



Probiotik sebagai Pencegahan Reinfeksi Pasien dengan *Antibiotic Associated Diarrhea*

Muhammad Sobri Maulana

Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Diare akut sering ditemukan dalam praktik klinis sehari-hari. Probiotik diketahui dapat meningkatkan imunitas lokal dan mempercepat waktu penyembuhan diare. Saat ini belum ada pedoman terkait pemberian probiotik sebagai pencegahan reinfeksi *C. difficile* pada pasien dewasa dengan *Antibiotic Associated Diarrhea*. **Tujuan:** Mengetahui efektivitas probiotik dalam mencegah reinfeksi *Clostridium difficile*. **Metode:** Penelusuran literatur dari database *PubMed*, *Clinical Key*, *Science Direct*, dan *Proquest*. Telaah kritis menggunakan *appraisal sheet* untuk *systematic review* dari *Oxford Center for Evidence Based Medicine* tahun 2011. **Hasil:** Didapatkan 2 studi meta-analisis dengan validitas baik. Goldenberg, *et al*, menunjukkan penggunaan probiotik dalam mencegah infeksi *C. difficile* dengan RR 0,62 (95% CI 0,30–0,52) dengan NNT 22. Shen, *et al*, mendapatkan RR 0,42 (95% CI: 0,3–0,5; $p < 0,001$) dengan NNT 1,757. **Simpulan:** Probiotik berpotensi mencegah reinfeksi *Clostridium difficile*.

Kata kunci: *Antibiotic Associated Diarrhea*, infeksi *Clostridium difficile*, pencegahan, probiotik

ABSTRACT

Background: Acute diarrhea is a common disease in clinical practice. Probiotics are known to increase local immunity and reduce length of healing among diarrhea patients. Currently there are no guidelines related to the administration of probiotics as prevention of *C. difficile* reinfection in adult patients with antibiotic associated diarrhea. **Objective:** To determine the effectiveness of probiotics in preventing *Clostridium difficile* reinfection. **Method:** Literature searching through database, such as *PubMed*, *Clinical Key*, *Science Direct*, and *Proquest*. A critical review used appraisal sheet for systematic review from *Oxford Center for Evidence Based Medicine* in 2011. **Result:** Two meta-analysis studies with good validity. Goldenberg, *et al*, demonstrated the use of probiotics in the prevention of *C. difficile* infection with RR 0.62 (95% CI 0.30-0.52) and NNT 22. On the other hand, Shen, *et al*, obtained RR 0.42 (95 % CI: 0.3-0.5; $p < 0.001$) with NNT 1.757. **Conclusion:** Probiotics have the potential to prevent *Clostridium difficile* reinfection. **Muhammad Sobri Maulana Effectiveness of Probiotics in the Prevention of Reinfection among Patients with Antibiotic Associated Diarrhea: Evidence-Based Case Report**

Keywords: Antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile* infection, prevention, probiotics

PENDAHULUAN

Diare akut sering ditemukan dalam praktik klinis sehari-hari. Menurut data *World Health Organization*, kasus diare pada orang dewasa di seluruh dunia mencapai angka 2 milyar per tahun. Angka kematian akibat diare juga masih tinggi yaitu 2,5 juta kasus per tahun. Kasus diare cukup tinggi pada pasien geriatri, mortalitas akibat diare pada pasien geriatri juga lebih tinggi.¹

Mayoritas kasus diare akut dapat sembuh sendiri, tetapi beberapa komplikasi perlu diwaspadai karena dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Komplikasi yang sering terjadi dan perlu diperhatikan antara lain adalah dehidrasi dan sepsis. Salah satu

cara untuk mengurangi angka mortalitas dan morbiditas akibat diare adalah dengan tatalaksana awal yang baik, sehingga penyebab diare dapat segera tereradikasi sebelum muncul komplikasi.¹⁻³

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dengan jumlah adekuat dapat memberikan banyak manfaat. Pemberian probiotik diharapkan dapat memodifikasi flora normal sehingga dapat meningkatkan imunitas lokal dan mempercepat penyembuhan.⁴ Secara molekuler, diperkirakan efek probiotik didapat dari interaksi antara mikroba dan sel-sel epitel usus. Interaksi tersebut dipercaya dapat menghambat pertumbuhan dan ekspresi

faktor virulensi bakteri, selain itu keberadaan probiotik dapat menekan kolonisasi bakteri patogen, memodulasi sistem imun mukosa serta meningkatkan integritas *barrier* saluran cerna.¹⁻³

Berdasarkan mekanisme tersebut, penggunaan probiotik pada diare akut sering dipertimbangkan. Saat ini probiotik umumnya diberikan pada pasien anak, terutama pada *antibiotic-associated diarrhea* yang disebabkan oleh *Clostridium difficile*.⁵ Infeksi *C. difficile* dapat menyebabkan berbagai komplikasi, bersifat rekuren, hingga kematian.⁶ Hingga saat ini belum ada bukti dan pedoman khusus terkait pemberian probiotik sebagai pencegahan infeksi *C. difficile* pada pasien



dewasa. Oleh sebab itu, penulis melakukan penelusuran berbasis bukti yang diharapkan dapat dijadikan dasar pemberian terapi diare akut dengan probiotik.

KASUS

Pasien perempuan, usia 62 tahun, datang dengan keluhan sering BAB sejak 1 minggu. Frekuensi BAB 10 kali per hari dengan konsistensi cair, berlendir, berbau, dan berwarna hijau pekat. Pasien juga mengeluh muntah sejak 5 hari. Muntah berisi air dan makanan dan berwarna kehijauan. Muntah pada awalnya 3 kali/ hari kemudian memberat hingga lebih dari 5 kali/ hari. Pasien mengeluh demam sejak 4 hari namun membaik saat pemeriksaan. Pasien mengeluh lemas dan sulit beraktivitas. Makanan terakhir sebelum sering BAB dan muntah adalah daging kambing berlemak yang dibeli di pinggir jalan Pasien mengaku rutin mengonsumsi antibiotik yang dibelinya di warung sejak dua bulan. Pada pemeriksaan, terdapat nyeri pada palpasi abdomen terutama regio epigastrium. Pada pemeriksaan penunjang terdapat leukositosis. Pasien didiagnosis gastroenteritis akut dan mendapat terapi NaCl 0,9% 500 mL/ 12 jam,

omeprazol 2 x 20 mg, domperidon 3 x 10 mg, dan siprofloksasin 2 x 500 mg.

PERTANYAAN KLINIS

Apakah pada pasien dengan *antibiotic-associated diarrhea*, pemberian probiotik dapat menghasilkan lebih banyak pencegahan infeksi *Clostridium difficile* dibanding plasebo?

P: Pasien *antibiotic-associated diarrhea*

I: Probiotik

C: Plasebo

O: Angka kejadian infeksi *Clostridium difficile*

METODE PENELITIAN

Strategi Pencarian

Penelusuran literatur dilakukan pada 22-28 Februari 2018 menggunakan *database Pubmed, Clinical Key, Proquest, dan Science Direct* dengan kata kunci: probiotik, infeksi *Clostridium difficile* (Tabel 1).

Seleksi Artikel

Berdasarkan kata kunci yang digunakan, didapatkan total 1.269 artikel. Strategi pencarian mencakup kriteria inklusi, yaitu: studi pada manusia, meta-analisis, *systematic review*, bahasa Inggris, publikasi dalam

5 tahun. Kriteria eksklusi adalah pediatri, penyakit lain, pengobatan lain (misalnya *proton pump inhibitor*). Lalu dilakukan penyaringan dengan mengeksklusi artikel ganda, ketersediaan naskah lengkap, serta relevansi dengan pertanyaan klinis. Dari proses tersebut, diperoleh 2 artikel yang sesuai untuk pengkajian kritis.

Telaah Kritis

Dua artikel yang terpilih kemudian ditelaah kritis. Kriteria penilaian menggunakan *tools* dari *Oxford Center for Evidence Based Medicine* tahun 2011 mencakup *validity, importance, dan applicability*.

HASIL

Validity

Dari pencarian didapatkan 2 artikel untuk ditelaah lebih lanjut, kedua artikel yang terpilih merupakan *systematic review* yang dipublikasi pada tahun 2017, yaitu Goldenberg JZ, *et al*,⁷ dan Shen NT, *et al*.⁸

Importance

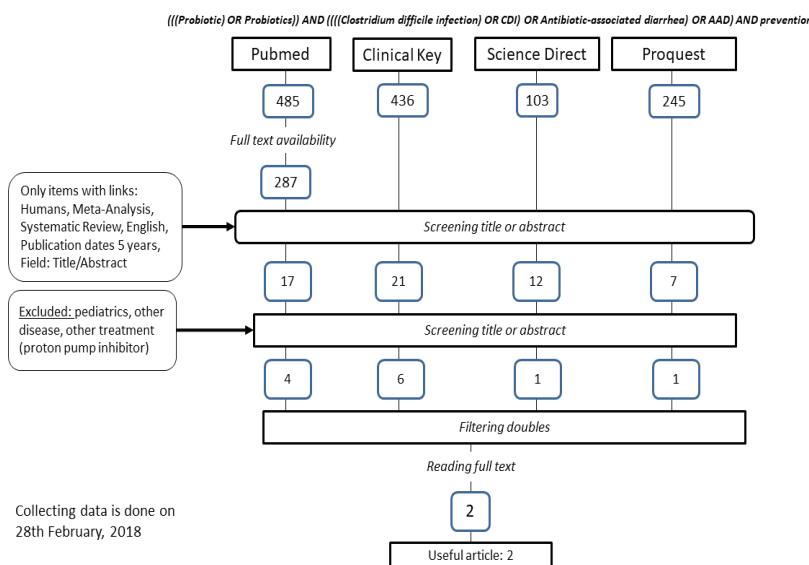
Applicability

PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran jurnal, secara garis besar pemberian probiotik pada pasien yang mengonsumsi antibiotik dapat mengurangi kemungkinan diare akibat *C. difficile* di kemudian hari. Pemberian probiotik, yang merupakan mikrobiota yang banyak berkolonisasi di saluran pencernaan, diharapkan dapat menghambat gangguan pencernaan akibat disbiosis karena penggunaan antibiotik. Selain itu, interaksi probiotik dengan mukosa usus dapat berguna sebagai mekanisme proteksi lapisan saluran usus dari toksin-toksin bakteri patogen. Pada praktik klinis, probiotik belum banyak digunakan sebagai terapi profilaksis; panduan *American College of Gastroenterology and The Society for Healthcare Epidemiology of America* tidak menganjurkan probiotik untuk mencegah diare akibat infeksi *C. difficile* pada pengguna antibiotik.⁹⁻¹¹ Studi PLACIDE (*Lactobacilli and Bifidobacteria in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea and Clostridium difficile Diarrhoea in Older Inpatients*)¹² juga hasilnya tidak ada bukti probiotik efektif mengurangi *antibiotic-associated diarrhea* (RR:1,04; 95% CI 0.84-1,28;) atau infeksi *C. difficile* (RR: 0,71; 95% CI: 0.34-1,47).

Tabel 1. Strategi pencarian literatur

Database	Kata Kunci	Temuan	Terpilih
Pubmed	((Probiotic OR Probiotics)) AND (((Clostridium difficile infection) OR CDI) OR Antibiotic-associated diarrhea) OR AAD) AND prevention	485	4
Clinical Key	(probiotics) AND (Clostridium difficile infection) AND prevention	436	6
Science Direct	(probiotics) AND (Clostridium difficile infection)	103	1
Proquest	(probiotics) AND (Clostridium difficile infection)	245	1



Gambar. Alur strategi penelusuran literatur



Tabel 2. Validity

Parameter	Goldenberg, et al. ⁷	Shen, et al. ⁸
Pertanyaan systematic review	Jelas; menentukan efikasi dan keamanan penggunaan probiotik dalam mencegah diare akibat infeksi <i>Clostridium difficile</i> pada anak dan dewasa.	Jelas; mencari efikasi probiotik dalam mencegah infeksi <i>Clostridium difficile</i> .
Metode pencarian artikel	Jelas; <ul style="list-style-type: none"> Penelitian dengan pencarian penelitian dan <i>systematic review</i> pada PubMed (1966-2017), EMBASE (1966-2017), CENTRAL (hingga tahun 2017) dan <i>Cochrane IBD Group Specialized Register</i>. BIOSIS (1969-2016), Scopus (1996-2016) serta pencarian spesifik <i>conference proceeding</i> acara <i>The American Gastroenterological Association's Digestive Disease Week</i> (2009-2016). Selain itu, dilakukan pencarian pula pada <i>Canadian Agency for Drugs and Technology Assessment Unit</i>, <i>ClinicalTrials.gov</i>, <i>TRIP Database</i> <i>Highwire Press</i>, dan <i>Directory of Open Access Journal</i> (DOAJ). Tidak ada pembatasan bahasa Dua investigator melakukan pemeriksaan judul dan abstrak untuk menilai kelayakan artikel kemudian artikel dinilai oleh masing-masing investigator secara mandiri. Jumlah studi yang dikaji: 31	Jelas; <ul style="list-style-type: none"> Penelusuran literatur dilakukan dengan <i>Ovid MEDLINE</i> (1946-2016), <i>Cochrane Library</i> (1992-2016), <i>Ovid EMBASE</i> (1974-2016), dan <i>the International Journal of Probiotics and Prebiotics</i> (2006-2014). Di samping itu, dilakukan juga pencarian di <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> untuk mencari yang belum dipublikasi atau penelitian sedang berjalan. Tidak ada pembatasan bahasa <i>Review</i> artikel oleh dua penulis secara independen dan <i>reviewer</i> ketiga. Jumlah studi yang dikaji: 19
Kriteria inklusi pada artikel	Jelas; <ul style="list-style-type: none"> Studi <i>randomized controlled trial</i> Studi yang dimasukkan merupakan studi yang melihat keluaran berupa diare yang terdeteksi adanya toksin <i>C. difficile</i> dan terdeteksi adanya bakteri <i>C. difficile</i>. Subjek yang diteliti meliputi orang dewasa >18 tahun dan anak (usia 0-18 tahun) yang mendapat terapi antibiotik dengan indikasi apapun Intervensi studi merupakan perbandingan pemberian antibiotik baik dengan plasebo, terapi pencegahan alternatif dan tanpa terapi pencegahan. 	Jelas; <ul style="list-style-type: none"> Studi <i>randomized controlled trial</i> mengenai infeksi <i>C. difficile</i> (diare dan toksin positif pada feses, kultur, atau PCR). Subjek adalah pasien dewasa (>18 tahun) yang mendapatkan antibiotik (intravena, oral, atau keduanya). Intervensi studi pemberian probiotik untuk mencegah infeksi <i>C. difficile</i>
Telaah kualitas artikel yang digunakan	Hanya studi yang menggunakan metode <i>randomized controlled trial</i> . Kualitas studi dinilai dengan pendekatan GRADE. Indikator yang dinilai antara lain; risiko <i>bias</i> , inkonsistensi, <i>indirectness</i> , presisi dan <i>bias</i> pelaporan.	Kriteria inklusi studi adalah <i>randomized controlled trial</i> . Kualitas studi dinilai menggunakan GRADE.
Kesamaan hasil studi satu dan studi lainnya	Secara garis besar hasil studi yang dianalisis relatif homogen dan tidak tampak inkonsistensi signifikan $I^2 = 0\%$ (<40%) $P = 0,79$ (>0,1)	Semua studi homogen dengan $I^2 = 0\%$ dan $p = 0,56$

Tabel 3. Importance

Parameter	Goldenberg, et al. ⁷	Shen, et al. ⁸
Hasil meta-analisis	RR = 0,62 (95% CI 0,30-0,52) CER = 0,15 EER = 0,11 ARR = 0,04 NNT = 22 Hasil kombinasi tidak melewati 'line of no difference' sehingga dapat disimpulkan bermakna secara statistik	RR = 0,42 (95% CI: 0,3-0,5; $P < 0,001$) CER = 0,039 ERR = 0,0168 ARR = 0,0222 RRR = 0,569 NNT = 1,757
Presisi hasil meta-analisis	95% CI : 0,30-0,52	RR = 0,42 (95% CI 0,3-0,5; $p < 0,001$)

Tabel 4. Applicability

Parameter	Goldenberg, et al. ⁷	Shen, et al. ⁸
Kesesuaian penelitian dengan pasien	Pasien penelitian ini dibatasi pasien dewasa yang mendapat terapi antibiotik dengan alasan apapun. Pasien kasus adalah pasien dengan riwayat pemakaian antibiotik satu minggu sebelum diare.	Karakteristik subjek studi sesuai dengan pasien pada ilustrasi kasus.
Manfaat dan perbandingannya dengan kerugian serta biaya	Dari segi biaya dan cara mendapatkannya, probiotik cukup terjangkau dan mudah didapat. Dari segi keamanan juga belum ditemukan adanya efek tertentu dari konsumsi probiotik	Pemberian probiotik didapatkan bermanfaat mencegah infeksi <i>C. difficile</i> . Harga probiotik di Indonesia masih relatif terjangkau, tetapi penggunaannya membutuhkan dosis tertentu dan masih perlu dipertimbangkan analisis <i>cost-effectiveness</i> .

Telaah klinis Goldenberg, et al,⁷ tidak menemukan adanya hubungan antara peningkatan dosis dan efektivitas profilaksis probiotik untuk mencegah diare akibat infeksi *C. difficile*. Spesies berbeda juga secara statistik menghasilkan hasil berbeda; spesies *L. acidophilus* dan *L. casei* lebih efektif dibandingkan *L. rhamnosus* ($p=0,03$).⁷ Secara garis besar, penggunaan probiotik dapat menurunkan *length of stay* di rumah sakit dengan kualitas bukti cukup baik. Hasil studi tersebut menunjukkan risiko setiap individu dapat terpapar kembali infeksi *C. difficile* berulang di atas 5%. Pemberian probiotik dapat menurunkan diare akibat *C. difficile* lebih dari 70%.

Insidens infeksi *C. difficile* di rumah sakit sekitar 1,5-7,4%, Penelitian Shen, et al,⁸ menunjukkan 1 kasus infeksi tersebut dapat dicegah dengan pemberian probiotik pada 23-144 pasien. Adanya reduksi RR lebih dari 50% pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian 1 probiotik dapat mencegah lebih dari 100.000 kasus infeksi *C. difficile* di Amerika setiap tahunnya (95% CI, 86.000-140.000). Estimasi biaya setiap kasus infeksi *C. difficile* akan menghabiskan 7000 dollar sehingga dikalkulasi dapat menghemat 500 juta dollar setiap tahunnya.

Studi Allen, et al,¹³ menunjukkan peningkatan diare berulang akibat infeksi *C. difficile* dengan antibiotik yang digunakan (*Antibiotic-Associated Diarrhoea/ AAD*) OR 1,04 (95% CI 0,83-1,32). Hampir seluruh studi memulai probiotik pada 3 hari penggunaan antibiotik, beberapa memulai pada 7 hari. Penelitian Shen, et al,⁸ juga menunjukkan bahwa pemberian probiotik dalam 2 hari penggunaan antibiotik akan memberikan hasil RR lebih baik (RR: 0,32; 95% CI: 0,22-0,48; $I^2 = 0\%$) Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan saat pemberian probiotik demi menjaga efikasinya.

SIMPULAN

Berdasarkan telaah kritis, dapat disimpulkan probiotik dapat menurunkan kemungkinan pasien mengalami reinfeksi *Clostridium difficile* dan berpotensi sebagai suplemen terapi pasien diare.

Saran

Perbedaan pola kuman dapat menyebabkan hasil terapi berbeda. Penulis menyarankan penelitian lebih lanjut penggunaan probiotik



untuk pencegahan reinfeksi *Clostridium difficile* pada pasien di Indonesia. Selain itu, masih perlu dikaji keamanan penggunaan probiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simadibrata M, Daldiyono. Diare akut, In: Sudoyono AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2010
2. Leon TD. Acute diarrhea. In: Kellerman R, Bope, Edward T, eds. Conn's current therapy. Pennsylvania: Saunders; 2018
3. Chen LA, Sears CL. Prebiotics, probiotics and synbiotics. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease. Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2015.
4. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015;49:37-45.
5. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients - a systematic review and meta-analysis. Antibiotics. 2017;6(21):1-17.
6. Chakra CNA, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications, and mortality in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. PloS One. 2014;9(6):e98400.
7. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database of Syst Rev. 2017;12:CD006095.
8. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Carl V, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: A systematic review with meta-regression analysis. Gastroenterol. 2017;152:1889-900.
9. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Probiotics: What you need to know [Internet]. [cited 2020 March 4]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm#hed3>.
10. McFarland LV. From yaks to yogurt: The history, development, and current use of probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60(Suppl 2):85-90
11. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:878-88.
12. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013;382:1249-57.