

# Tinjauan Kasus Berbasis Bukti

## Efektivitas Pemberian Vankomisin Oral Terhadap Kolitis Infektif pada Anak

Muzal Kadim, Jeshika Febi Kusumawati

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

**Latar belakang.** Kolitis bermanifestasi sebagai diare kronik dan pada anak perlu diwaspadai karena memiliki komplikasi gangguan tumbuh kembang dan kematian. Sepuluh hingga dua puluh persen kasus diare infeksi akibat perawatan di rumah sakit disebabkan oleh *Clostridium difficile*. Metronidazol dan vankomisin oral masih menjadi terapi obat lini pertama untuk infeksi *Clostridium difficile*. Pada pasien diare berat, studi menunjukkan vankomisin oral menjadi pilihan utama dibandingkan metronidazole.

**Tujuan.** Mengetahui efektifitas pemberian vankomisin oral terhadap metronidazol oral dalam menyembuhkan kolitis infektif kronik pada anak.

**Metode.** Pencarian literatur melalui Pubmed dan Cochrane pada bulan Juli 2019 dengan kata kunci “children OR pediatric” AND “infective colitis OR Clostridium difficile” AND “oral vancomycin” AND “oral metronidazole”.

**Hasil.** Penelusuran artikel pada makalah ini menemukan dua artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis. Igarashi dkk. merupakan meta analisis terhadap lima uji klinis acak dengan total 1101 pasien dan dipublikasikan pada tahun 2018. Artikel yang kedua adalah studi pilot prospektif observatif dari Antoon dkk pada 8 subyek anak berusia 8-17 tahun pada tahun 2016.

**Kesimpulan.** Vankomisin oral disarankan untuk digunakan dalam kolitis infektif berat. Untuk kasus kolitis infektif yang ringan atau sedang, data menunjukkan hasil yang seimbang untuk vankomisin dan metronidazol. Berdasarkan uji observasional, vankomisin oral tidak diabsorpsi dalam darah pada anak. **Sari Pediatri** 2021;23(1):57-66

**Kata kunci:** kolitis infektif, diare kronik, vankomisin oral, *Clostridium difficile*

## Evidence Based Case Report

### Oral Vancomycin Effectivity in Children with Infectious Colitis

Muzal Kadim, Jeshika Febi Kusumawati

**Background.** Colitis manifests as chronic diarrhea in children needs to be aware of due to its complications of growth and developmental disorders and death. Ten to twenty percent of cases of infectious diarrhea resulting from hospital admission are due to *Clostridium difficile*. Metronidazole and oral vancomycin are still first-line drug therapy for *Clostridium difficile* infection. In patients with severe diarrhea, studies have shown that oral vancomycin is the preferred choice over metronidazole.

**Objective.** To determine the effectiveness of oral vancomycin against oral metronidazole in curing chronic infective colitis in children.

**Methods.** Literature search through Pubmed and Cochrane in July 2019 with the keywords “children OR pediatric” AND “infective colitis OR Clostridium difficile” AND “oral vancomycin” AND “oral metronidazole”.

**Result.** A search of the articles in this paper found two articles relevant to the clinical question. Igarashi et al. is a meta-analysis of five randomized clinical trials with a total of 1101 patients and published in 2018. The second article is a prospective observational pilot study from Antoon et al. on 8 child subjects aged 8-17 years in 2016.

**Conclusion.** Oral vancomycin is recommended for use in severe infective colitis. For mild or moderate cases of infective colitis, data show a similar outcome for vancomycin and metronidazole. Based on observational trials, oral vancomycin is not absorbed in the blood in children.

**Sari Pediatri** 2021;23(1):57-66

**Keywords:** infectious colitis, chronic diarrhea, oral vancomycin, *Clostridium difficile*

---

**Alamat korespondensi:** Jeshika Febi Kusumawati. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Gedung URJT Lantai 5, Jl. Diponegoro no.71 Jakarta Pusat. Email: [jeshika.fe@gmail.com](mailto:jeshika.fe@gmail.com)

**K**olitis adalah peradangan kronik yang terjadi pada kolon dan rektum. Pada kolitis terdapat luka di dinding usus besar sehingga menyebabkan tinja bercampur dengan darah.<sup>1</sup> Kolitis bermanifestasi sebagai diare kronik dan pada anak perlu diwaspadai karena memiliki komplikasi gangguan tumbuh kembang dan kematian. Diare kronik di negara berkembang sering merupakan manifestasi dari infeksi oportunistik akibat keadaan imunokompromais dan malabsorpsi akibat malnutrisi atau defisiensi mikronutrien.<sup>1</sup> Sepuluh hingga dua puluh persen kasus diare infeksi akibat perawatan di rumah sakit disebabkan oleh *Clostridium difficile*.<sup>2</sup> Pada anak, proses inflamasi cenderung lebih luas dan agresif sehingga dapat menyebabkan komplikasi tumbuh-kembang. Pasien juga sering memerlukan penggunaan imunomodulator di awal terapi dan tindakan reseksi usus yang lebih dini. Oleh karena itu, tata laksana yang adekuat dan berkesinambungan perlu untuk mencegah morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup anak.

Insidens kolitis infeksi di Amerika Serikat sebanyak 1-4 anak per 100.000 anak setiap tahunnya dan sekitar 20-30% dari anak-anak tersebut berusia <20 tahun. Banyak studi menyebutkan puncak insidens kolitis infeksi terjadi pada anak remaja dan dewasa muda (usia 15-30 tahun).

*Clostridium difficile* adalah kuman obligat anaerob, pembentuk spora, gram positif, dan beberapa menghasilkan eksotoksin (toksin A dan B). Eksotoksin yang dihasilkan menimbulkan manifestasi klinis terutama di kolon. Pada infeksi berat, manifestasi yang timbul dapat berupa toksik megakolon yang berakibat pada instabilitas hemodinamik, perforasi, hipotensi, syok, dan kematian. Meskipun manifestasi berat ini jarang terjadi pada pasien anak dibandingkan pada dewasa, kelompok anak dengan leukemia dengan demam neutropenia, morbus Hirschprung, dan pasien dengan penyakit dasar *inflammatory bowel disease* berisiko mengalami manifestasi berat dan berakibat kematian.<sup>3</sup>

Metronidazol dan vankomisin oral masih menjadi terapi obat lini pertama untuk infeksi *Clostridium difficile* sejak tahun 1970. Walaupun sudah digunakan sejak lama, resistensi terhadap kedua obat tersebut belum tercatat hingga saat ini.<sup>2</sup> Pada pasien diare berat, vankomisin menjadi pilihan utama, tetapi untuk diare infeksi ringan hingga sedang, keduanya memiliki efektivitas yang sama. Meningkatnya kegagalan proses penyembuhan secara klinis dengan metronidazole pada

*strain* BI/NAP1/027 juga dilaporkan pada dekade silam.<sup>3</sup> Vankomisin merupakan antibiotik yang tidak diserap tubuh, digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri gram positif. Administrasi per oral vankomisin menghasilkan konsentrasi yang tinggi di feses. Oleh karena itu, vankomisin dilaporkan berhasil dalam menangani kasus-kasus kolitis akibat *Staphylococcus aureus* dan *Clostridium difficile*.

## Ilustrasi kasus

Pasien anak laki-laki, usia 8 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSCM pada 9 Maret 2019 dengan keluhan demam naik turun (puncak 40°C) sejak 3 hari sebelum masuk RS. Keluhan demam disertai buang air besar (BAB) cair, tidak ada lendir dan darah. Pasien tidak ada mual dan muntah, nyeri perut tidak ada. Terdapat bintik merah di wajah pasien, juga sariawan pada bibir dan lidah. Pasien terdiagnosis anemia aplastik sesuai hasil aspirasi sumsum tulang sejak bulan April 2018. Pasien rutin kontrol ke Poli Hematologi Kiara untuk transfusi trombosit dan sel darah merah (*packed red cell*).

Dua bulan sebelum masuk RS pasien sering mengalami muntah darah coklat dan BAB hitam hilang timbul. Pada saat tersebut pada pasien terdapat anemia, trombositopenia, dan neutropenia. Pasien mengalami perawatan berulang untuk transfusi darah terkait masalah anemia aplastik pasien. Satu bulan sebelum masuk RS pasien dirawat kembali karena keluhan demam serta BAB hitam cair. Pasien dikonsulkan ke divisi Gastrohepatologi karena terdapat hematoskezia dan melena berulang. Pasien dilakukan kolonoskopi dan hasil kolonoskopi ditemukan ulkus dan polip multipel yang diduga akibat reaksi inflamasi pada anemia aplastik. Pasien didiagnosis sebagai kolitis infeksi. Pasien mendapatkan antibiotik metronidazol dan sefotaksim selama 14 hari, kolestiramin, dan dilakukan analisa tinja parasit. Pasca terapi tersebut keluhan BAB hitam perbaikan feses menjadi kekuningan kembali. Pada pemeriksaan tinja didapatkan makroskopik BAB berwarna hitam dan cair, lendir negatif, darah negatif, pus negatif, leukosit 1-5/LPB, eritrosit 0-1/LPB, lemak negatif, dan serat negatif.

Pada perawatan Maret ini keluhan BAB cair pasien masih ada dan kesan tidak perbaikan dengan antibiotik sefotaksim dan metronidazol. Hasil kultur feses

tumbuh dua isolate bakteri, yaitu *Klebsiela pneumonia* dan *Citrobacter freundii*. Respons bakteri *intermediate* dengan meropenem. Antibiotik diganti sesuai dengan hasil resistensi, yaitu meropenem. Setelah meropenem 5 hari, keluhan BAB cair dan hitam masih ada. Dari pemeriksaan analisis tinja gastroenterologi ditemukan adanya lendir, leukosit 18-20/LPB, bakteri positif, darah samar tinja positif, ditemukan basil gram negatif, tidak ditemukan jamur. Pemeriksaan *Clostridium difficile* negatif. Pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan abdomen dengan kontras ditemukan adanya penebalan sirkuler simetris yang menyekat kontras mulai dari ileum terminal, sekum sampai kolon (fleksura hepatica), disertai *fat stranding* mesenterial perilesi, dan pembesaran kelenjar limfe multiple di mesenterium. Hasil pemeriksaan menunjang untuk terapi ileokolitis. Analisis tinja parasit menunjukkan hasil negatif. Karena keluhan BAB cair kehitaman pasien masih ada maka antibiotik pasien ditambahkan vankomisin oral selama 10 hari. Sediaan dibuatkan dari sediaan intravena, dilarutkan dalam 25 ml dextrose 5% atau NaCl 0,9% dengan dosis 1000 mg tiap 12 jam selama 10 hari. Pasca pemberian vankomisin oral keluhan BAB cair hitam pada pasien perbaikan, demam tidak ada, sehingga pasien dapat mulai minum dan makan per oral, dan pasien boleh rawat jalan.

## Pertanyaan klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis sebagai berikut: Pada pasien anak dengan penyakit kolitis infeksi kronik, apakah pemberian vankomisin oral lebih efektif terhadap metronidazol oral menyembuhkan kolitis infeksi kronik pada anak?

Tabel 1. *Problem/patient, intervention, comparison, and outcome* (PICO)

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembandingan (C)	Hasil (O)
Pasien anak dengan kolitis infeksi kronik	Vankomisin oral	Metronidazol oral	Efektivitas vankomisin oral (kesembuhan)

Tabel 2. Strategi pencarian yang dilakukan melalui Pubmed dan Cochrane

Portal pencarian	Kata kunci	Artikel yang didapat
Pubmed	“ <i>infective colitis OR Clostridium difficile</i> ” AND “ <i>oral vancomycin</i> ” AND “ <i>oral metronidazole</i> ” AND “ <i>children OR Pediatric</i> ”	23
Cochrane	“ <i>infective colitis OR Clostridium difficile</i> ” AND “ <i>oral vancomycin</i> ” AND “ <i>oral metronidazole</i> ” AND “ <i>children OR Pediatric</i> ”	0

## Metode pencarian literatur

Pertanyaan klinis di atas dijawab dengan pencarian literatur melalui Pubmed dan Cochrane pada bulan Juli 2019 dengan kata kunci “*children OR pediatric*” AND “*infective colitis OR Clostridium difficile*” AND “*oral vancomycin*” AND “*oral metronidazole*” (Tabel 2). Pencarian pada PubMed menghasilkan 23 artikel dan pencarian pada Cochrane menghasilkan 0 artikel. Setelah artikel didapatkan, dilakukan seleksi dengan kriteria inklusi, yaitu artikel dalam bahasa Inggris, publikasi kurang dari lima tahun, uji klinis, telaah sistematis atau meta-analisis, serta kriteria eksklusi, yaitu artikel ganda dan tanpa *full text* (Gambar 1). Setelah melalui proses seleksi, dua buah artikel tersedia dan ditelaah dengan memperhatikan validitas, kepentingan, dan penerapan pada pasien (Tabel 3). Daftar tilik diperoleh dari <https://www.cebm.net/2014/06/critical-appraisal/>.

## Hasil penelusuran literatur

Penelusuran artikel pada makalah ini menemukan dua artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis. Igarashi dkk. merupakan meta analisis terhadap lima artikel dan dipublikasikan pada tahun 2018. Artikel yang kedua adalah dari Antoon dkk pada tahun 2016. Rangkuman kedua studi tertera pada Tabel 3.

### Artikel pertama

Jurnal oleh Igarashi dkk<sup>4</sup> merupakan meta analisis terhadap lima artikel dengan total populasi 1101 pasien. Kelima artikel ini diperoleh melalui identifikasi pada

PubMed (n=997) dan Cochrane (n=92). Sisa artikel yang diperoleh setelah menyingkirkan duplikasi menjadi 1043, dan 1034 kemudian dieksklusi karena tidak relevan terhadap topik meta analisis. Kepantasan artikel untuk mengikuti meta analisis kemudian dinilai dengan membahas *full-text article* dan empat di antaranya tersingkir karena penilaian asesor, tidak dapat cocok dengan studi ini, dan satu tidak dilakukan uji acak terkontrol. Penelitian ini bertujuan melihat efektivitas terapi vankomisin oral terhadap *Clostridium difficile* dibandingkan dengan metronidazol. Pada kasus ringan tidak ditemukan adanya perbedaan klinis penggunaan vankomisin oral dibandingkan dengan metronidazol (RR: 1,09 95% CI: 0,99-1,17, p=0,09). Vankomisin oral terbukti signifikan lebih efektif dibandingkan metronidazol pada kasus-kasus infeksi *Clostridium difficile* berat (RR: 1,19, 95% CI 1,02-1,39, p=0,03). Beberapa hal lain yang ditemukan tidak signifikan pada pasien ini adalah angka rekurensi dan efek samping, serta waktu untuk mencapai efek terapi. Luaran yang menjadi inti telaah pada meta-analisis ini adalah kesembuhan klinis yang dicapai pertama kali (*initial clinical cure*) namun tidak ada definisi operasional yang dicantumkan. Dari jurnal Ooijevaar dkk<sup>5</sup> yang membahas mengenai infeksi *C. difficile*, kesembuhan klinis adalah bebas diare selama 2 hari setelah menyelesaikan durasi pertama pengobatan.

Di bawah ini adalah penjabaran dari 5 studi yang terdapat pada meta analisis ini.

Studi 1 (Johnson dkk, 2014)<sup>6</sup>: dilakukan pada dewasa dengan pembagian usia di atas dan di bawah 65 tahun, kesimpulan di akhir menunjukkan superioritas vankomisin oral untuk terapi kolitis infeksi berat.

Studi 2 (Teasley, 1983)<sup>7</sup>: dilakukan pada dewasa dengan mean usia 63-65 tahun dan membandingkan vankomisin dengan metronidazol untuk kolitis infeksi, hasil akhir menunjukkan efek terapi yang serupa dan kejadian relaps yang lebih kecil pada metronidazol sehingga disarankan penggunaan metronidazol atas dasar pengeluaran biaya yang lebih sedikit.

Studi 3 (Zar, 2007)<sup>8</sup>: studi pada tahun 1994-2002 pada pasien dengan diare yang berasosiasi dengan *Clostridium difficile*, studi dilakukan pada mean usia 57-61 tahun yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu yang menerima vankomisin dan metronidazole oral dan dibagi dalam subkelompok penyakit yang ringan-sedang dan berat.

Studi 4 (Wenisch, 1996)<sup>9</sup>: studi pada dewasa >18 tahun untuk membandingkan asam fusidat oral,

vankomisin oral, metronidazol oral, dan teikoplanin oral untuk diare yang disebabkan oleh *Clostridium difficile*. Hasil akhirnya adalah metronidazol sebagai pilihan utama.

Studi 5 (Johnson, 1992)<sup>10</sup>: studi pada populasi dengan mean usia 65-72 tahun yang membandingkan efektivitas vankomisin oral dibandingkan dengan metronidazol oral pada *carrier Clostridium difficile*.

Studi yang dilakukan pada dewasa tetap ditelaah mengingat belum adanya uji klinis mengenai vankomisin oral dan metronidazol oral yang dilakukan pada anak. Hasil meta analisis ini nantinya akan dihubungkan pada penelitian yang lain yang ada pada anak dan rekomendasi dari *Infectious Disease Society of America* (IDSA) dan *American Academy of Pediatrics* (AAP) mengenai pengobatan untuk kolitis.

## Artikel kedua

Penelitian ini dilakukan oleh Antoon dkk<sup>11</sup> di *North Carolina Children's Hospital* pada tahun 2013-2015 yang bertujuan untuk menilai tingkat absorpsi vankomisin oral dan pengaruhnya terhadap ginjal pada anak berusia 2-18 tahun. Penelitian ini bersifat *pilot study* yang diamati secara prospektif dan terdapat 8 anak yang diikuti dalam penelitian. Di samping memiliki colitis infeksi, 7 anak memiliki *inflammatory bowel disease* dan 1 anak memiliki gagal ginjal akut pasca transplantasi. Perlakuan pada artikel ini berupa pemberian vankomisin oral 3 kali per hari untuk 2 pasien dan 4 kali per hari untuk 6 pasien. Karakteristik dan perlakuan pada pasien terlalu acak dan artikel lebih cocok digolongkan sebagai laporan kasus. Pada akhir hasil pemeriksaan, vankomisin tidak terdeteksi dalam darah dan tidak dilaporkan adanya kejadian gagal ginjal.

## Telaah kritis

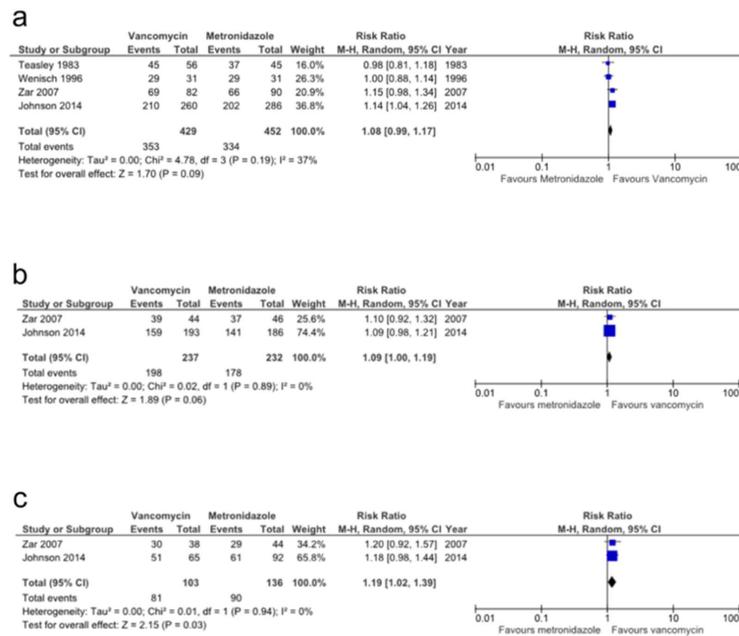
Telaah kritis dilakukan berdasarkan panduan dari *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* untuk penelitian berupa uji klinis acak dan meta analisis. Telaah untuk artikel dari Antoon dkk dilakukan dengan urutan *validity, importance, dan applicability* sedangkan untuk meta analisis dari Igarashi, dkk dilakukan dengan urutan FAAT yang dilanjutkan dengan penilaian homogenitas atau heterogenitas data. Hasil telaah kritis tertera pada Tabel 4.

Tabel 3. Rangkuman studi

Parameter	Igarashi dkk <sup>4</sup>	Antoon dkk <sup>11</sup>
	<i>Level of evidence: 1A</i>	<i>Level of evidence: 2b</i>
Desain	Meta analisis dari uji klinis acak	Studi pilot prospektif observatif
Periode	Pencarian pada Januari 2018	Studi diterbitkan tahun 2016
Lokasi	Pencarian: Jepang Studi: Amerika Serikat, Australia, Kanada, Eropa	Chicago, Illinois
Tujuan	Mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan vankomisin oral dan metronidazol oral dalam tata laksana colitis infeksi akibat <i>Clostridium difficile</i> ditinjau dari efek terapeutik, efek samping, tingkat kekambuhan, dan efek bakteriologis	Mengetahui absorpsi vankomisin oral dan profil keamanan terhadap ginjal pada pasien yang dirawat karena kolitis
Kriteria inklusi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipe studi: uji klinis acak mengenai penggunaan vankomisin oral, metronidazol oral, atau data mengenai efek terapeutik terhadap kolitis infeksi</li> <li>• Tipe partisipan: pasien terdiagnosis kolitis infeksi ringan dalam tingkatan ringan, sedang, atau berat; usia tidak dispesifikasi</li> <li>• Tipe intervensi: vankomisin oral atau metronidazol oral</li> <li>• Tipe luaran: durasi hingga perbaikan, deteksi <i>Clostridium difficile</i>, efek samping, dan relaps</li> </ul>	<p>8 subjek penelitian berusia 8 – 17 tahun (<i>mean</i> 13 tahun), rata-rata jenis kelamin 75% perempuan, ras kaukasia, afrika-amerika, dan hispanik (63%, 25%, 13%).</p> <p>Karakteristik penyakit: sudah pernah diterapi 25%, sedang dalam terapi metronidazol 38%, <i>Clostridium difficile</i> positif 88%, tidak ada kolitis berat, <i>mean</i> hari sakit 10,3 hari (0-40 hari), riwayat operasi GI 13%.</p> <p>Penyakit dasar: kolitis ulseratif 3 subjek, kolitis CMV 1 subjek, transplantasi ginjal 1 subjek, tumor Wilm's 1 subjek, infeksi <i>central line</i> 1 subjek, tidak ada penyakit dasar 1 subjek.</p>
Partisipan	5 uji klinis acak dengan total 1101 pasien	<p>8 subjek penelitian berusia 8 – 17 tahun (<i>mean</i> 13 tahun), rata-rata jenis kelamin 75% perempuan, ras kaukasia, afrika-amerika, dan hispanik (63%, 25%, 13%).</p> <p>Karakteristik penyakit: sudah pernah diterapi 25%, sedang dalam terapi metronidazol 38%, <i>Clostridium difficile</i> positif 88%, tidak ada kolitis berat, <i>mean</i> hari sakit 10,3 hari (0-40 hari), riwayat operasi GI 13%.</p> <p>Penyakit dasar: kolitis ulseratif 3 subjek, kolitis CMV 1 subjek, transplantasi ginjal 1 subjek, tumor Wilm's 1 subjek, infeksi <i>central line</i> 1 subjek, tidak ada penyakit dasar 1 subjek.</p>
Intervensi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi 1 : Vankomisin 4x125 mg atau Metronidazol 2x500 mg (10 hari)</li> <li>• Studi 2 : Vankomisin 4x125 mg atau Metronidazol 4x375 mg (10 hari)</li> <li>• Studi 3 : Vankomisin 4x500 mg atau Metronidazol 4x250 mg (10 hari)</li> <li>• Studi 4 : Vankomisin 4x500 mg atau Metronidazol 4x500 mg (10 hari)</li> <li>• Studi 5 : Vankomisin 4x125 mg atau Metronidazol 4x250 mg (10 hari)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis dan frekuensi vankomisin oral ditentukan oleh tim klinis sesuai berat badan pasien. Dosis berbasis berat badan pasien: <i>mean</i> 6,36 mg/kg <i>per dose</i> (2,01 – 14,08 mg/kg <i>per dose</i>). Frekuensi pemberian: 3x/hari (2 subjek), 4x/hari (6 subjek)</li> <li>• Kadar vankomisin dalam serum, BUN, dan kreatinin diukur.</li> </ul>
Luaran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luaran primer: perbaikan klinis pertama</li> <li>• Luaran sekunder: efek terapeutik, efek samping, relaps, dan efek bakteriologis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luaran primer: vankomisin oral tidak diabsorpsi pada anak dengan kolitis ringan hingga sedang</li> <li>• Luaran sekunder: tidak ada efek samping sistemik yang diakibatkan oleh pemberian vankomisin oral</li> </ul>
Bias	Hanya 2 studi yang jelas mengatakan adanya <i>blinding</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bias seleksi: hanya 8 subjek penelitian dengan variasi penyakit yang luas dan tidak ada kontrol yang tidak terpapar.</li> <li>• Bias pengukuran: variasi intervensi yang luas</li> </ul>

Tabel 4. Telaah kritis (1)

Artikel	Igarashi dkk
Desain penelitian	Meta analisis dari uji klinis acak
Level of evidence	1a
PICO (Judul)	
P	Infeksi <i>Clostridium difficile</i>
I	Vankomisin oral
C	Metronidazol oral
O	-
F (Apakah ada studi yang tidak diikutsertakan dalam telaah?)	Hanya dilakukan pencarian melalui <i>database</i> digital, tidak mencantumkan pencarian ke studi yang belum dipublikasi maupun dalam komunitas ilmiah. Studi hanya dibatasi pada uji klinis acak (RCT) sehingga jika ada studi lain yang serupa namun bukan RCT tidak dimasukkan dalam telaah. Pencarian hanya dilakukan menggunakan PubMed dan Cochrane.
A (Apakah kriteria dalam menyeleksi artikel telah sesuai?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjek: dari pencarian awal tidak mencantumkan batasan usia pasien maupun tingkat keparahan kolitis infeksi yang layak masuk dalam telaah</li> <li>- Intervensi : seluruh studi memberikan intervensi yang seragam yaitu vankomisin dan metronidazol oral selama 10 hari, yang membedakan adalah dosis masing-masing obat</li> <li>- Luaran : terdapat perbedaan dalam menilai luaran karena beberapa studi terdiri dari kasus kolitis infeksi yang berat sementara studi lain tidak menjelaskan tingkat keparahan. Analisis luaran dibagi 2 berdasarkan tingkat keparahan sehingga untuk kasus kolitis infeksi berat vankomisin oral menunjukkan hasil lebih baik namun dalam kasus yang tidak parah tidak ada obat yang lebih superior.</li> </ul>
A (Apakah studi yang dimasukkan valid untuk pertanyaan yang diberikan?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tidak semua studi dengan jelas memperlakukan blinding (hanya 2 studi jelas melakukan blinding, 2 studi mengatakan dilakukan <i>concealment</i> yang cukup)</li> <li>- 4 studi menggunakan mesin <i>randomizer</i></li> </ul>
T (Apakah hasil antar studi menunjukkan kemiripan?)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demografis antar studi tidak ditampilkan di data sehingga tidak bisa dinilai faktor perancu jika didasarkan pada profil pasien</li> <li>- Hasil antar studi bersifat homogen dalam hal perbaikan klinis, relaps, dan efek samping. Dari segi perbaikan bakteriologis, tidak semua studi menampilkan pemeriksaan deteksi <i>Clostridium difficile</i>.</li> </ul>
Hasil (Bagaimana hasil telaah dipresentasikan?)	<p><i>Forrest plot</i> yang ditampilkan dibagi dalam 3 jenis yaitu keseluruhan kasus kolitis infeksi, kasus berat, dan kasus yang tidak berat.</p> <p>Untuk data keseluruhan, 2 studi menyentuh garis 1 sehingga tidak menunjukkan hasil bermakna sedangkan 3 studi menunjukkan vankomisin sedikit lebih superior. Berdasarkan jumlah sampel, mayoritas subjek menunjukkan hasil vankomisin lebih bermakna.</p> <p>Untuk kasus yang tidak berat, keseluruhan 3 studi melewati titik 1 sehingga tidak bermakna (tidak ada yang lebih superior).</p> <p>Untuk kasus berat, keseluruhan studi menunjukkan vankomisin sedikit lebih superior</p>
Tambahan: Telaah <i>importance</i> untuk uji klinis acak (terapi)	<p>Melihat bahwa <i>meta-analisis</i> hanya mengumpulkan artikel uji klinis acak, dilakukan penghitungan <i>komponen importance</i> sesuai telaah artikel mengenai terapi pada umumnya. Data diambil dari jurnal Igarashi, dkk halaman 4 tabel (a) mengenai efek vankomisin oral dan metronidazole untuk keseluruhan kasus kolitis infeksi tanpa melihat tingkat keparahan penyakit.</p> <p>Event: kesembuhan klinis pertama kali</p> <p>Kontrol: metronidazol</p> <p>Experimental: vankomisin oral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CER : <math>(167/226) \times 100\% = 73.8\%</math></li> </ul> <p>Control event rate yaitu persentase kelompok kontrol atau pembanding yang mengalami luaran (kesembuhan klinis pertama kali) pada penelitian.</p> <p>Interpretasi: dari 226 pasien yang mendapatkan metronidazole, terdapat 167 pasien yang mengalami kesembuhan klinis sesuai dengan definisi yang sudah ditentukan yaitu 73.8%</p>



Gambar 2. Forrest plot hasil utama: perbaikan klinis

- EER :  $(353/429) \times 100\% = 82.2\%$

*Experimental event rate* yaitu persentase kelompok perlakuan yang mengalami luaran (kesembuhan klinis pertama kali) pada penelitian.

Interpretasi: dari 429 pasien yang menerima perlakuan vankomisin oral, terdapat 353 pasien yang mengalami kesembuhan klinis sesuai dengan definisi yang sudah ditentukan yaitu 82.2%

- RRR :  $(82.2-73.8)/73.8 = 0.114 \sim 11.4\%$

*Relative risk reduction* adalah gambaran seberapa besar perlakuan yang diberikan memberi perubahan dibandingkan dengan kontrol. Kelemahan dari hitungan ini adalah karena bentuknya rasio, perbedaan kasus yang kecil tetap dapat memberik gambaran yang besar. Misal suatu uji obat A (eksperimen, 100 pasien, 4 perbaikan) vs B (kontrol, 100 pasien, 2 perbaikan) memberi CER 2% dan EER 4%. Jika digambarkan, RRR antar obat adalah 50% yang memberi kesan obat A memberikan 50% hasil yang lebih baik dibanding obat B namun secara klinis perbedaan keduanya hanya 2 pasien, tidak bermakna.

Interpretasi: pasien yang mendapatkan vankomisin memberikan 11.4% hasil lebih baik dibanding dengan pasien yang menerima metronidazole

- ARR :  $|CER-EER| = 8.4\%$

*Absolute risk reduction* adalah selisih perbedaan kesembuhan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Digambarkan tanpa perbandingan, ARR dapat menjadi lebih objektif. Dengan kasus obat A dan B diatas, maka ARR adalah 2% dan diterjemahkan menjadi selisih keberhasilan obat A dan B adalah 2% yang dapat menunjukkan perbedaan klinisnya yang kecil.

Interpretasi: selisih perbedaan kesembuhan antara kelompok perlakuan dan kontrol adalah 8.4%

\*) RRR dan ARR menjadi penting ketika menjelaskan ke pasien mengenai efek terapi yang akan diberikan, selama penjelasan dari dokter sesuai dengan maksud penghitungan yang dilakukan maka diharapkan tidak ada kesalahpahaman pada pasien.

- NNT :  $1/ARR = 11.9 \text{ orang} \sim 12 \text{ orang}$

*Number needed to treat* memberikan gambaran seberapa besar usaha atau jangkauan yang harus diraih untuk mendapatkan 1 efek yang diharapkan sehingga dalam hal pengobatan dengan luaran positif, semakin kecil angka NNT akan semakin baik. NNT dapat membantu untuk melihat kemaknaan klinis secara lebih jelas.

Interpretasi: diperlukan mengobati 12 orang dengan vankomisin oral untuk 1 orang mendapatkan manfaat yang diharapkan

Tabel 4. Telaah kritis (2)

Artikel	Antoon dkk
Desain penelitian	Studi terapeutik, studi pilot prospektif observatif
Level of evidence	4
PICO	
P	pasien anak yang dirawat karena kolitis
I	vankomisin oral
C	-
O	absorpsi vankomisin oral
Validity	<p>Randomisasi</p> <p>Randomisasi tidak disebutkan pada studi ini</p> <p>Karakteristik subyek</p> <p>Terdapat predominansi jenis kelamin perempuan dan ras kaukasia serta variasi luas karakteristik penyakit dan presentasi penyakit saat masuk. Salah satu subjek merupakan penerima transplantasi ginjal.</p> <p>Perlakuan</p> <p>Kedua kelompok diperlakukan sama selain intervensi yang diberikan. Dosis vankomisin oral yang diberikan bervariasi sesuai dengan berat badan subjek.</p> <p>Analisis</p> <p>Loss to follow up &lt;20%</p> <p>Penyamaran</p> <p>Tidak dilakukan penyamaran</p> <p>Kesimpulan: meragukan</p>
Importance	<p>Absorpsi vankomisin oral (kadar dalam serum)</p> <p>Studi ini merupakan studi pilot dengan 8 subjek penelitian. Studi ini tidak memiliki kelompok kontrol sehingga tidak dapat dilakukan perhitungan RR, CER, EER, RRR, ARR, dan NNT.</p> <p>Hasil penelitian: kadar vankomisin oral tidak terdeteksi dalam darah.</p> <p>Kesimpulan: Hasil penelitian perlu dipertimbangkan ulang karena ukuran sampel yang kecil dan tidak adanya kelompok kontrol</p>
Applicability	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Tidak</p> <p>Kesimpulan: tidak dapat diterapkan</p>
Kesimpulan	Artikel tidak dapat diterapkan karena jumlah sampel yang kecil dan tidak mengikuti kaidah uji klinis acak dalam penelitian mengenai efek terapeutik obat

## Pembahasan

Kolitis adalah infeksi pada kolon yang dapat bermanifestasi sebagai diare berdarah, umumnya berupa diare kronik. Bakteri penyebab kolitis yang umum diketahui adalah *Clostridium difficile*. Kolitis dapat didapat dari komunitas maupun dari rumah sakit, persentase untuk keduanya secara berurutan adalah 75% dan 53%. Kolitis umumnya dilaporkan terjadi pada anak usia 1-5 tahun yang menderita penyakit kronik. Selain itu, penggunaan antibiotik yang tidak sesuai aturan juga dapat menjadi faktor risiko terjadinya kolitis, antibiotik ini diantaranya adalah penisilin, sefalosporin, klindamisin, dan floroquinolon.<sup>1-3</sup>

Pada anak, koloni *Clostridium difficile* memiliki profil yang berbeda tergantung pada usia. Pada usia <1 bulan, kolonisasi mencapai angka tertinggi namun anak umumnya asimtomatik dan kolonisasi ini akan berkurang seiring berjalannya usia. Ketika anak mencapai 2 tahun, kolonisasi bakteri pada saluran cerna bawah sudah menyerupai dewasa.<sup>2</sup>

Klasifikasi tingkat keparahan kolitis didasarkan pada tanda dan gejala yang ada. Kolitis ringan umumnya terbatas pada diare dengan frekuensi 3-5 kali per hari, tidak mengalami demam, dan tidak mengalami kelainan hasil laboratorium. Kolitis sedang umumnya terkait dengan mual dan muntah, dehidrasi, peningkatan leukosit menjadi >15.000/uL, dan peningkatan kadar

ureum kreatinin. Pasien dengan kolitis berat dapat mengalami diare berdarah, kolitis pseudomembranosa, hipoalbumin <2.5 mg/dL, dan gagal ginjal akut. Komplikasi yang dapat terjadi dari kolitis yang berat adalah *toxic megacolon*, peritonitis, ileus, hingga kegagalan fungsi organ.<sup>2</sup>

Kolitis pada anak umumnya memiliki morbiditas dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi daripada dewasa. Berdasarkan panduan dari Infectious Disease Society of America (IDSA) dan American Academy of Pediatrics (AAP), terapi yang disarankan adalah dengan menghentikan antibiotik yang sedang dikonsumsi yang dicurigai menyebabkan kolitis lalu memulai regimen antibiotik yang sesuai.<sup>12-13</sup> Kolitis yang terjadi pertama kali ataupun pengulangan, tetapi dengan level yang ringan hingga sedang dapat ditatalaksana dengan metronidazole 30 mg/kg/hari dalam 4 kali dosis terbagi dengan maksimal 2000 mg per hari.<sup>14</sup> Metronidazol menjadi pilihan karena efikasinya baik untuk kolitis ringan-sedang dan tidak memerlukan biaya yang terlalu besar. Jika kolitis yang terjadi tergolong berat atau kolitis merupakan pengulangan kedua, pilihan terapinya adalah vankomisin oral 40 mg/kg/hari dalam 4 dosis terbagi dengan maksimal dosis 400 mg per hari. Jika pasien tidak perbaikan dalam 24-48 jam pasca pemberian, dosis maksimal dapat dinaikkan menjadi 2000 mg per hari.<sup>16-17</sup>

Pengobatan rekurensi episode awal dengan menggunakan metronidazol atau vankomisin selama 10 hingga 14 hari terbukti efektif pada 50% pasien. Namun, bila terjadi rekurensi kedua, hal tersebut menjadi sulit diobati karena adanya spora yang menetap pada usus dan ketidakmampuan hospes untuk mengaktifkan respon imun efektif terhadap toksin *Clostridium difficile*. Rekurensi kedua dapat diobati dengan fidaksomisin (200 mg, dua kali sehari selama 10 hari) atau pemberian regimen vankomisin dalam dosis yang dapat diturunkan atau dosis intermiten.

Studi meta analisis yang dilakukan oleh Igarashi dkk,<sup>4</sup> memuat 5 artikel uji klinis acak yang tersebar pada tahun 1987 hingga 2014, dalam jurnal tersebut didapat penggolongan kolitis infeksi menjadi ringan, sedang, dan berat yang didasarkan pada definisi operasional masing-masing. Meta analisis ini memfokuskan pada studi dewasa dengan keadaan vankomisin oral yang memang sudah terbukti efektivitasnya pada dewasa, sedangkan pada anak masih sedikit penelitian yang dilakukan. Hasil pada meta analisis ini sejalan dengan rekomendasi IDSA dan AAP, yaitu pemberian metronidazol untuk kolitis ringan-sedang

dan pemberian vankomisin pada kolitis berat. Meta analisis tidak secara tersurat menyatakan metronidazol sebagai pilihan utama kolitis ringan-sedang karena tidak terdapat perbedaan bermakna ketika metronidazol dan vankomisin dipresentasikan dalam *forrest plot*, tetapi atas dasar biaya, metronidazol menjadi pilihan pertama.

Di Indonesia, belum ada vankomisin sediaan oral sehingga selama ini sediaan dibuat dari vankomisin intravena yang dicampur dengan dekstrosa, seperti dalam ilustrasi kasus dan hal ini sudah direkomendasikan oleh AAP.<sup>2</sup> Pasien dalam ilustrasi kasus adalah penderita anemia aplastik yang datang dengan diare yang tidak berdarah dan demam tinggi, tetapi tidak disertai mual atau muntah. Melihat keadaan ini, pasien belum dapat digolongkan sebagai kolitis berat. Pasien kemudian menjalani kolonoskopi dan ditemukan ulkus serta polip pada usus besar yang diduga sebagai reaksi inflamasi. Pada hasil pemeriksaan tinja gastrologi didapatkan bakteri batang Gram negatif yang sebenarnya profilnya kurang cocok dengan *Clostridium difficile* yang merupakan basil Gram positif namun pasien mengalami perbaikan dengan pemberian vankomisin oral 1000 mg tiap 12 jam. Jika melihat dari rekomendasi IDSA dan AAP, dosis yang diberikan pada pasien adalah dosis untuk kolitis berat atau rekuren karena sudah dinaikkan menjadi 2000 mg per hari dari yang awalnya adalah 500 mg per hari.

Masalah yang muncul dari pemberian vankomisin per oral adalah meningkatnya angka enterokokus resisten vankomisin yang tergolong sebagai resisten glikopeptida. Penggunaan vankomisin berlebih seringkali menjadi masalah karena adanya penggunaan vankomisin yang tidak rasional, tanpa adanya bukti mikrobiologis. Salah satu yang paling ditakuti dari munculnya enterokokus resisten vankomisin adalah transmisi resistensi ke patogen lain yaitu methicilin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).<sup>18</sup> Transfer gen secara horizontal antar enterokokus memang dapat terjadi dan transfer gen dari enterokokus ke MRSA sudah terbukti secara in vitro namun frekuensi kejadiannya masih tergolong jarang. Kontrol antibiotik yang ketat sangat diperlukan terutama untuk penggunaan di rumah sakit.<sup>19</sup>

## Kesimpulan

Vankomisin oral disarankan untuk digunakan dalam kolitis infeksi berat. Untuk kasus kolitis infeksi yang ringan atau sedang, data menunjukkan hasil

yang seimbang untuk vankomisin dan metronidazol. Berdasarkan uji observasional, vankomisin oral tidak diabsorpsi dalam darah pada anak.

## Saran

Penggunaan vankomisin oral harus dilakukan secara rasional dengan dasar klinis dan mikrobiologis yang ketat. Pemberian yang tidak rasional dapat menimbulkan resistensi pada kuman enteral lainnya. Efek terapeutik vankomisin oral untuk kolitis infeksi berat sudah terbukti namun penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mendeteksi tingkat absorpsi dalam darah untuk mempertahankan keamanan penggunaan pada anak.

## Daftar pustaka

1. Mezzoff E, Cohen M. Clostridium difficile infection. Dalam: Kliegman RM, Geme JS. Nelson textbook of pediatrics. Volume 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. h. 1434-6.
2. Brady M, Jackson M, Kimberlin D, Long S. Summaries of infection diseases from Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics 2018;14:288-90.
3. D'Ostroph A, So T. Treatment of pediatric clostridium difficile infection: a review on treatment efficacy and economic value. Infect. Drug Resist 2017;10:365-75.
4. Igarashi, Y, Tashiro S, Enoki Y, dkk. Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of Clostridioides difficile infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018;24:907-14.
5. Ooijevaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, dkk. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2018;24:452-62 .
6. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, dkk. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2014;59:345-54.
7. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983;2:1043-6.
8. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-7.
9. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.
10. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, dkk. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992;117:297-302.
11. Antoon, JW, Hall M, Mteropulos D, Steiner MJ, Jhaveri R, Lohr J. A prospective pilot study on the systemic absorption of oral vancomycin in children with colitis. J Pediatr Pharmacol Ther 2016;21:426-31.
12. Cohen, SH. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31431-55.
13. Nicholson, MR, Thomsen IP, Slaughter JC, Creech CB, Edwards KM. Novel risk factors for recurrent clostridium difficile infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:18-22.
14. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile infection in children. JAMA Pediatr 2013;167:567.
15. Owens Jr R, Donskey C, Gaynes CJ, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008;46:S19-31.
16. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by clostridium difficile in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:2-7.
17. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48.
18. Kim J. Risk Factors and outcomes associated with severe Clostridium difficile infection in children: Pediatr Infect Dis J 2012;31:134-8.
19. Faron ML, Ledebouer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant Enterococcus in the health care setting. J. Clin. Microbiol 2016;54:2436-4.