



The 13th Continuing Medical Education in Clinical Pathology

PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK 2014

MAKALAH LENGKAP



Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

DAFTAR KONTRIBUTOR TULISAN

PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK 2014

Editor :

Dalima AW Astrawinata

Ina S Timan



**DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA**

Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2014

Editor : Dalima AW Astrawinata

Ina S Timan

viii + 205 halaman

15 cm x 21 cm

ISBN No. 978-602-7655-09-6

Copyright 2014

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan pertama kali oleh

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta, September 2014

DAFTAR KONTRIBUTOR TULISAN

dr. Alida R. Harahap, PhD, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP(K), FIHA, FAsCC, FAPSC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

dr. Dalima A.W. Astrawinata, SpPK(K), M.Epid

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Dewi Wulandari, SpPK, MSc

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Diana Aulia, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Farida Oesman, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Ina S. Timan, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Kanadi Sumapradja, SpOG(K), MSc

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Rahajuningsih Dharma Setiabudy, SpPK(K), DSc

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Riadi Wirawan, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Suzanna Immanuel, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Tonny Loho, DMM, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia &

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DAFTAR ISI

Daftar kontributor tulisan.....	iii
Prakata	v
Daftar Isi	vii
Aspek imunologi makroglobulinemia Waldenstrom	
Farida Oesman	1
Klasifikasi dan pemeriksaan laboratorium pada penyakit makroglobulinemia Waldenstrom	
Riadi Wirawan	9
Albumin glikat dan aterosklerosis diabetik	
Marzuki Suryaatmadja	21
Peran pemeriksaan albumin glikat dalam penatalaksanaan diabetes melitus	
Suzanna Immanuel	35
Aspek imunologis pada infeksi HPV dan karsinoma serviks	
Dewi Wulandari	55
Pemeriksaan laboratorium pada infeksi HPV	
Ina S. Timan	74
Aplikasi klinik pemeriksaan HPV <i>genotyping</i>	
Andrijono	87

Kadar asam urat sebagai faktor risiko fibrilasi atrium

Marzuki Suryaatmadja 5

Peran ST2 untuk gagal jantung

Suzanna Immanuel 1

Penerapan klinis petanda biokimia gagal jantung

Bambang Budi Siswanto 1

***Clostridium difficile* sebagai penyebab CDAD**

Tonny Loho 13

Pemeriksaan laboratorium pada CDAD

Dalima A.W. Astrawinata 1

Patogenesis sindroma Sjogren

Alida R. Harahap 1

Pemeriksaan laboratorium pada sindroma Sjogren

Farida Oesman..... 1

Perubahan hemostasis pada kehamilan

Rahajuningsih D. Setiabudy 17

Fibrin monomer dan D-dimer sebagai petanda aktivasi koagulasi

Diana Aulia 1

Penggunaan pemeriksaan fibrin monomer pada kehamilan

Kanadi Sumapradja 19

CLOSTRIDIUM DIFFICILE SEBAGAI PENYEBAB CDAD (CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DIARRHEA)

Tonny Loho

Departemen Patologi Klinik FKUI-RSCM

ABSTRAK

Diare merupakan salah satu komplikasi tersering yang terjadi karena terapi antibiotika. Angka kejadian bervariasi antara 3,2-29%. Kira-kira 15% pasien yang dirawat di rumah sakit, yang mendapat antibiotika beta laktam akan mengalami diare dan yang mendapat klindamisin berkisar antara 10-25%. Faktor predisposisi pejamu dan lingkungan yang mempengaruhi kekerapan dan beratnya penyakit mencakup usia lanjut, penyakit yang diderita, pembedahan, dan obat yang mempengaruhi motilitas usus. *Clostridium difficile* (*C.difficile*) saat ini diketahui sebagai penyebab tersering diare dan kolitis karena penggunaan antibiotika. *Clostridium difficile* adalah kuman batang Gram positif, bersifat anaerob obligat, motil, katalase (-), dan *superoxide* dismutase (-). *Clostridium difficile* umumnya ditemukan di feses manusia dan binatang peliharaan. Pasien rumah sakit sering terkolonisasi dengan *C.difficile* karena kontaminasi fekal-oral. *Clostridium difficile* menghasilkan 2 jenis toksin yaitu toksin A dan toksin B. Toksin A menyebabkan sekresi cairan usus, cedera dan inflamasi mukosa usus. Toksin B menyebabkan putusannya hubungan antar sel epitel usus. Toksin B bersifat 10 kali lebih kuat dari toksin A sehingga berperan lebih penting dalam patogenesis diare.

PENDAHULUAN

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) adalah diare atau kolitis pesudomembran yang terkait penggunaan anti-mikroba dan penyebab utamanya adalah *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* juga merupakan penyebab tersering diare yang didapat di rumah sakit. Diperkirakan *C.difficile* bertanggung jawab terhadap lebih dari 250.000 kasus diare per tahun di Amerika Serikat dengan biaya melebihi 1 milyar *Dollar*.¹

Clostridium difficile (*C.difficile*) telah diisolasi dari berbagai habitat alamiah dan feses dari manusia dan binatang peliharaan seperti unta dan kuda. *Clostridium difficile* berada di usus sebagai bagian dari flora normal usus pada 50% bayi sehat selama masa tahun pertama dan prevalensi ini turun menjadi 2% pada usia 2 tahun.²

Oleh karena peran *Clostridium difficile* yang cukup penting pada diare yang terkait anti-mikroba, maka pada makalah ini akan dibahas tentang epidemiologi, sifat bakteri, faktor risiko, patogenesis diare, manifestasi klinis, pencegahan dan pengendalian diare akibat *C.difficile*.

EPIDEMIOLOGI

Kejadian luar biasa (KLB) CDAD yang disebabkan oleh *C.difficile* galur (*strain*) baru dan virulensi tinggi telah terjadi di seluruh fasilitas kesehatan di Eropa, termasuk 75 rumah sakit di Inggris, 16 rumah sakit di Belanda, 13 fasilitas kesehatan di Belgia, dan 9 fasilitas kesehatan di Perancis pada tahun 2007. KLB yang lebih besar telah dilaporkan juga di Perancis bagian utara. Kejadian luar biasa ini sangat sulit dikendalikan dan penelitian awal menunjukkan adanya hubungan dengan penggunaan antibiotika fluorokuinolon dan sefalosporin. Di Dublin, Irlandia, *C.difficile* merupakan

penyebab utama diare karena infeksi pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Antara Agustus 2003 dan Januari 2004, terjadi peningkatan angka kejadian infeksi yang terkait *C.difficile* yang mencapai 21 kasus per 1000 pasien rawat.³

Angka kematian karena penyakit yang terkait *C.difficile* di Amerika Serikat meningkat dari 5,7 per juta penduduk pada tahun 1999 menjadi 23,7 per juta penduduk pada tahun 2004. Infeksi *C.difficile* diperkirakan bertanggung jawab pada 3 juta kasus diare dan kolitis di Amerika Serikat dengan angka kematian 1-2,5%. Di Kanada, pada tahun 2002, CDAD dihubungkan dengan angka CFR (*case fatality rate*) yang tinggi dengan angka kematian 30 hari sebesar 23% dibandingkan 7% pada kontrol. Angka kematian yang tinggi terutama terjadi pada pasien lanjut usia. Akibat CDAD, diperkirakan beban finansial bertambah sebesar 5-15000 Euro per kasus di Inggris dan 1,1 milyar *Dollar* per tahun di Amerika Serikat.³

Di Korea Selatan, survei pada 17 rumah sakit tersier antara tahun 2004-2008 mendapatkan angka kejadian CDAD meningkat dari 1,7 per 1000 pasien rawat menjadi 2,7 per 1000 pasien rawat. Faktor risiko yang ditemukan adalah anemia, terapi antibiotika, dan pemberian makanan melalui pipa nasogastrik. Angka kejadian CDAD di *Singapore General Hospital* 3,2 per 1000 rawat inap dan lebih sering terjadi pada laki-laki dan usia > 50 tahun.⁴

SIFAT BAKTERI *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Empat puluh tiga tahun sebelum *Clostridium difficile* dinyatakan sebagai bakteri patogen, Hall dan O'Toole telah mengisolasi bakteri ini ketika mereka meneliti bakteri di usus bayi baru lahir. Mereka menggambarkan bakteri batang Gram positif yang sifatnya anaerob obligat, membentuk

spora dan bersifat toksigenik. Oleh karena kesulitan yang tidak biasa dalam mengisolasi dan mempelajari bakteri ini, maka mula-mula bakteri ini diberi nama '*Bacillus difficilis*' dan baru 3 tahun kemudian diubah namanya menjadi *Clostridium difficile*.²

Clostridium difficile adalah bakteri Gram positif yang bersifat anaerob obligat, mampu membentuk spora sehingga memiliki 2 fase dalam hidupnya yaitu fase spora dan fase vegetatif. *Clostridium difficile* termasuk *phylum Firmicutes*. Bentuk vegetatif berupa batang, sering pleomorfik dan sering dalam pasangan atau rantai pendek. Sel vegetatif akan membentuk spora yang berbentuk oval atau bulat. Letak spora di subterminal. Spora sering lebih lebar dari pada bentuk vegetatif sehingga memberi kesan bentuk *spindle*. *Clostridium difficile* bersifat sakarolitik dan proteolitik, dengan hasil akhir metabolisme antara lain asam asetat dan asam butirrat. *Clostridium difficile* mampu memfermentasi glukosa dan fruktosa serta menghidrolisis gelatin dan eskulin.¹

Clostridium difficile termasuk bakteri yang sulit diisolasi karena bakteri ini tumbuh lambat dibandingkan spesies *Clostridium spp.* lainnya. Untuk isolasi *Clostridium difficile* dapat digunakan media selektif, antara lain *cycloserine-mannitol agar*, *cycloserine-mannitol blood agar*, *cycloserine egg yolk fructose agar*, atau *cycloserine cefoxitine egg yolk fructose agar*.¹

FAKTOR RISIKO

Pada dewasa sehat, usus besar (kolon) mengandung flora normal berupa 10^{12} bakteri per gram isi usus dengan kuman anaerob obligat jumlahnya 1000 kali lebih banyak dibandingkan kuman fakultatif anaerob.⁵ Flora normal usus ini terdiri dari ratusan mikro organisme yang membentuk sistem pertahanan usus yang sifatnya kompleks dan belum dimengerti

seluruhnya. Percobaan pada binatang menunjukkan flora normal ini memberi perlindungan terhadap kolonisasi *C.difficile*.²

Pada pasien diare, keberagaman flora normal kolon berkurang karena pertumbuhan yang berlebih dari kuman tertentu.⁵ Berkurangnya flora normal usus karena pemberian antibiotika dapat menyebabkan meningkatnya risiko CDAD dan dibutuhkan waktu sehari-hari atau bahkan berminggu-minggu bagi flora normal usus untuk kembali ke tingkat normal. Kerusakan pada flora normal ini memberi kesempatan pada *C.difficile* untuk berkolonisasi di usus.²

Terdapat 3 kategori anti-mikroba yang berpengaruh pada risiko terjadinya CDAD.⁵ Kategori satu, adalah anti-mikroba yang mengganggu flora normal usus, dan tidak memiliki aktivitas membunuh *C.difficile*, contohnya adalah seftriakson. Anti-mikroba jenis ini meningkatkan risiko CDAD selama periode pengobatan dan periode pemulihan flora normal. Kategori dua adalah anti-mikroba yang bersifat menghambat *C.difficile*, contohnya adalah vankomisin oral atau piperacillin tazobactam. Anti-mikroba jenis ini dapat menghambat kolonisasi *C.difficile* selama periode terapi, tetapi kolonisasi *C.difficile* dapat terjadi pada fase pemulihan flora normal. Kategori tiga adalah anti-mikroba yang efeknya minimal terhadap flora normal di usus, contohnya adalah aztreonam, anti-mikroba golongan monobaktam yang tidak memiliki aktivitas terhadap kuman anaerob. Antimikroba jenis ini tidak meningkatkan risiko CDAD pada binatang percobaan.⁵ Faktor risiko yang lain adalah anemia, pemberian makanan melalui pipa nasogastrik, penggunaan obat *proton pump inhibitor*, dan usia tua.^{2,4}

PATOGENESIS

Ada 4 langkah penting dalam patogenesis CDAD. Pertama, terputusnya flora normal kolon oleh antibiotika atau obat anti-neoplastik yang juga memiliki sifat anti-bakteri. Kedua, terjadi kolonisasi oleh *C.difficile* yang bersifat toksigenik. Ketiga, dilepaskannya toksin A dan toksin B oleh *C.difficile*. Keempat, terjadi inflamasi dan cedera jaringan mukosa usus.²

Kolonisasi terjadi karena transmisi fekal-oral. Bakteri *C.difficile* bentuk vegetatif akan mati oleh asam lambung tetapi *C.difficile* bentuk spora yang sifatnya tahan asam akan melewati asam lambung tanpa kerusakan dan berubah menjadi bentuk vegetatif di usus halus setelah terpapar dengan asam empedu primer (*primary bile acid*).²

Setelah kuman *C.difficile* berkolonisasi di kolon, maka kuman ini akan melepaskan toksin A dan toksin B. Toksin A adalah enterotoksin dengan berat molekul 308 kDa dan toksin B adalah sitotoksin dengan berat molekul 269 kDa. Toksin A menyebabkan sekresi cairan usus, cedera mukosa dan inflamasi. Toksin B menyebabkan putusnya *tight junctions* sel mukosa usus. Daya rusak mukosa usus oleh toksin B 10 kali lebih kuat dari toksin A.²

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis infeksi *C.difficile* dapat berupa manifestasi klinis di kolon dan di luar kolon.⁶ Manifestasi klinis di kolon dapat berupa:⁶

1. *Carrier* asimtomatik, yaitu ditemukannya *C.difficile* pada seseorang tanpa gejala klinis diare.
2. Diare yang sifatnya ringan sampai sedang, yang kadang-kadang disertai nyeri perut bagian bawah.
3. Kolitis tanpa pseudomembran, merupakan gejala klinis yang paling

sering ditemukan. Keadaan ini lebih serius dari diare saja, dengan gejala berupa malaise, nyeri perut, mual, anoreksia, dan diare berair, kadang-kadang disertai dehidrasi, demam derajat rendah, dan leukositosis.

4. Kolitis pseudomembranosa, merupakan manifestasi klasik dan tampak pseudomembran berupa plak warna kuning yang lebih tinggi dari sekitarnya, ukuran diameter 2-10 mm, tersebar di mukosa kolon-rektal, dan sangat jelas terlihat dengan kolonoskopi. Pada keadaan yang berat, dapat dijumpai leukositosis $> 20.000/\mu\text{L}$ dan hipoalbuminemia $< 3 \text{ g/dL}$.
5. Kolitis fulminan, terjadi pada 3% pasien dan menyebabkan komplikasi berupa perforasi, ileus yang berkepanjangan, megakolon, dan kematian. Terdapat nyeri di perut bagian bawah atau seluruh perut, diare dan distensi perut, demam tinggi, menggigil, dan leukositosis berat. Megakolon toksik ditandai oleh dilatasi kolon disertai tanda-tanda infeksi berat berupa demam, menggigil, dehidrasi dan leukositosis berat. Pada keadaan ini dapat terjadi perforasi kolon.
6. CDAD berulang, berupa manifestasi diare berulang karena kolonisasi berulang *C.difficile*. Patofisiologi belum jelas, tetapi diperkirakan karena antibiotik yang diberikan tidak mampu mengatasi pertumbuhan berlebih dari *C.difficile*.

PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN

Sebuah rumah sakit di India melakukan tindakan pencegahan dan pengendalian CDAD berupa disinfeksi permukaan, deteksi cepat *C.difficile* dengan deteksi toksin di feses, isolasi pasien, pengendalian penggunaan antibiotika dan edukasi staf rumah sakit untuk melakukan

tindakan kewaspadaan standar. Tindakan ini berhasil mengurangi angka kejadian sebesar 50%.⁴

RINGKASAN

Clostridium difficile adalah kuman batang Gram positif, pleomorfik, membentuk spora dan bersifat anaerob obligat. Kuman ini merupakan penyebab tersering diare atau kolitis pseudomembranosa yang terkait penggunaan anti-mikroba. Juga merupakan penyebab tersering diare yang didapat di rumah sakit. Faktor risiko terpenting adalah gangguan flora normal kolon karena penggunaan anti-mikroba atau anti-neoplastik yang juga memiliki sifat anti-bakteri. Penularan terjadi karena transmisi fekal-oral. Setelah terjadi kolonisasi di kolon, kuman akan menghasilkan toksin A dan toksin B yang menyebabkan diare. Manifestasi klinis berkisar dari *carrier* asimtomatik hingga kolitis fulminan yang sifatnya fatal. Pencegahan dan pengendalian dapat dilakukan dengan disinfeksi permukaan, deteksi cepat, isolasi pasien, pengendalian penggunaan antibiotika dan edukasi staf rumah sakit untuk melakukan tindakan kewaspadaan standar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. Clostridium. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 889-910.
2. Thielman NM, Wilson KH. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.1375-87.
3. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea, and colitis. World J Gastroenterol. 2009; 15(13):1554-80.
4. Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *clostridium difficile* infection in Asia. Antimicrob Resist Infect Control. 2013; 2:21-9.

5. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008; 46:S19-31.
6. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. Indian J Med Res. 2010; 131:487-99.