



Kejadian *antibiotic associated diarrhea* yang disebabkan oleh *clostridium difficile* dan faktor yang berhubungan

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

CrossMark

Ni Nyoman Metriani Nesa,* I Putu Gede Karyana, I Gusti Ngurah Sanjaya Putra

ABSTRACT

Antibiotics are one of most prescribed drugs among children patients. One of the adverse event of antibiotics prescription is antibiotic associated diarrhea (AAD). *Clostridium difficile* is one of the most common cause AAD in children. The objective of the study was to find the proportion of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) in children and determine the associate factors. A cross sectional study was in children ward Sanglah hospital during November 2016- October 2017. Inclusion criteria were children aged 1 months-12 years who suffered from diarrhea with history of antibiotic prescription 1-60 days prior stool samples were taken, and

parents were willing to participate in the study. Exclusion criteria were children with congenital anomalies of gastrointestinal tract, and children who got laxantia before. Infection of *C. difficile* was confirmed by Toxin A and Toxin B from stool specimen. There were 62 children who were eligible to join the study. The proportion of CDAD was 8.2 percent (5 from 61 samples). The most common used antibiotics were Cephalosporines group. In subjects with CDAD, proportion of aged less than 6 months, mild malnourished, antibiotics usage more than 7 days, and malignancy were higher than subjects without *C. difficile* infection.

Keywords: *antibiotic associated diarrhea, clostridium difficile infection, children*

Cite This Article: Nesa, N.N.M., Karyana, I.P.G., Putra, I.G.N.S. 2019. Kejadian *antibiotic associated diarrhea* yang disebabkan oleh *clostridium difficile* dan faktor yang berhubungan. *Medicina* 50(1): 14-19. DOI:10.15562/Medicina.v50i1.580

ABSTRAK

Antibiotik merupakan obat yang banyak diresepkan terutama pada pasien anak-anak. Salah satu akibat penggunaan antibiotik adalah *antibiotic associated diarrhea* (AAD). *Clostridium difficile* merupakan salah satu penyebab AAD pada anak. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi AAD yang disebabkan oleh *C. difficile* (*Clostridium difficile associated diarrhea=CDAD*) pada pasien anak yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar dan faktor yang berhubungan. Penelitian potong-lintang ini diadakan di bangsal anak RSUP Sanglah pada November 2016- Oktober 2017. Kriteria inklusi adalah anak usia 1bulan-12 tahun yang dirawat dengan diare dengan riwayat pemberian antibiotik 1-60 hari sebelumnya, dan orangtua bersedia

ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah anak dengan kelainan kongenital saluran cerna, dan anak yang mendapatkan terapi pencahar. Infeksi *C. difficile* diketahui dari pemeriksaan toksin A dan toksin B *C. difficile* dilakukan pada feses sampel. Sebanyak 62 anak memenuhi syarat utk ikut serta dalam penelitian. Kejadian AAD yang disebabkan *C. difficile* ditemukan pada 5 anak (8,2 persen). Antibiotik yang paling sering digunakan adalah golongan *cephalosporin*. Pada anak dengan CDAD, ditemukan proporsi umur kurang dari 6 bulan, status gizi kurang, penggunaan antibiotik lebih dari 7 hari, dan penyakit keganasan lebih tinggi daripada anak yang tidak terinfeksi *C. difficile*.

Kata kunci: *antibiotic associated diarrhea, clostridium difficile infection, anak*

Cite Pasal Ini: Nesa, N.N.M., Karyana, I.P.G., Putra, I.G.N.S. 2019. Kejadian *antibiotic associated diarrhea* yang disebabkan oleh *clostridium difficile* dan faktor yang berhubungan. *Medicina* 50(1): 14-19. DOI:10.15562/Medicina.v50i1.580

PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotik telah berhasil memberikan keberhasilan terapi dalam 45 tahun terakhir. Antibiotik merupakan obat yang banyak diresepkan terutama pada pasien anak-anak. CDC memperkirakan 235 juta dosis antibiotik diberikan setiap tahun, dan 20-50% kasus sebenarnya tidak memerlukan antibiotik.¹ Jumlah kasus penyakit infeksi di Indonesia masih tinggi, sehingga penggunaan

antibiotik juga cukup tinggi.² Penggunaan antibiotik yang meningkat dan tidak tepat dapat menimbulkan resistensi kuman dan peningkatan efek samping, salah satunya adalah diare yang disebut *antibiotic associated diarrhea* (AAD).

Clostridium difficile merupakan flora normal dalam saluran cerna manusia, namun dapat menjadi patogen apabila ada kesempatan untuk

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana/Rumah Sakit Sanglah
Denpasar

*Corresponding to:

Ni Nyoman Metriani Nesa,
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana/Rumah Sakit Sanglah
Denpasar
metriani_nesa@yahoo.co.id

Diterima: 2019-01-02
Disetujui: 2019-01-23
Publis

bermultiplikasi dan membentuk toksin, misalnya pada pemberian antibiotik.² Organisme *C. difficile* terdiri dari galur yang toksigenik dan yang non-toksigenik. *C. difficile* yang toksigenik dapat menghasilkan toksin A (enterotoksin) dan toksin B (*cytotoxin*). Diagnosis *Clostridium difficile associated diarrhea* (CDAD) ditegakkan berdasarkan ditemukannya toksin A dan toksin B pada feses.³

Kejadian AAD pada anak yang dilaporkan di luar negeri berkisar 6,2%-80%. Beberapa antibiotik yang dihubungkan dengan kejadian CDAD adalah sefalosporin (48%), aminoglikosida (20%), penisilin (12%), dan tuberkulostatik (8%).⁴ Beberapa faktor yang berhubungan dengan kejadian CDAD pada anak antara lain usia muda, jumlah antibiotik, cara pemberian, dan waktu pemberian.⁵

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui mengetahui proporsi AAD yang disebabkan oleh CDAD pada pasien anak yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar dan faktor yang berhubungan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian potong-lintang yang diadakan di bangsal anak RSUP Sanglah pada

November 2016- Oktober 2017. Subjek penelitian adalah anak usia 1 bulan-12 tahun yang dirawat di bangsal anak RSUP Sanglah Denpasar. Pemilihan sampel secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah anak usia 1 bulan-12 tahun yang dirawat dengan diare dengan riwayat pemberian antibiotik 1-60 hari sebelumnya, dan orangtua bersedia ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah anak dengan kelainan kongenital saluran cerna, dan anak yang mendapatkan terapi pencahar. Besar sampel yang didapatkan dengan menggunakan rumus untuk prevalens (dengan P yaitu proporsi CDAD dari penelitian sebelumnya= 19,6%)⁶ adalah 61 sampel. Variabel yang diteliti pada penelitian ini adalah ADD yang disebabkan oleh *C. difficile*, umur, status nutrisi, jumlah antibiotik, jenis antibiotik, cara pemberian antibiotik, durasi antibiotik, penggunaan obat penekan produksi asam lambung, dan penggunaan alat *feeding* saluran cerna.

Orangtua dari subjek yang memenuhi kriteria diberikan penjelasan tentang penelitian. Setelah mendapatkan *informed consent*, data didapatkan dari rekam medis. Untuk mendeteksi adanya infeksi *C. difficile* digunakan spesimen yang berasal dari feses sampel. Toksin A dan toksin B *C. difficile* dideteksi dengan menggunakan metode *enzym immune assay* dengan menggunakan kit dari VIDAs *C. difficile* Toxin A&B (bioMeriux). Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Denpasar. Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan izin dari RSUP Sanglah Denpasar.

HASIL

Sebanyak 65 anak yang memenuhi kriteria yang dirawat di bangsal anak RSUP Sanglah. Sebanyak 3 anak sudah dipulangkan sebelum sampel feses diambil, sehingga 62 sampel yang memiliki data yang lengkap. Proporsi anak perempuan dan laki laki nyaris sama banyak. Usia terbanyak adalah 6 bulan-1 tahun 11 bulan. Karakteristik subjek ditampilkan di **Tabel 1**.

Antibiotik yang paling sering digunakan adalah golongan *cephalosporin* (misalnya *ceftriaxon* dan *cefotaxim*). Kombinasi antibiotik tersering yang digunakan adalah *cephalosporin* dan aminoglikosida. Hampir semua subjek tidak mendapatkan obat yang menekan produksi asam lambung seperti ditampilkan pada **Tabel 2**.

Sebanyak 5 dari 62 (8,1 persen) sampel ditemukan terinfeksi *C. difficile*. Dari sejumlah tersebut, didapatkan terbanyak berusia kurang dari 6 bulan. Proporsi yang mendapatkan antibiotik kombinasi lebih besar pada kelompok yang terdiagnosis mengalami CDAD. Gambaran

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

No	Karakteristik	Jumlah (persen)
1	Jenis kelamin: <ul style="list-style-type: none"> • Lelaki • Perempuan 	29 (46,7) 33 (53,4)
2	Umur <ul style="list-style-type: none"> • 1 bulan – 5 bulan 29 hari • 6 bulan - 1 tahun 11 bulan • 2 tahun – 4 tahun 11 bulan • 5 tahun-12 tahun 	19 (30,7) 24 (38,7) 11 (17,7) 8 (12,9)
3	Ruang rawat <ul style="list-style-type: none"> • Non intensif • Intensif 	46 (74,2) 16 (25,8)
4	Status Gizi <ul style="list-style-type: none"> • Kurang • Baik • Lebih 	12 (19,3) 46 (74,2) 4 (6,5)
5	Diagnosis saat menjadi sampel penelitian <ul style="list-style-type: none"> • Diare akut • Infeksi saluran napas • Infeksi sistem saraf pusat • Sepsis • Keganasan • Penyakit lain 	2 (3,2) 24 (38,7) 9 (14,5) 13 (21,0) 11 (17,8) 3 (4,8)

Tabel 2 Gambaran penggunaan obat dan alat pada subjek penelitian

No	Gambaran	Jumlah (persen)
1.	Jenis antibiotik	
	• <i>Cefalosporin</i>	34 (54,8)
	• Aminoglikosida	2 (3,2)
	• Penisilin	5 (8,1)
	• Karbopenem	3 (4,8)
	• Kombinasi <i>cephalosporin</i> dan aminoglikosida	11 (17,8)
	• Kombinasi penisilin dan aminoglikosida	5 (8,1)
	• <i>Cephalosporin</i> , aminoglikosida dan karbopenem	2 (3,2)
2.	Jumlah antibiotik	
	• Satu macam	44 (71,0)
	• Kombinasi 2 antibiotik	16 (25,8)
	• Kombinasi lebih dari 2 antibiotik	2 (3,2)
3	Rute pemberian antibiotik	
	• Oral	2 (3,2)
	• Intravena	60 (96,8)
4	Durasi penggunaan antibiotik	
	• < 7 hari	40 (64,6)
	• 7-14 hari	18 (29,0)
	• > 14 hari	4 (6,4)
5	Penggunaan obat penekan asam lambung	
	• Ya	5 (8,1)
	• Tidak	57 (91,9)
6	Penggunaan alat <i>feeding</i> saluran cerna	
	• Ya	18 (29,0)
	• Tidak	44 (71,0)

Tabel 3 Perbedaan karakteristik pada kelompok dengan CDAD dan tidak CDAD

No	Karakteristik	<i>Clostridium difficile</i>	
		positif N (%)	<i>Clostridium difficile</i> negatif, N (%)
1.	Jenis kelamin:		
	• Lelaki	27 (47,4)	2 (40)
	• Perempuan	30 (52,6)	3 (60)
2.	Umur		
	• 1 bulan – 5 bulan 29 hari	17 (29,8)	2 (40)
	• 6 bulan - 1 tahun 11 bulan	23 (40,4)	1 (20)
	• 2 tahun – 4 tahun 11 bulan	10 (17,5)	1 (20)
	• 5 tahun-12 tahun	7 (12,3)	1 (20)
3.	Ruang rawat		
	• Non-intensif	42 (73,7)	4 (80)
	• Intensif	15 (26,3)	1 (20)
4.	Status Gizi		
	• Kurang	10 (17,5)	2 (40)
	• Baik	43 (75,4)	3(60)
	• Lebih	4 (7,1)	0 (0)

Tabel 3 *Continues*

No	Karakteristik	<i>Clostridium difficile</i> positif N (%)	<i>Clostridium difficile</i> negatif, N (%)
5.	Diagnosis saat menjadi sampel penelitian		
	• Diare akut	2 (3,5)	0 (0)
	• Infeksi saluran napas	23 (40,4)	1 (20)
	• Infeksi sistem saraf pusat	8 (14,2)	1 (20)
	• Sepsis	12 (21,1)	1 (20)
	• Keganasan	9 (15,8)	2 (40)
	• Penyakit lain	3 (5,0)	0 (0)
6.	Jenis antibiotik:		
	• <i>Cephalosporin</i>	30 (52,8)	4 (80)
	• Aminoglikosida	2 (3,5)	0 (0)
	• Penisilin	5 (8,8)	0 (0)
	• Karbapenem	3 (5,0)	0 (0)
	• Kombinasi <i>cephalosporin</i> dan aminoglikosida	10 (17,6)	1 (20)
	• Kombinasi penisilin dan aminoglikosida	5 (8,8)	0 (0)
	• <i>Cephalosporin</i> , aminoglikosida dan karbapenem	2 (3,5)	0 (0)
7.	Jumlah antibiotik		
	• Satu macam	41(71,7)	3 (60)
	• Kombinasi 2 antibiotik	14 (24,8)	2 (40)
	• Kombinasi lebih dari 2 antibiotik	2 (3,5)	0 (0)
8.	Rute pemberian antibiotik		
	• Oral	2 (3,5)	0 (0)
	• Intravena	55 (96,5)	5 (100)
9.	Durasi penggunaan antibiotik		
	• < 7 hari	40 (70,2)	0 (0)
	• 7-14 hari	14 (24,8)	4 (80)
	• > 14 hari	3 (5,0)	1 (20)
10.	Penggunaan obat penekan asam lambung		
	• Ya	4 (7,1)	1 (20)
	• Tidak	53 (92,9)	4 (80)
11.	Penggunaan alat feeding saluran cerna		
	• Ya	17 (29,8)	1 (20)
	• Tidak	40 (70,2)	4 (80)

karakteristik pada sampel yang tidak terinfeksi dan terinfeksi *C. difficile* ditampilkan pada Tabel 3.

Pada sampel dengan infeksi *C. difficile* ditemukan proporsi anak dengan gizi kurang lebih tinggi daripada anak tanpa infeksi *C. difficile*. Jenis antibiotik *cephalosporin* terbanyak digunakan pada anak yang tidak maupun terinfeksi *C. difficile*. Pada anak yang terinfeksi *C. difficile*, semua mendapatkan antibiotik lebih dari 7 hari. Tidak tampak

perbedaan proporsi antara penggunaan obat yang menghambat produksi asam lambung maupun alat feeding saluran cerna

Pada sampel dengan infeksi *C. difficile* ditemukan proporsi anak dengan gizi kurang lebih tinggi daripada anak tanpa infeksi *C. difficile*. Jenis antibiotik *cephalosporin* terbanyak digunakan pada anak yang tidak maupun terinfeksi *C. difficile*. Pada anak yang terinfeksi *C. difficile*, semua mendapatkan antibiotik lebih dari 7 hari. Tidak tampak

perbedaan proporsi antara penggunaan obat yang menghambat produksi asam lambung maupun alat *feeding* saluran cerna.

DISKUSI

Antibiotic associated diarrhea adalah diare yang terjadi antara 2 jam sampai 2 bulan setelah mendapatkan antibiotik dan tanpa ditemukan penyebab lainnya. Salah satu penyebab AAD pada anak adalah *C. difficile*.⁷ Penyebab lain AAD pada anak misalnya virus atau karena ketidakseimbangan tekanan osmotik di saluran cerna dan gangguan keseimbangan microbiota usus.⁸ *C. difficile* adalah basil anaerob, gram positif, yang dapat memproduksi toksin dan spora yang dapat menyebabkan rentangan penyakit dari ringan sampai berat. Akibat infeksi *C. difficile* yang berat berupa kolitis, sepsis, dan bahkan kematian. Kolonisasi *C. difficile* dapat ditemukan pada sekitar 70% feses anak usia sehat pada 1 tahun pertama kehidupan. Diare dapat terjadi karena penggunaan antibiotik dan menimbulkan gangguan microbiota saluran cerna sehingga *C. difficile* memproduksi toksin dan menimbulkan kerusakan mukosa dan inflamasi.⁹

Pada penelitian ini didapatkan proporsi CDAD sebesar 8,1 persen. Jumlah ini berbeda dengan penelitian di Padang oleh Delfican, dkk¹⁰ yang menemukan kejadian CDAD sebesar 39%. Perbedaan ini dapat disebabkan karena perbedaan metode untuk memeriksa *C. difficile*. penelitian kami menggunakan toksin A dan toksin B dari feses sampel. Pada penelitian di Padang oleh Delfican, dkk¹⁰ menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Selain itu pada penelitian kami, tidak mencatat riwayat penggunaan probiotik. Namun hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Karaaslan dkk⁹ yang mendapatkan 100/968 (10,3%) anak terinfeksi *C. difficile*.

Kelompok umur dengan infeksi *C. difficile* adalah kurang dari 6 bulan, dengan usia termuda adalah 3 bulan dan usia terbesar adalah 12 tahun. Jenis kelamin lelaki dan perempuan tidak terlalu berbeda proporsinya pada anak dengan CDAD. Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian Karaaslan dkk.⁹

Antibiotik yang paling banyak diterima oleh subjek pada penelitian ini adalah golongan *cephalosporin*. Proporsi penggunaan *cephalosporin* subjek dengan CDAD juga tinggi. Hasil ini serupa dengan penelitian de Blank, dkk¹¹ yang menyebutkan penggunaan *cephalosporin* memiliki risiko tertinggi untuk mengalami CDAD. Pada penelitian ini didapatkan pada semua subjek dengan CDAD, durasi mendapatkan antibiotik lebih dari

7 hari. Hal ini serupa dengan penelitian Chalmers dkk,¹² yang menyatakan bahwa durasi penggunaan antibiotik merupakan faktor risiko penting dari CDAD dengan HR=1,09 (IK95% =1,00 sampai 1,19).

Pada subjek dengan CDAD, paling banyak ditemukan pada kasus keganasan. Pada penelitian oleh de Blank, dkk¹¹ didapatkan bahwa pada anak yang mengalami penyakit keganasan berisiko mengalami AAD yang disebabkan oleh *C. difficile* karena beberapa faktor risiko yaitu penggunaan *cephalosporin* generasi 3 dan 4, penggunaan penghambat pompa proton, penggunaan antagonis histamin 2, dan mendapatkan kemoterapi lebih dari 7 hari.¹¹

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa proporsi CDAD sebesar 8,1 persen. Pada subjek yang terinfeksi *C. difficile* ditemukan proporsi yang lebih tinggi pada usia kurang dari 6 bulan, durasi penggunaan antibiotik lebih dari 7 hari, status gizi kurang, dan penyakit keganasan. Jenis antibiotik, rute pemberian, jumlah antibiotik, penggunaan obat penekan asam lambung, dan alat *feeding* tidak ditemukan berbeda antara anak dengan CDAD dan anak yang tidak mengalami CDAD. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dengan desain penelitian prospektif untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sheppard J. Consequences of excessive antibiotic use (diakses tanggal 20 Desember 2015). Tersedia di: <http://www.healthychild.com/consequences-of-excessive-antibiotic-use/>.
2. Prasetyo D. Pengaruh pemberian antibiotik terhadap populasi dan produksitoksin *Clostridium difficile* pada pasien demam tifoid dan pneumonia serta hubungannya dengan gejala diare. Sari Pediatri. 2004;6 :58-63.
3. Khan FY, Elzouki A. Clostridium difficile infection : a review of the literature. Asian Ped J trop Med. 2014;7:6-13.
4. Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhea. N Engl J Med. 2002;346:334-9.
5. Karyana IPG. Antibiotic associated diarrhea. Pelayanan Primer di Bidang Penyakit Saluran Cerna dan hati. Jakarta: PGHNAI; 2015. h. 1-10.
6. Badriq AS, Firmansyah. Prevalensi dan gambaran klinis diare karena antibiotik oleh *Clostridium difficile* pada pasien yang dirawat di Departemen Anak FKUI-RSCM (diakses tanggal 20 Desember 2015). Tersedia di: <http://www.mru.fk.ui.ac.id/index.php/uPage-datadetail&mod-research}&sppublic&id/penelitian>.
7. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. Indian pediatrics. 2009; 46: 491-7.
8. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici AC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. World J Gastroenterol. 2016; 21:3078-104.

9. Karaaslan A, Soysal A, Yakit N, Akkoc G, Demir SO, Atici S, dkk. Hospital acquired Clostridium difficile infection in pediatric wards: retrospective case-control study. SpringerPlus. 2016;5:1329-34.
10. Delfican, Jurnal YD, Bachtiar H, Putra AE. Faktor yang berhubungan dengan terjadinya infeksi Clostridium Difficile pada penderita diare akibat antibiotic. Sari Pediatri. 2014;15: 408-14.
11. De Blank P, Soutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, Aplemc R. Trends in Clostridium difficile and risk factors for hospital acquisition of C. difficile among children with cancer. J Pediatr. 2013;163(3):699-705.
12. Chalmers JD, Akram AR, Singanayagam A, Wilcox MH, Hill AT. Risk Factors for Clostridium difficile infection in hospitalized oatients with community-acquired pneumonia. Journal of infection. 2016;73:45-53.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution