

TINJAUAN PUSTAKA

Probiotik *Saccharomyces boulardii* sebagai Pencegahan Infeksi *Clostridium difficile* Akibat Penggunaan Antibiotik

Arinda Stefani¹, Sonia Anggraini¹, Luthfi Aulia Oktofani¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Email: arindastefani@gmail.com

Abstrak: Infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik merupakan penyakit infeksi yang akhir-akhir ini menjadi fokus di bidang kesehatan. Infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik pernah menjadi epidemi di Amerika Utara dan Eropa. Di Indonesia, penggunaan antibiotik yang tidak rasional mencapai hingga 40-62% sehingga dinilai memiliki faktor resiko yang tinggi untuk terjadinya infeksi *Clostridium difficile*. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional menyebabkan menurunnya kemampuan usus dalam melawan bakteri patogen *Clostridium difficile*, sehingga akan terjadi pergeseran komposisi mikrobiota pada usus. Pergeseran tersebut menyebabkan ketidakseimbangan antara jumlah flora normal usus dengan bakteri patogen *Clostridium difficile*. Penurunan jumlah flora normal usus menyebabkan gagalnya metabolisme karbohidrat kompleks dan asam amino menjadi asam lemak rantai pendek (SCFA). Perubahan metabolisme flora normal ditandai dengan meningkatnya garam empedu primer, menurunnya asam empedu sekunder, glukosa, asam lemak bebas, dan dipeptida. Garam empedu primer dan karbohidrat kompleks yang gagal di metabolisme akan mengaktifasi dari pertumbuhan spora *Clostridium difficile* sehingga jumlah *Clostridium difficile* akan meningkat dan menimbulkan infeksi pada usus akibat enterotoksin yang dihasilkan. Penggunaan probiotik *Saccharomyces boulardii* efektif untuk mencegah terjadinya infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik. *Saccharomyces boulardii* memiliki efek anti toksin terhadap toksin A *Clostridium difficile* (enterotoksin), efek protektif terhadap bakteri patogen, seperti *Clostridium difficile*, dan memiliki efek imunoprotektif dengan mensekresi imunoglobulin A (IgA).

Kata Kunci: Antibiotik, *Clostridium difficile*, *Saccharomyces boylardii*

***Saccharomyces boulardii* Probiotics as Prevention of *Clostridium difficile* Infection Due to the Use of Antibiotics**

Abstract: *Clostridium difficile* infection due to the use of antibiotics is an infectious disease which has recently become a focus in the health sector. *Clostridium difficile* infection due to antibiotic use has been an epidemic in North America and Europe. In Indonesia, irrational use of antibiotics reaches

up to 40-62% so it is considered to have a high risk factor for the occurrence of *Clostridium difficile* infection. Irrational use of antibiotics causes a decreased intestinal ability to fight pathogenic bacteria *Clostridium difficile*, so it will be a shift in the composition of microbiota in the intestine. This shift causes an imbalance between the number of normal intestinal flora and the pathogenic bacterium *Clostridium difficile*. Decreasing the number of normal intestinal flora causes the failure of metabolizing complex carbohydrates and amino acids into short chain fatty acids (SCFA). Changes in normal flora metabolism are characterized by increased primary bile salts, decreased secondary bile acids, glucose, free fatty acids, and dipeptides. Primary bile salts and complex carbohydrates that fail metabolism will activate the growth of *Clostridium difficile* spores that can make the amount of *Clostridium difficile* will increase and cause intestinal infections by the enterotoxin produced. The use of probiotics *Saccharomyces boulardii* is effective to prevent *Clostridium difficile* infection due to the use of antibiotics. *Saccharomyces boulardii* has an anti-toxin effect on *Clostridium difficile* A toxin (enterotoxin), a protective effect on pathogenic bacteria, such as *Clostridium difficile*, and has an immunoprotective effect by secreting immunoglobulin A (IgA).

Keywords: Antibiotic *Clostridium difficile*, *Saccharomyces boylardii*.

PENDAHULUAN

Antibiotik merupakan senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme atau dihasilkan secara sintesis untuk menghambat dan membunuh perkembangan bakteri.¹ Penggunaan antibiotik masih cukup tinggi karena penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting, khususnya di negara berkembang seperti Indonesia. Sekitar 40-62% angka kejadian penggunaan antibiotik tidak berdasarkan indikasi terjadi di Indonesia.² Antibiotik memang memiliki manfaat untuk

mengobati penyakit infeksi, namun penggunaan antibiotik yang tidak sesuai indikasi dapat menimbulkan permasalahan. Salah satu permasalahan akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional yaitu dapat menimbulkan ancaman terhadap terjadinya *antibiotic associated diarrhea* (AAD) yang disebabkan oleh infeksi *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* adalah bakteri yang dapat hidup di kolon tanpa menimbulkan bahaya, tetapi ketika seseorang menggunakan antibiotik untuk kondisi lain, *Clostridium difficile* dapat tumbuh

menjadi lebih banyak dan menggantikan sebagian besar flora normal yang hidup di kolon. *Clostridium difficile* memiliki toksin A dan toksin B. Peningkatan jumlah *Clostridium difficile* akan berefek pada banyaknya jumlah toksin yang dihasilkan sehingga terjadi infeksi.³

Sejak diketahui bahwa *Clostridium difficile* sebagai penyebab diare terkait antibiotik pada tahun 1978, patogen ini menjadi pusat perhatian karena berhubungan dengan perawatan kesehatan dan dampaknya terhadap mortalitas dan morbiditas yang tinggi.⁴ Infeksi *Clostridium difficile* akibat antibiotik ini dapat menimbulkan manifestasi ringan yang hanya berupa diare hingga manifestasi klinis yang berat yaitu pseudomembran kolitis. Prevalensi infeksi yang menimbulkan manifestasi ringan (diare) 10-25%, sedang (kolitis) 50-75%, dan berat (pseudomembran kolitis) bisa mencapai 90-100%.⁵ Infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik telah menjadi epidemi di Amerika Utara dan Eropa. Untuk data infeksi

Clostridium difficile akibat penggunaan antibiotik di Asia masih terbatas. Namun hasil survey yang baru ditemukan bahwa kesadaran, pengawasan tenaga kesehatan, dan peraturan terhadap penggunaan antibiotik yang rasional di Asia masih rendah. Hal tersebut menunjukkan Asia memiliki faktor resiko yang tinggi untuk terjadinya infeksi *Clostridium difficile*.⁶

Pencegahan infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik baru-baru ini telah diusulkan dengan memberikan probiotik. Probiotik berasal dari mikroorganisme komensal hidup yang mampu memberikan efek menguntungkan dengan mengurangi kolonisasi bakteri patogen dan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal sehingga menimbulkan efek protektif pada saluran gastrointestinal. Salah satu spesies probiotik yang telah menunjukkan efektivitas klinis dalam pencegahan infeksi *Clostridium difficile* karena antibiotik adalah *Saccharomyces boulardii*.⁷ *Saccharomyces boulardii* sebagai agen bioterapeutik dinilai

memiliki efek barier, efek anti toksin yang mampu menstimulasi produksi antibodi terhadap toksin *Clostridium difficile* A, dan memiliki fungsi protektif yang mengakibatkan kompetisi nutrisi dan lokasi adhesi (penempelan) antara probiotik dan bakteri lain, khususnya patogen, serta dapat mensekresikan imunoglobulin A.^{8,9}

ISI

Clostridium difficile adalah bakteri gram positif anaerob berbentuk basil yang dapat membentuk spora. Infeksi *Clostridium difficile* melibatkan sekitar 25% dari semua kasus *antibiotic associated diarrhea* (AAD). Dalam dekade terakhir, *Clostridium difficile* menjadi fokus di dalam dunia kesehatan karena peningkatan morbiditas, mortalitas, dan biaya perawatan kesehatan yang terkait dengan penyakit infeksi yang disebabkan oleh patogen ini. Penggunaan antibiotik merupakan faktor risiko utama dalam patogenesis infeksi *Clostridium difficile*. Studi meta-analitik mencatat bahwa penggunaan

antibiotik fluorokuinolon, klindamisin, dan sefalosporin spektrum luas memiliki resiko yang tertinggi untuk terjadinya infeksi *Clostridium difficile*. Sebaliknya, antibiotik yang memiliki resiko rendah adalah antibiotik tetrasiklin, penisilin, makrolida, sulfonamid, dan trimetoprim.¹⁰

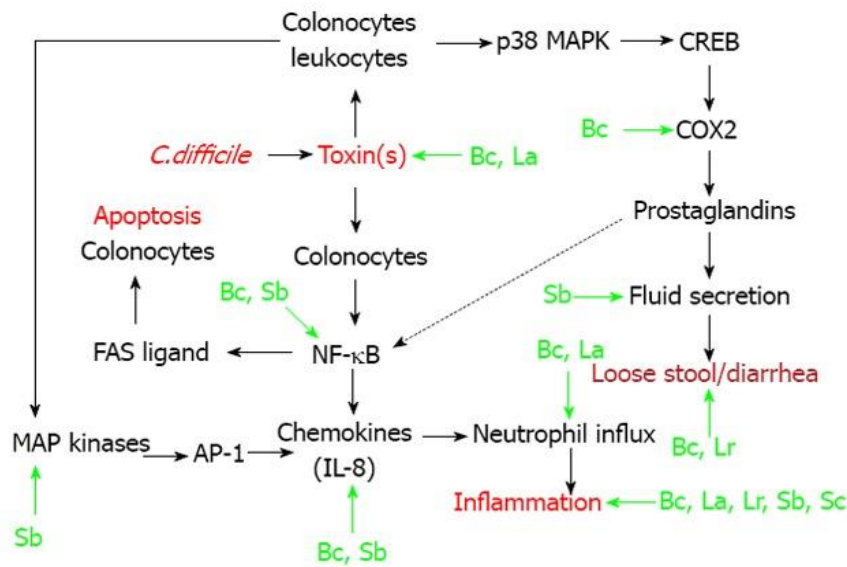
Penggunaan antibiotik ini memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan resistensi kolonisasi terhadap bakteri patogen, termasuk *Clostridium difficile*. Resistensi kolonisasi adalah kemampuan mikrobiota kolon untuk mencegah kolonisasi bakteri patogen. Penurunan resistensi kolonisasi terhadap *Clostridium difficile* menyebabkan pergeseran komposisi mikrobiota, dimana terjadi penurunan jumlah flora normal di usus akibat meningkatnya jumlah bakteri *Clostridium difficile*. Pergeseran komposisi ini mengakibatkan perubahan fungsi ekologi, metabolisme dan imunologi dari flora normal usus. Padahal flora normal usus memainkan peran utama dalam metabolisme karbohidrat kompleks dan asam

amino menjadi asam lemak rantai pendek (SCFA) yang penting untuk kesehatan kolon karena dapat menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi enterosit, kekebalan tubuh, dan memiliki efek anti-inflamasi.¹¹

Perubahan metaolik tersebut dapat meningkatkan garam empedu primer, menurunkan garam empedu sekunder, glukosa, asam lemak bebas dan dipeptida. Penggunaan antibiotik menyebabkan perubahan komposisi garam empedu, dari garam empedu sekunder seperti *deoxycholate* ke garam empedu primer termasuk *taurocholate*. Peningkatan garam empedu primer dan karbohidrat menurut analisis *in vitro* dan *ex vivo* memicu pertumbuhan dan pengaktifan spora pada *Clostridium difficile*. Spora ini harus menjadi aktif secara metabolik untuk menyebabkan penyakit. Spora yang telah aktif berubah menjadi sel vegetatif.¹² Sel vegetatif akan menghasilkan faktor virulensi utama

Clostridium difficile, yaitu toksin A (enterotoksin) dan toksin B (sitotoksin).¹³

Toksin yang dihasilkan *Clostridium difficile* akan menyerang sel epitel kolon (kolonosit) dan memicu aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), *interleukin* (IL) -8, neutrofil dan peradangan. Toksin juga berikatan dengan reseptor pada kolonosit dan leukosit untuk memicu aktivasi ke *p38 mitogen activated protein kinase* (p38 MAPK) dan *cyclic-AMP response binding protein* (CREB) melalui *cyclooxygenase 2* (COX2) yang sangat penting untuk produksi prostaglandin E2. Prostaglandin ini memainkan peran penting dalam sekresi cairan atau timbulnya diare. Selain itu, toksin *Clostridium difficile* akan mengaktifasi MAP lain dan *activator protein-1* (AP-1) yang juga berperan dalam produksi IL-8.¹⁴ Patogenesis toksin *Clostridium difficile* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Patogenesis Toksin Clostridium difficile¹⁴

Probiotik *Saccharomyces boulardii* ditemukan memiliki beberapa efek dalam mengurangi risiko infeksi *Clostridium difficile* karena penggunaan antibiotik. *Saccharomyces boulardii* telah digunakan secara luas di Eropa untuk pencegahan infeksi *Clostridium difficile*. Hasil meta-analisis dari 26 *randomized controlled trials* (RCT) yang melibatkan 7.957 pasien didapatkan hasil jika penggunaan probiotik secara signifikan mengurangi risiko penyakit infeksi *Clostridium difficile* karena antibiotik sebesar 60,5%.⁷ Hanya 2 jenis probiotik yang

memiliki efektivitas signifikan, salah satunya adalah probiotik *Saccharomyces boulardii* dengan efektivitas sebesar 80%.¹⁵

Kolonisasi probiotik *Saccharomyces boulardii* dalam saluran pencernaan mengakibatkan kompetisi nutrisi dan lokasi adhesi (penempelan) antara probiotik dan bakteri lain, khususnya patogen sehingga flora normal usus dapat dibentuk kembali dengan lebih cepat. *Saccharomyces boulardii* akan melepaskan protease serin 54 kDa yang akan mengikat reseptor toksin A sehingga menghambat aktivitas enterotoksin A dari

Clostridium difficile dan langsung mendegradasi toksin A dan B pada permukaan sel enterosit. Hal itu secara tidak langsung mencegah aktivasi MAP kinase, aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), produksi IL-8, sekresi cairan, dan peradangan usus.⁸

Saccharomyces boulardii menstimulasi produksi glikoprotein di *brush border* mikrovili seperti sekresi immunoglobulin A (IgA) dan IgA antitoksin A yang menghasilkan efek imunoprotektif melalui pengaktifan sistem retikuloendotelial, komplemen, dan juga menurunkan apoptosis enterosit yang mungkin sebagai hasilnya penurunan sintesis TNF- α 3. Selain itu, *Saccharomyces boulardii* mengaktifkan ekspresi dari *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ) yang dapat melindungi usus dari peradangan.¹⁶

RINGKASAN

Penggunaan antibiotik akan menyebabkan menurunnya jumlah flora normal usus akibat rendahnya kolonisasi resistensi yang melawan

bakteri patogen. Jumlah flora yang normal yang menurun mengakibatkan kegagalan metabolisme karbohidrat kompleks dan asam amino menjadi asam lemak rantai pendek (SCFA). Perubahan metabolisme pada flora normal usus akan berdampak pada tingginya garam empedu primer. Garam empedu primer dan karbohidrat yang tidak di metabolisme akan memicu aktivasi dari spora *Clostridium difficile* sehingga jumlah *Clostridium difficile* akan meningkat dan terjadi infeksi

Untuk mencegah infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik dapat menggunakan probiotik *Saccharomyces boulardii*. Kolonisasi probiotik *Saccharomyces boulardii* dapat mengganggu penempelan *Clostridium difficile* pada bagian reseptor intestinal dan menghambat aktivitas toksinnya sehingga efektif dalam pencegahan infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik.

KESIMPULAN

Probiotik *Saccharomyces boulardii* efektif digunakan sebagai pencegahan terhadap infeksi *Clostridium difficile* akibat penggunaan antibiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Utami ER. Antibiotik, resistensi, dan rasionalitas terapi. J Sainstis [internet]. 2012 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 1(1): 124. Tersedia dari: <http://ejournal.uin-malang.ac.id/index.php/sainstis/article/download/1861/pdf>.
2. Menteri Kesehatan. Pedoman umum penggunaan antibiotik [internet]. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2011 [disitasi tanggal 5 November 2018]. Tersedia dari: jdih.pom.go.id/showpdf.
3. Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R. Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. J Anaerobe [internet]. 2018 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 5(1): 32-37. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408016>.
4. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Dkk. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. J Clin Microbiol Rev [internet]. 2010 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 23(3): 529-549. Tersedia dari: <https://cmr.asm.org/content/23/3/529>.
5. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. J Expert Rev Anti Infect Ther [internet]. 2012 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 10(12): 1405-23. Tersedia dari:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253319>.
6. Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. J Antimicrob Resist Infect Control [internet]. 2013 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 2(1): 21. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816346>.
 7. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. J Int J Gen Med [internet]. 2016 [disitasi tanggal 5 November 2018]; 9(1): 27-37. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955289>.
 8. Kelesidis T. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. J Therap Adv Gastroenterol [internet]. 2012 [disitasi tanggal 9 November 2018]; 5(2): 111-125. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22468341>.
 9. Yuniastuti A. Buku monograf probiotik (dalam perspektif kesehatan). Semarang: UNNES Press. 2014.
 10. Brown KA, Nagham K, Nick D, David NF. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. J AAC [internet]. 2013 [disitasi tanggal 9 November 2018]; 57(5): 2326-2332. Tersedia dari: <https://aac.asm.org/content/57/5/2326>.
 11. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC int [internet]. 2012 [disitasi tanggal 9 November 2018]; 95(1): 50-60. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22468341>.
 12. Fimlaid KA, Jensen O, Donnelly ML, Francis MB, Sorg JA, Shen A. Identification

- of a novel lipoprotein regulator of *Clostridium difficile* spore germination. J PLoS Pathog [internet]. 2015 [disitasi tanggal 9 November 2018]; 11(10): 100. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26496694>.
13. Theriot CM, Koenigsnecht MJ, Carlson PE Jr, Hatton GE, Nelson AM, Li B, Dkk. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. J Nat Commun [internet]. 2014 [disitasi tanggal 10 November 2018]; 5(3): 114. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445449>.
14. Fitzpatrick LR. Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease. World J Gastrointest Pathophysiol [internet]. 2013 [disitasi tanggal 10 November 2018]; 4(3): 47-52. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740259/>.
15. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. World J Gastroenterol [internet]. 2016 [disitasi tanggal 10 November 2018]; 22(11): 3078-104. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003987>.
16. Berni CR, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. J Eur Rev Med Pharmacol Sci [internet]. 2011 [disitasi tanggal 10 November 2018]; 15(7): 809-22. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780551>.