010).

#### 4) Obat Kombinasi

*Defined Daily Dose* (DDD) untuk produk kombinasi didasarkan pada prinsip utama perhitungan kombinasi seperti satu dosis harian. Prinsip DDD untuk obat kombinasi, antara lain:

- a) Berdasarkan pada DDD tiap komponen aktif.
- b) Dinyatakan dalam *unit dose* (UD), contoh 1 tablet atau kapsul atau suppositoria ekuivalen dengan 1 UD (WHO, 2010).

#### 5) Perhitungan DDD

Perhitungan *Defined Daily Dose* (DDD) dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a) Mengelompokkan data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial dan kekuatan; disesuaikan dengan ATC.
- b) Menghitung total kuantitas yang dikonsumsi.
- c) Mengalikan unit dengan kekuatan sediaan.
- d) Membagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan.
- e) Membagi kuantitas total DDD dengan jumlah hari rawat pasien (WHO, 2010).

Perhitungan DDD untuk obat tunggal sesuai dengan cara perhitungan DDD diatas, sedangkan perhitungan DDD untuk obat kombinasi memiliki ketentuan tersendiri.

Contoh perhitungan DDD untuk obat kombinasi:

- (1) Pengobatan dengan dua produk, masing-masing berisi satu bahan aktif:  
Produk A: Tablet yang mengandung 20mg zat X (DDD=20mg)  
Produk B: Tablet yang mengandung 25mg zat Y (DDD=25mg).  
Perhitungan DDD dari produk kombinasi ini adalah 1 tablet A ditambah dengan 1 tablet B, sehingga akan dihitung menjadi konsumsi 2 DDDs.
- (2) Pengobatan dengan produk kombinasi mengandung dua bahan aktif:  
Produk C: Tablet yang mengandung 20mg zat X dan 12,5mg zat Y.  
Perhitungan DDD dari produk kombinasi ini ditetapkan sebagai

1 tablet=1UD, sehingga dosis 1 tablet C setiap hari akan dihitung sebagai 1 DDD (meskipun akan setara dengan 1,5 DDD bahan aktif tunggal).

#### **6) Keuntungan**

Keuntungan dari sistem *Defined Daily Dose* (DDD) antara lain:

- a) Unit tetap yang tidak dipengaruhi perubahan harga, mata uang dan bentuk sediaan.
- b) Mudah diperbandingkan institusi, nasional, regional dan internasional (WHO, 2010).

#### **7) Keterbatasan**

Keterbatasan dari evaluasi penggunaan obat menggunakan sistem ATC/DDD adalah:

- a) Tidak menggambarkan penggunaan yang sebenarnya.
- b) Belum lengkap untuk semua obat: topikal, vaksin, anestesi lokal atau umum, media kontras dan ekstrak alergen.
- c) Obat dengan lebih dari satu ATC/DDD sulit untuk diterapkan.
- d) Jika ada perubahan dosis, maka mempengaruhi perhitungan penggunaan obat (WHO, 2010).

#### **8) Faktor-faktor Penting Untuk Keberhasilan Aplikasi ATC/DDD**

Faktor-faktor penting untuk keberhasilan ATC/DDD antara lain:

- a) Mengetahui jelas prinsip-prinsip ATC/DDD.
- b) Memperhatikan perubahan-perubahan.
- c) Koleksi data yang akurat.
- d) Mempertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (WHO, 2010).