

## Clinical Research

# Prevalensi Infeksi *Clostridium difficile* Pada Pasien Neutropenia dengan Kanker

Liviany Holil<sup>1</sup>, Andree Kurniawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

<sup>2</sup>Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan

### Abstract

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection mostly found in immunocompromised patient. Most of the patients with neutropenia had hematologic malignancy and come with multiple risk factors for *C. difficile* infection. The aim of this study is to know the prevalence and characteristic of *C. difficile* infections in cancer neutropenia patients. This cross-sectional study was done in secondary referral hospital in suburban Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia from June 2014 until Mei 2015. Adult cancer patients hospitalized with neutrophil count less than  $1500 \times 10^6$  cell/L were included. All patients were checked for antigen and toxin *C. difficile* in faeces. From 25 patients were evaluated for *C. difficile* infection in neutropenia. *C. difficile* antigen only found in one patient or 4% sample.

**Key words:** *C. difficile*, cancer, neutropenia

### Abstrak

Infeksi *C. difficile* lebih sering terjadi pada pasien dengan sistem imun yang menurun. Kebanyakan pasien dengan neutropenia memiliki keganasan hematologic dan datang dengan beberapa faktor risiko dari infeksi *C. difficile*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan karakteristik infeksi *C. difficile* yang terjadi pada pasien neutropenia kanker. Penelitian potong lintang ini dilakukan di rumah sakit rujukan sekunder di daerah Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia pada periode Juni 2014 hingga Mei 2015. Kriteria inklusinya adalah pasien dewasa dengan kanker yang dirawat dengan hitung neutrophil kurang dari  $1500 \times 10^6$  sel/L. Seluruh pasien yang masuk kriteria tersebut akan dilakukan pemeriksaan feses untuk diperiksa toksin dan antigen *C. difficile*. Sebanyak 25 pasien berhasil dievaluasi untuk dinilai infeksi *C. difficile* pada pasien neutropenia. Antigen *C. difficile* positif pada 1 pasien atau 4% dari total populasi.

**Kata kunci:** *C. difficile*, cancer, neutropenia

pISSN: 1978-3094 • Medicinus.2016;5(2):29-32

### Pendahuluan

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) adalah penyebab yang paling sering diare infeksi di negara maju. *C. difficile* terdiri dari 2 toksin yaitu toksin A (enterotoksin) dan toksin B (sitotoksin). Hanya jenis *C. difficile* yang menghasilkan toksin yang patogenik.

Antibiotika seperti ampicilin, sefalosporin Dan klindamisin dapat menekan flora usus yang normal dan demikian dapat menyebabkan pertumbuhan kuman *C. difficile*. Perawatan dan fasilitas kesehatan merupakan -

sumber penularan kuman dan spora *C. difficile*. Risiko penularan *C. difficile* berbanding lurus dengan lama perawatan.

Angka penularan mencapai lebih dari 50 persen bila pasien dirawat selama lebih dari 4 minggu. Infeksi *C. difficile* lebih sering terjadi pada pasien dengan sistem imun yang menurun. Salah satu komplikasi dari *C. difficile* yang berat adalah infeksi abdomen, komplikasi ini lebih sering terjadi pada pasien dengan neutropenia. Neutropenia dapat terjadi karena penekanan sum-sum tulang yang dapat disebabkan oleh keganasan hematologik atau leukemia. Neutropenia juga dapat terjadi akibat efek samping kemoterapi, dan atau pemberian immunosupresan. Jolis dan kawan-kawan mendapatkan angka insiden neutropenia pada pasien kanker payudara dan limfoma yang

### Corresponding Author:

Andree Kurniawan (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: [andree.kurniawan@uph.edu](mailto:andree.kurniawan@uph.edu)

diakibatkan oleh kemoterapi adalah sekitar 15.3%<sup>2</sup>. Akibat keadaan neutropenia, tubuh akan kekurangan armada untuk melawan berbagai organisme atau disebut juga immunosupresif, sehingga dalam hal ini kerentanan tubuh menjadi meningkat terhadap berbagai macam penyakit dan infeksi<sup>3</sup>. Infeksi yang paling sering terjadi saat kondisi imun tubuh tertekan adalah infeksi oportunistik<sup>4</sup>. Infeksi tersebut dapat terjadi pada kulit, mukosa kavum oral, paru-paru, dan dapat juga pada sistem pencernaan dimana akibat neutropenia, pertumbuhan bakteri usus menjadi berlebih. Pada kondisi ini, pasien kemudian dapat mengalami diare dan gangguan pencernaan lain.

Kebanyakan pasien dengan neutropenia memiliki keganasan hematologic dan datang dengan beberapa faktor risiko dari infeksi *C. difficile*. Telah terdapat beberapa studi yang dilakukan mengenai hubungan antara neutropenia dengan berbagai jenis kanker dan infeksi *C. difficile*. Namun demikian, belum ada penelitian tentang deskripsi profil infeksi *C. difficile* pada neutropenia pada pasien kanker di Indonesia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan karakteristik. akan dilakukan pemeriksaan feses untuk diperiksa toksin dan antigen *C. difficile* apakah masuk dalam kelompok antigen positif atau negatif dan toksin positif atau negatif. Pengambilan dan penyimpanan bahan feses akan dilakukan oleh anggota peneliti dengan menggunakan pot feses khusus. Setiap subyek penelitian akan diambil feses sebanyak 1 kali. Feses tersebut akan dibawa ke tempat pemeriksaan khusus di laboratorium. Feses yang akan diperiksa harus dilakukan dalam waktu 24 jam awal pengambilan. Feses tersebut akan diambil sedikit kurang lebih 25 mikroliter untuk dilakukan pemeriksaan toksin *difficile* dengan menggunakan jenis pemeriksaan *C. Diff complete quick chek*. Nilai diagnostic dari pemeriksaan tersebut lebih dari 80% untuk nilai prediksi positif atau negatif.

### Hasil

Dalam penelitian ini, populasi sampel diambil dari pasien keganasan yang bervariasi yaitu kanker padat dan hematologi. Sebanyak 25 pasien berhasil dievaluasi untuk dinilai infeksi *C. difficile* pada pasien neutropenia. Antigen *C. difficile* positif pada 1 pasien atau 4% dari total populasi (tabel 1).

### Pembahasan

Studi ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi kolonisasi *C. difficile* pada pasien

infeksi *C. difficile* yang terjadi pada pasien neutropenia.

### Material dan Metode

Penelitian potong lintang ini dilakukan di rumah sakit rujukan sekunder di daerah Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia pada periode Juni 2014 hingga Mei 2015. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan teknik pengambilan sampel potong lintang melalui metode wawancara.

Pada tahap awal untuk menentukan besar proporsi kolonisasi/infeksi *C. difficile* pada penderita neutropenia akibat keganasan, penderita neutropenia yang masuk kriteria inklusi akan menandatangani *informed consent* sebagai tanda persetujuan untuk mengikuti penelitian. Kriteria inklusinya adalah pasien dewasa dengan kanker yang dirawat dengan hitung neutrophil kurang dari  $1500 \times 10^6$  sel/L. Kanker padat dan hematologi seperti leukemia akut dan kronik, limfoma Hodgkin dan multiple mieloma dapat masuk kriteria inklusi. Kriteria eksklusinya adalah pasien dengan infeksi *C. difficile* sebelumnya.

Seluruh pasien yang masuk kriteria tersebut

neutropenia yang mengalami keganasan. Studi serupa pernah dilakukan oleh Mira T. Keddis dkk, namun demikian sample pada penelitian Mira merupakan pasien gagal ginjal kronik. Studi serupa juga pernah dilakukan oleh Gorschluter, dkk dengan populasi sampel adalah pasien keganasan darah.

Beberapa studi telah melaporkan infeksi *C. difficile* pada pasien dengan neutropenia. Salah satu studi yang dilakukan oleh Gorschluter, dkk menyatakan bahwa dari hasil penelitiannya terdapat sebesar 7% dari seluruh siklus kemoterapi pasien keganasan darah mengalami diare yang berhubungan dengan *C. difficile*<sup>5</sup>. Infeksi *C. difficile* biasa terjadi pada penggunaan antibiotik lama, dimana terjadi ketidakseimbangan flora normal usus, sehingga menyebabkan kolonisasi kemudian infeksi *C. difficile* dapat terjadi. Infeksi *C. difficile* juga sering terjadi akibat dari infeksi nosokomial rumah sakit.<sup>1</sup>

Pada penelitian ini, sample diambil dari pasien neutropenia pada keganasan<sup>1</sup>. Hampir seluruh dari pasien pada sampel ini mengalami neutropenia akibat kemoterapi (neutropenia paska kemoterapi). Dengan adanya keadaan imun pasien rendah pada pasien paska kemoterapi, diperkirakan dapat terjadi kolonisasi/infeksi *C. difficile*. Dari hasil penelitian ini ditemukan bahwa sebanyak 4% (1 orang dari 25 pasien) memiliki antigen *C.*

*difficile* positif. Sementara itu, pada penelitian Mira, sebanyak 1.49% pasien (sebanyak 119.000 pasien dari 8,03 juta sample pasien gagal ginjal kronik) positif mengalami infeksi

*C. difficile*<sup>6</sup>. Pada penelitian Gorschluter dkk, sebanyak 6.06 % (53 pasien dari 875 sample pasien keganasan darah) mengalami diare kronik berhubungan dengan *C. difficile*<sup>1</sup>.

TABEL 1 Karakteristik subyek

| Karakteristik             |                      | n = 25   |
|---------------------------|----------------------|----------|
| Jenis Kelamin             | Pria                 | 6 (24%)  |
|                           | Wanita               | 19 (76%) |
| Usia                      | <50 tahun            | 15 (60%) |
|                           | ≥50 tahun            | 10 (40%) |
| Jenis Keganasan           | Kanker payudara      | 11 (44%) |
|                           | Limfoma              | 4 (16%)  |
|                           | pansitopenia         | 6 (24%)  |
|                           | Leukemia             | 1 (4%)   |
|                           | Adenokarsinoma kolon | 2 (8%)   |
|                           | Kanker nasofaring    | 1 (4%)   |
| Penggunaan Antibiotik     | Ya                   | 17 (68%) |
|                           | Tidak                | 8 (32%)  |
| Penggunaan kortikosteroid | Ya                   | 7 (28%)  |
|                           | Tidak                | 18 (72%) |
| Penggunaan PPI            | Ya                   | 6 (24%)  |
|                           | Tidak                | 19 (76%) |
| Penggunaan Ranitidine     | Ya                   | 5 (20%)  |
|                           | Tidak                | 20 (80%) |
| Kemoterapi                | Pernah               | 11 (44%) |
|                           | Sedang               | 7 (28%)  |
|                           | Belum                | 7 (28%)  |
| Neutropenia               | Ringan               | 7 (28%)  |
|                           | Sedang               | 10 (40%) |
|                           | Berat                | 8 (32%)  |
| <i>C. diff</i>            | Antigen Positif      | 1 (4%)   |
|                           | Antitoksin Positif   | 0 (0%)   |
|                           | Antigen Negatif      | 12 (48%) |
|                           | Antitoksin Negatif   | 13 (52%) |
|                           | Tidak konklusif      | 12 (48%) |

Terdapat beberapa perbedaan karakteristik populasi dari penelitian ini dengan kedua penelitian tersebut yang pernah dilakukan. Pada penelitian Mira, data diambil dari *National Hospital Discharge Survey* dimana populasi sampel merupakan pasien dengan gagal ginjal kronik, baik yang menjalani hemodialisis maupun tidak<sup>5</sup>. Pada penelitian Gorschluter, populasi penelitiannya merupakan pasien neutropenia dengan keganasan darah. Pada penelitian Gorschluter, sebanyak 53 pasien mengalami diare kronik yang berhubungan dengan *C. difficile*, dimana hampir seluruh pasien tersebut mendapatkan terapi antibiotik

spektrum luas, atau dosis tinggi, ataupun dalam jangka waktu yang cukup lama<sup>1</sup>.

Sementara itu, pada penelitian ini diambil sampel dari populasi pasien neutropenia yang mengalami keganasan. Data yang diperoleh adalah sebesar 4% pasien memiliki antigen *C. difficile* positif, namun demikian tidak terdapat pasien dengan antitoksin positif. Hal tersebut mungkin disebabkan karena populasi sampel yang diambil berasal dari sebagian besar pasien pasca kemoterapi. Pasien pasca kemoterapi memang mengalami neutropenia, namun demikian kebanyakan dari pasien hanya mengalami

## Prevalensi Infeksi *Clostridium*

neutropenia ringan hingga sedang, bukan merupakan pasien neutropenia berat, dan juga bukan merupakan neutropenia yang berkepanjangan. Akibatnya, prevalensi kolonisasi *C. difficile* hanya terbukti pada satu pasien. Walaupun demikian telah dilaporkan oleh Fang dan kawan-kawan pasien kanker memiliki risiko infeksi *C. difficile* dibandingkan dengan bukan pasien kanker.. Saat ini data infeksi *C. difficile* banyak dilaporkan dari studi pasien yang bukan kanker. Oleh karena itu kedepan perlu dilakukan studi menyeluruh dari infeksi *C. difficile* pada populasi kanker terutama bila melibatkan pasien neutropenia perlu dievaluasi

pasien dengan gejala neutropenia dengan demam.<sup>6</sup>

### **Kesimpulan**

Prevalensi kolonisasi *C. difficile* pada pasien neutropenia pada rumah sakit kami adalah sebesar 4%.

### **Acknowledgement**

-

### **Conflict of interest**

None

### **Daftar Pustaka**

1. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 2001;33(6):786-91.
2. Jolis L, dkk. Incidence of chemotherapy-induced neutropenia and current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients in Spain: a prospective, observational study 2013 Jul;22(4):513-21.
3. Schwartzberg LS. Neutropenia : Etiology and pathogenesis. Clin Cornerstone. 2006;8 Suppl 5:S5-11.
4. Jay A. Fishman. Opportunistic Infections—Coming to the Limits of immunosuppression?. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Oct; 3(10): a015669.
5. Keddis Mira T, dkk. Clostridium difficile infenction in patients with Chronic Kidney Disease. Mayo Clin Proc. 2012 Nov; 87(11): 1046–53.
6. Fang W, Jing D, Fu C, Zhao P, Qian J, Tian B, et al. Clostridium difficile carriage in hospitalized cancer patients: a prospective investigation in eastern china. BMC Infec Dis 2014;14:523:1-6