

Efek Antiinflamasi Makrolid pada Pasien Bronkiektasis

William

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia
Alamat Korespondensi: William1706@ukrida.ac.id

Abstrak

Bronkiektasis merupakan penyakit inflamasi kronik di saluran napas berupa dilatasi menetap dari bronkus. Penyebab bronkiektasis adalah idiopatik (> 60%) dan didapat (< 40%). Bronkiektasis memiliki gejala klinis batuk berdahak kronik disertai sesak napas progresif. Kebanyakan pasien bronkiektasis memiliki kejadian eksaserbasi yang sering. Keadaan eksaserbasi yang semakin sering akan menyebabkan penurunan kualitas hidup, memperburuk gejala bronkiektasis, penurunan fungsi paru, dan meningkatkan mortalitas. Perubahan pada mekanisme pertahanan di paru dan proses inflamasi yang terus menerus akan mempermudah infeksi di bronkus. Oleh karena itu, pengobatan bronkiektasis ditujukan untuk memperbaiki sistem pertahanan paru dan mengurangi inflamasi yang terjadi. Makrolid merupakan antibiotik yang diduga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi sehingga dapat digunakan untuk pasien bronkiektasis. Beberapa penelitian *randomized controlled trial* (RCT) telah membuktikan bahwa penggunaan makrolid jangka panjang dapat mengurangi gejala eksaserbasi, memperbaiki fungsi paru, dan mengurangi produksi sputum 24 jam, tetapi meningkatkan resistensi terhadap kuman patogen penyebab infeksi pada bronkiektasis. Penggunaan makrolid jangka panjang sebaiknya mempertimbangkan keuntungan dan risiko seperti efek samping obat, interaksi obat, dosis obat, lama pengobatan, dan risiko munculnya resistensi.

Kata kunci: bronkiektasis, eksaserbasi, inflamasi, makrolid

Antiinflammation Effect of Macrolide in Bronchiectasis Patient

Abstract

Bronchiectasis is a chronic inflammatory disease in airway with irreversible dilated bronchial. Causes of bronchiectasis are idiopathic (> 60%) and nonidiopathic (< 40%). Bronchiectasis have clinical symptoms as chronic cough with sputum and progressive dyspnoe. Majority of bronchiectasis patients have often exacerbation events. Frequent of exacerbation event will give poor quality of life, worsen bronchiectasis symptoms, decline lung function, and raise mortality rate. Changing in defensive mechanism of the lung and chronic inflammation in the lung will led to bronchial infection. Thus, bronchiectasis treatment are aim to reduce the inflammation and fixing the lung defensive system. Macrolide is an antibiotic which suggest that it can produce an antiinflammatory effect in bronchiectasis patient. Many randomized controlled trial (RCT) studies have proven that long term macrolide treatment could reduce exacerbation, made improvement in lung function, and reduced sputum 24 hours production, but it could raise resistance event of pathogen bacteria that cause infection in bronchiectasis. Thus, the use of long term macrolide should be given careful consideration about its benefit and risk such as side effect, drug – drug interaction, dosage, duration of treatment, and risk emergence of resistant pathogen.

Keywords: bronchiectasis, exacerbation, inflammation, macrolide

How to Cite :

William. Efek Antiinflamasi Makrolid pada Pasien Bronkiektasis. J Kdoks Meditek, 2022; 28(2), 244–252. Available from:

<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2355/version/2346> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i2.2355>

Pendahuluan

Bronkiektasis pertama kali dideskripsikan oleh Laennec pada tahun 1819 berdasarkan temuan pada berbagai laporan kasus dan pemeriksaan fisik *post mortem*. Bronkiektasis merupakan penyakit saluran napas kronik dengan gejala batuk berdahak disertai infeksi bronkus dan kelainan radiologis berupa abnormalitas dan dilatasi permanen dari bronkus.^{1,2}

Eksaserbasi bronkiektasis merupakan keadaan yang penting untuk diobati karena berhubungan dengan inflamasi saluran napas dan sistemik, serta kerusakan paru yang progresif. Eksaserbasi yang sering akan menyebabkan penurunan kualitas hidup, memperburuk gejala bronkiektasis, penurunan fungsi paru, dan meningkatkan mortalitas sehingga tujuan pengobatan bronkiektasis adalah memperbaiki keadaan tersebut.² Pengobatan eksaserbasi bronkiektasis meliputi penggunaan obat antiinflamasi, antibiotik, bronkodilator, dan mukoaktif. Salah satu efektivitas antiinflamasi yang diharapkan adalah melalui pemberian antibiotik golongan makrolid.²

Gambaran Klinis dan Penyebab Bronkiektasis

Bronkiektasis menyebabkan kerusakan mukosiliar sehingga terjadi gangguan pembersihan bronkus yang menyebabkan kolonisasi mikroorganisme dan pengendapan mukus di cabang-cabang bronkus. Hal ini mempermudah terjadinya infeksi paru berulang sehingga membutuhkan antibiotik berulang. Pasien bronkiektasis memiliki gejala berupa batuk kronik (98%), sesak napas progresif (62%), batuk darah (56-92%), mengi, nyeri pleura akibat batuk kronik (20%), lemas, dan penurunan berat badan. Batuk dapat disertai dahak yang menetap atau episodik. Dahak yang dikeluarkan biasanya berbentuk mukoid dan berbau (78%) tetapi dapat juga berbentuk mukopurulen atau kental. Gambaran patognomonik dari bronkiektasis adalah memiliki dahak dengan tiga lapisan yaitu busa pada lapisan paling atas, sekret cair pada lapisan tengah, dan sekret kental purulen pada lapisan paling bawah. Gambaran patognomik ini tidak selalu terjadi pada bronkiektasis. Batuk darah yang dialami pasien umumnya ringan dan hanya berupa bintik-bintik darah dalam dahak purulen tetapi berbahaya. Kebanyakan pasien bronkiektasis terdiagnosis setelah memiliki gejala bronkiektasis selama beberapa tahun terutama saat ada batuk kronik atau batuk darah yang mengkhawatirkan. Pada pemeriksaan fisik umumnya tidak spesifik tetapi dapat ditemukan *crackles* (75%), mengi

(22%), demam, jari tabuh (2-3%), sianosis, *plethora*, penurunan nafsu makan, dan berat badan turun.^{3,4}

Pasien bronkiektasis umumnya mengalami eksaserbasi jika terdapat ≥ 4 dari gejala-gejala ini, yaitu peningkatan jumlah dahak setiap batuk, peningkatan gejala sesak, demam dengan suhu $> 38^{\circ}\text{C}$, peningkatan mengi, lemas, pemeriksaan radiologis menunjukkan adanya infeksi, perubahan fungsi paru, dan penurunan kondisi fisik.⁴ Bronkiektasis memiliki beberapa bentuk kelainan pada bronkus yaitu tipe silindris (fusiformis) dengan gambaran keseluruhan bronki mengalami dilatasi sampai ke perifer tanpa ada bagian yang menyempit, tipe varikosum dengan gambaran dinding bronkus berbentuk bulat - bulat akibat dilatasi bronkus diselingi bagian yang mengalami penyempitan, dan tipe sakular (kistik) yang merupakan bentuk paling berat dengan gambaran bronki menggelembung, membentuk kista besar yang umumnya diisi oleh cairan atau udara, dan bersifat menetap.⁵

Penyebab bronkiektasis dibagi menjadi dua yaitu idiopatik ($> 60\%$) dan nonidiopatik ($< 40\%$). Berbagai keadaan yang dapat menyebabkan bronkiektasis adalah infeksi (pertusis, tuberkulosis, measles, adenovirus 21, aspergillosis, *Human Immunodeficiency Virus*, *Mycobacterium avium complex*), gangguan sistem imunitas (Sindrom Swyer-James, sindrom Mounier-Kuhn, defisiensi imunoglobulin primer dan sekunder, defisiensi komplemen), *Clearance defect (Immotile cilia*, sindrom *Kartagener*, sindrom *Young*), penyakit keturunan (fibrosis kistik, defisiensi $\alpha 1$ -antitripsin, sindrom *Williams-Campbell*), dan lainnya (arthritis reumatoid, sindrom Sjogren, kolitis ulseratif, penyakit celiac, fibrosis paru, tidak adanya kartilago bronkus, *herion*, *yellow nail syndrome*, benda asing, *inhaled gastric content*, dan bahan kimia beracun).^{2,5,6}

Bakteri yang menjadi penyebab infeksi pada bronkiektasis adalah *Haemophilus influenzae* (29-70%), *Pseudomonas aeruginosa* (12-31%), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, dan *Mycobacterium non-tuberculosis*. Meskipun bakteri dapat menjadi penyebab infeksi pada bronkiektasis tetapi sekitar 30-40% dahak dengan kualitas yang baik ternyata gagal untuk menumbuhkan bakteri pada media kultur.^{2,5,6}

Patogenesis Bronkiektasis

Perubahan paru yang paling sering terjadi akibat bronkiektasis adalah perubahan pada mekanisme pertahanan di paru (hilangnya fungsi mukosiliar untuk membersihkan jalan napas) dan proses

inflamasi sehingga mudah terjadi kolonisasi dan infeksi bakteri. Infeksi saluran napas akan meningkatkan respons inflamasi dan menyebabkan kerusakan paru yang progresif. Neutrofil berperan penting dalam patogenesis kerusakan jaringan pada bronkiektasis. Progresivitas perjalanan penyakit bronkiektasis diduga akibat dari proses inflamasi dan kerusakan jaringan yang terus menerus (*vicious cycle*).⁵

Meskipun semua pasien bronkiektasis mengalami gangguan fungsi mukosiliar dalam membersihkan saluran napas dan produksi dahak yang berlebihan, hal ini tidak membuat semua pasien bronkiektasis terkolonisasi oleh bakteri. Dahak pasien bronkiektasis mengandung berbagai jenis serum protein termasuk albumin dalam jumlah yang banyak. Hal ini menjadi penanda beratnya proses inflamasi karena terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan eksudasi serum protein ke dalam jaringan alveolar.⁵

Dahak pasien bronkiektasis mengandung banyak produk degradasi neutrofil seperti elastase dan radikal superoksida. Neutrofil elastase adalah proteinase serin yang berhubungan dengan patogenesis bronkiektasis, emfisema, dan *respiratory distress syndrome*. Neutrofil elastase akan menyebabkan kolonisasi bakteri, hiperplasia kelenjar mukosa, meningkatkan sekret saluran napas, merusak epitel - epitel bersilia saluran napas, dan mempercepat proses inflamasi pada saluran napas. Neutrofil elastase merusak IgA, memengaruhi kemampuan fagositik, dan aktivitas komplemen dari IgG sehingga akan mengurangi kemampuan opsofagositiknya. Hal inilah yang menyebabkan neutrofil elastase merangsang kolonisasi bakteri.⁵

Berbagai macam mediator inflamasi terlibat dalam aktivasi neutrofil pada pasien bronkiektasis. Mediator inflamasi tersebut adalah interleukin 8 (IL-8), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 10 (IL-10), interleukin 6 (IL-6), *tumour necrosis factor α* (TNF- α), dan leukotriene β 4 (LT- β 4). Peran TNF- α adalah mengekspresikan *chemo-attractants* dan IL-8 berperan dalam degranulasi neutrofil. Kedua

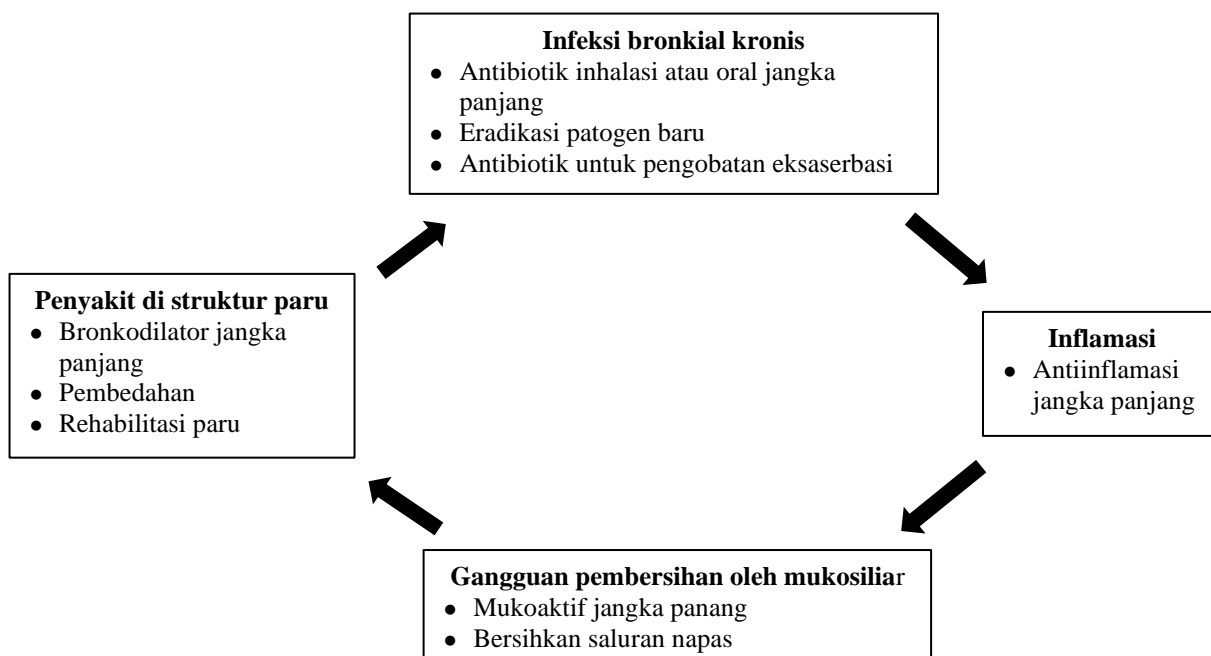
mediator pro-inflamasi tersebut secara sinergis bekerja menyebabkan inflamasi pada saluran napas.⁵

Oksida nitrit endogen berhubungan dengan patogenesis berbagai penyakit saluran napas. Ketika jumlah oksida nitrit berlebihan akan menyebabkan efek sitotoksik pada epitel bronkus. Oksida nitrit ini juga berinteraksi dengan anion superoksida untuk membentuk kompleks yang sangat sitotoksik.⁵

Keadaan respons saluran napas yang berlebihan (*hyperactivity*) juga sering terjadi pada pasien bronkiektasis. Hal ini memengaruhi mekanisme pembersihan mukus dari saluran napas sehingga akan menyebabkan kolonisasi bakteri. Pasien bronkiektasis dengan sumbatan saluran napas memiliki prevalensi kolonisasi *Pseudomonas*, gagal napas, dan eksaserbasi lebih tinggi daripada tanpa sumbatan saluran napas.⁵

Pengobatan Bronkiektasis

Pengobatan bronkiektasis dilakukan berdasarkan konsep *vicious cycle* yang dapat dilihat pada gambar 1. Pengobatan bronkiektasis meliputi pengobatan non-farmakologis dan farmakologis. Pengobatan bronkiektasis ditujukan untuk infeksi bronkial kronik, mengatasi inflamasi, perbaikan struktur paru, dan membersihkan saluran napas karena tidak berfungsinya mukosiliar saluran napas. Pengobatan secara nonfarmakologis meliputi operasi dan fisioterapi paru. Operasi hanya dilakukan jika ada indikasi seperti adanya tumor yang menyumbat saluran napas, *foreign body*, perdarahan yang tidak terkontrol, dan membuang jaringan paru yang rusak akibat infeksi tuberkulosis yang MDR (*multi drug resistant*) atau *Mycobacterium avium complex*. Pengobatan secara farmakologis dibagi menjadi pengobatan jangka pendek dan panjang. Pengobatan jangka pendek menggunakan antibiotik selama 14 hari untuk bronkiektasis yang mengalami eksaserbasi, sedangkan pengobatan jangka panjang menggunakan obat antiinflamasi, mukoaktif, bronkodilator, statin, penghambat neutrofil elastase, dan antibiotik golongan makrolid.^{2,6}



Gambar 1. Pengobatan Bronkiektasis Berdasarkan Konsep *Vicious Cycle*.²

Antibiotik Golongan Makrolid

Antibiotik yang termasuk dalam golongan makrolid adalah eritromisin, roksitromisin, azitromisin, dan klaritromisin. Keempat antibiotik ini yang paling sering digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang masih sensitif terhadap golongan makrolid. Eritromisin yang dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus* merupakan makrolid pertama yang ditemukan pada tahun 1952 oleh McGuire. Klaritromisin dan azitromisin adalah derivat semisintetik dari eritromisin. Antibiotik makrolid mengandung cincin lakton makrositik yang berikatan dengan satu atau lebih gugus gula. Eritromisin dan klaritromisin memiliki 14 cabang yang berikatan pada cincin lakton sedangkan azitromisin memiliki 15 cabang. Klaritromisin mengalami metilasi pada gugus hidroksil yang terletak pada cincin lakton nomor 6. Azitromisin memiliki penambahan metil dan atom nitrogen pada cincin lakton. Modifikasi struktur tersebut akan memengaruhi farmakokinetik (tabel 1) dan farmakodinamik masing-masing makrolid seperti meningkatkan stabilitas terhadap asam, kemampuan penetrasi ke dalam jaringan, dan spektrum antibiotik yang lebih luas.⁷

Farmakokinetik dan Farmakodinamik Makrolid

Makrolid merupakan antibiotik yang bersifat bakteriostatik yang menghambat sintesis protein dengan cara berikatan pada ribosom subunit 50S bakteri. Makrolid tidak menghambat pembentukan

ikatan peptida tetapi menghambat proses translokasi RNA sehingga akan menghentikan proses replikasi bakteri. Makrolid tidak bersifat bakterisid terhadap *Pseudomonas aeruginosa* tetapi menghambat pembentukan biofilm dan toksin dari bakteri tersebut. Biofilm dari bakteri berperan untuk pergerakan dan perlekatan bakteri ke sel inang.^{8,9}

Pada penyakit saluran napas kronik seperti bronkiektasis, panbronkiolitis difus, asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), dan fibrosis kistik sering terjadi hipersekresi mukus, hiperaktivitas bronkus, dan inflamasi kronik. Proses ini melibatkan neutrofil yang memproduksi banyak sitokin proinflamasi. Selain sebagai antibiotik, makrolid dapat menekan respons inflamasi tersebut dengan meningkatkan atau menurunkan aktivitas sistem imun yang berkaitan dengan besarnya dosis (*dose dependent*) dan waktu pemberian (*time dependent*). Makrolid merangsang aktivitas makrofag alveolar dan menghambat pembentukan senyawa proinflamasi yang dihasilkan oleh bakteri (alkaline fosfatase, fosfolipase C, dan elastase), eosinofil (TNF- α dan MPO), neutrofil (IL-6, IL-8, GM-CSF), dan sel epitel (IL-6 dan IL-8). Makrolid juga berfungsi sebagai imunomodulator baik secara *in vivo* maupun *in vitro* dengan menurunkan jumlah sel T yang diproduksi oleh limfosit dan menghambat migrasi sel T ke epitel saluran napas, menghambat aktivasi dan pergerakan neutrofil, mempercepat apoptosis neutrofil, dan menurunkan produksi ROS (*reactive oxygen species*). Mekanisme antiinflamasi makrolid sudah dibuktikan pada pasien dengan panbronkiolitis difus.^{8,9} Makrolid dapat menurunkan

produksi dahak dengan cara menghambat pembentukan protein mukus (contoh musin),

mengatur ekspresi gen, dan menghambat kanal klorida yang terdapat di sel epitel saluran napas.⁹

Tabel 1. Farmakokinetik Makrolid.^{7,10}

	Eritromisin	Klaritromisin	Azitromisin	Roksitromisin
Absorpsi	<ul style="list-style-type: none"> Eritromisin basa diserap tidak lengkap karena dipengaruhi oleh asam lambung dan makanan. Sediaan salut lambung (<i>enteric coated</i>), kapsul dengan butiran salut lambung, atau bentuk ester (contoh stearat, etilsuksinat, estolat) akan meningkatkan stabilitas terhadap asam lambung dan makanan. Kadar puncak tercapai dalam 4 jam untuk eritromisin basa, sedangkan untuk eritromisin teresterifikasi (contoh stearate, etilsuksinat, estolat) tercapai dalam 1-2 jam. 	<ul style="list-style-type: none"> Diserap cepat dalam saluran cerna. Mengalami metabolisme lintas pertama, bioavailabilitas 50% - 55% Dapat diberikan bersama atau tanpa makanan, kecuali sediaan lepas lambat harus diberikan bersama makanan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Kadar puncak tercapai dalam 2 jam. Terdapat sediaan <i>extended release</i> yang diberikan dengan dosis 1 g/hari. 	<ul style="list-style-type: none"> Diserap cepat dalam saluran cerna. Sebaiknya tidak diberikan bersama makanan dan antasida Jika diberikan dalam dosis muat 500 mg (kadar puncak 4 µg/mL) diikuti dosis 250 mg selama 4 hari maka kadar puncaknya dipertahankan tetap 0,24 µg/mL. Dapat diberikan intravena dan oral. 	<ul style="list-style-type: none"> Diserap cepat dalam saluran cerna Bioavailabilitas 50%. Makanan menurunkan absorpsi. Absorpsi bersifat tidak linear Kadar puncak tercapai dalam 1-2 jam.
Distribusi	<ul style="list-style-type: none"> Berdifusi dengan baik ke dalam cairan intraseluler, kecuali otak dan cairan serebrospinal Ikatan protein sebesar 70% - 80% (eritromisin basa), 96% (eritromisin estolat). Dapat melewati plasenta dengan kadar dalam fetus sebesar 5% - 20%. Disekresi dalam ASI sebesar 50% dari kadarnya dalam serum 	<ul style="list-style-type: none"> Memiliki metabolit aktif (14-hidroksiklaritromisin) Terdistribusi luas ke seluruh tubuh. Kadar dalam cairan intrasel lebih tinggi daripada dalam plasma. Kadar dalam cairan telinga tengah lebih tinggi 50% daripada dalam serum. Ikatan protein 40% - 70% tetapi bersifat <i>concentration dependant</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> Memiliki kemampuan distribusi yang sangat luas Kadar dalam sel sangat tinggi termasuk sel fagosit. Ikatan protein 50% pada dosis rendah dan semakin menurun dengan bertambahnya dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> Kadarnya di dalam makrofag dan sel polimorfonuklear sangat tinggi (30 x lipat lebih tinggi daripada dalam serum). Ikatan protein 92% - 96% terutama dengan α1-glikoprotein, sisanya dengan albumin. Ikatan dengan protein plasma menjadi jenuh jika kadarnya mencapai 4,2 mg/L.
Eliminasi	<ul style="list-style-type: none"> Eliminasi sebagian besar di empedu dan sisanya di urin: dalam bentuk aktif 2% - 5% untuk sediaan p.o dan 12% - 15% untuk sediaan IV. t_{1/2}: 1,6 jam, meningkat pada anuria. Metabolisme di hati Tidak dapat dibuang melalui hemodialisis. 	<ul style="list-style-type: none"> Urin (bentuk utuh 20% - 40%, metabolit 10% - 15%) dan nonurin. t_{1/2}: klaritromisin 3 - 7 jam, 14-hidroksiklaritromisin 5-9 jam. Metabolisme di hati melalui demetilasi dan hidrosilasi. Metabolisme bersifat non-linear. 	<ul style="list-style-type: none"> Eliminasi sebagian besar di empedu, sisanya melalui urin (bentuk aktif 12%) t_{1/2}: 40-68 jam karena distribusi yang sangat luas dalam jaringan dan berikatan kuat dalam jaringan. 	<ul style="list-style-type: none"> Eliminasi melalui urin dan fekes. Waktu paruh eliminasi: 12 jam (dewasa) dan 20 jam (anak - anak). Waktu paruh memanjang pada lansia (27 jam), gangguan fungsi hati (25 jam), dan ginjal (18 jam),

Efektivitas Makrolid terhadap Bronkiektasis

Efektivitas makrolid sebagai antiinflamasi sudah dikenal sejak tahun 1970-an ketika eritromisin dan troleandomisin efektif untuk pengobatan pasien asma. Meskipun sudah dikenal sejak lama tetapi mekanisme antiinflamasi makrolid belum diketahui dengan pasti.^{11,12}

Penelitian Scaglione F, dkk. (1998) pada tikus yang disuntikkan carrageenin untuk merangsang edema (0,83 mL), membandingkan sifat antiinflamasi nimesulid (*Nonsteroid Antiinflammation Drug/NSAID*) dengan tiga makrolid (klaritromisin, roksitromisin, dan azitromisin). Ketiga makrolid ini mempunyai penetrasi ke dalam sel yang paling baik

dibandingkan eritromisin. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa nimesulid mengurangi pembengkakan hampir sempurna (0,1 mL), sedangkan roksitromisin memiliki efektivitas

Penelitian Neeraja K, dkk. (2016) pada tikus yang disuntikkan carrageenin untuk merangsang edema, membandingkan aktivitas antiinflamasi makrolid (roksitromisin, klaritromisin, dan azitromisin) dengan eterocoxib (NSAID). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Scaglione F dkk (1998) yaitu roksitromisin memiliki aktivitas antinflamasi yang hampir sama dengan eterocoxib (64% vs 70%), sedangkan klaritromisin dan azitromisin mempunyai aktivitas antiinflamasi jauh lebih kecil yaitu 36% dan 15%.¹³

Beberapa penelitian dengan besar sampel yang kecil mengenai penggunaan makrolid pada bronkiektasis non-fibrosis anak dan dewasa mendapatkan hasil bahwa makrolid (roksitromisin, eritromisin, klaritromisin, dan azitromisin) dapat menurunkan produksi dahak, mengurangi kejadian eksaserbasi, dan peningkatan fungsi paru.⁹ Penelitian oleh Koh, dkk. (1997) dilakukan pada 25 pasien anak - anak dengan usia rata - rata 13,1 (\pm 2,6) tahun menggunakan roksitromisin 2 x 4 mg/kgbb sehari selama 12 minggu mendapatkan hasil bahwa purulensi dahak berkurang, penurunan skor leukosit, dan penurunan respons saluran napas setelah dilakukan *challenge* menggunakan methacoline dengan masing - masing nilai $p < 0,01$.^{9,14}

Penelitian oleh Tsang, dkk. (1999) pada 21 pasien dewasa mendapatkan hasil bahwa terdapat penurunan jumlah produksi dahak 24 jam dan perbaikan kapasitas paru yang ditandai dengan perbaikan nilai *forced expiratory volume in one second* (FEV1) dan *forced vital capacity* (FVC) dengan masing - masing nilai $p < 0,05$. Meskipun demikian, tidak ada perbedaan bermakna mengenai kadar produk proinflamasi seperti IL-1 α , IL-8, TNF α , dan leukotrien B4.^{9,15}

Penelitian dengan metode randomisasi, *cross over, open label* oleh Cymbala dkk. (2005) menggunakan azitromisin 500 mg dua kali seminggu selama 6 bulan pada 11 pasien berusia ≥ 18 tahun mendapatkan hasil bahwa azitromisin secara bermakna menurunkan kejadian eksaserbasi ($p < 0,019$) dan produksi dahak 24 jam sebesar ($p < 0,005$).^{9,16} Penelitian oleh Yacin, dkk (2006) pada 34 pasien berusia 7 -18 tahun yang sudah dirandomisasi

Penelitian *the bronchiectasis and long term azithromycin treatment* (RCT EMBRACE) oleh Wong C, dkk. (2012) di New Zealand dengan sampel sebanyak 141 pasien mendapatkan hasil bahwa azitromisin dosis 1x500 mg yang diberikan 3x/minggu selama 6 bulan menurunkan kecepatan munculnya eksaserbasi (0,59 per pasien pada

mendekati nimesulid dalam mengurangi pembengkakan (0,2 mL). Azitromisin dan klaritromisin hanya sedikit mengurangi pembengkakan yaitu 0,56 mL dan 0,49 mL.¹¹ kemudian dibagi menjadi grup Klaritromisin (15 mg/kgbb/hari) dan grup kontrol selama 3 bulan, mendapatkan hasil terjadi penurunan produksi dahak pada akhir studi secara bermakna ($p < 0,0001$), kadar IL-8 ($p < 0,006$), dan perbaikan FEF/*Maximal midexpiratory flow* 25% - 75% ($p < 0,015$).^{9,17}

Penelitian oleh Anwar, dkk. (2008) pada 56 pasien menggunakan azitromisin 250 mg tiga kali seminggu selama 3 bulan sebagai profilaksis mendapatkan hasil terjadi penurunan kejadian eksaserbasi ($p < 0,001$), jumlah mikroorganisme yang muncul dari hasil kultur ($p < 0,005$), produksi dahak (36%), dan peningkatan nilai FEV1 ($p < 0,002$).^{9,18} Penelitian oleh Serisier, dkk. (2011) pada 21 pasien berusia 25 - 85 tahun menggunakan eritromisin 1x250 mg selama 12 bulan mendapatkan hasil terjadi penurunan kejadian eksaserbasi dan kebutuhan penggunaan antibiotik dengan masing - masing nilai $p < 0,0001$.^{9,19}

Penelitian *The Bronchiectasis and Low-dose Erythromycin Study (RCT BLESS)* oleh Serisier DJ, dkk. (2013) dengan sampel sebanyak 117 pasien di Australia, mendapatkan hasil bahwa eritromisin etilsuksinat dosis 2x400 mg/hari (400 mg eritromisin etilsuksinat setara dengan eritromisin base 250 mg) dibandingkan dengan plasebo selama 12 bulan pada pasien bronkiektasis nonfibrosis mengurangi kejadian eksaserbasi / *protocol define exacerbation* (PDE) (mean 1,29 (95% CI 0,93-1,65) vs 1,97 (95% CI 1,45-2,48), menurunkan produksi dahak ($p < 0,01$), mencegah penurunan fungsi paru ($p < 0,04$), tetapi meningkatkan risiko resistensi terhadap *Streptococci* orofaringeal (27,7% vs 0,04%).²⁰ Penelitian *the bronchiectasis and long term azithromycin treatment* (RCT BAT) oleh Altenburg J, dkk. (2013) di Belanda dengan sampel sebanyak 89 pasien yang dibandingkan dengan plasebo mendapatkan hasil bahwa azitromisin dosis 1x250 mg/hari selama 52 minggu pada pasien bronkiektasis non-fibrosis disertai infeksi saluran napas bawah $\geq 3x$ dalam 1 tahun dapat mengurangi kejadian eksaserbasi / PDE (46% pada kelompok azitromisin vs 80% pada kelompok plasebo dengan *absolute reduction risk* 33,5%; 95% CI 14,1-52,9) namun tingkat resistensi terhadap makrolid sangat tinggi yaitu 88% vs 26% ($p < 0,001$).²¹

kelompok azitromisin vs 1,57 per pasien pada kelompok plasebo; *rate ratio* 0,38, 95% CI 0,26 - 0,54, $p < 0,0001$).²² Meskipun hasil dari ketiga penelitian RCT (BLESS, BAT, dan EMBRACE) menyatakan bahwa eritromisin dan azitromisin menurunkan kejadian eksaserbasi tetapi penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan

jumlah sel darah putih pada kedua grup tidak berbeda bermakna.^{20,21,22}

Penelitian Trinanty IM (2006) di RSUP Persahabatan dengan sampel sebanyak 37 subjek, mendapatkan hasil bahwa pemberian eritromisin dosis 2x250 mg/hari selama 8 minggu pada bronkiektasis stabil ternyata dapat memperbaiki skor gejala klinis batuk, sesak, nyeri dada, volume dahak, dan purulensi dahak secara bermakna dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, kejadian eksaserbasi pada kelompok eritromisin lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok plasebo dan hasil uji faal paru mengalami perbaikan secara bermakna pada kelompok eritromisin dibandingkan kelompok plasebo.²³

Beberapa tinjauan sistematis (*systematic reviews*) dan meta-analisis dari penelitian RCT yang terbaru membuktikan bahwa penggunaan makrolid jangka panjang dapat mengurangi kejadian eksaserbasi pada bronkiektasis yang stabil. Hal ini dapat memicu penggunaan makrolid untuk tujuan tersebut dalam praktek klinis sehari-hari.¹²

Fan LC, dkk. (2015) melakukan penelitian meta-analisis RCT (jumlah penelitian RCT=10, jumlah pasien=601) mengenai efek jangka panjang makrolid (eritromisin, roksitromisin, klaritromisin, dan azitromisin) pada pasien anak dan dewasa dengan bronkiektasis nonfibrosis sejak tahun 1995–2011. Durasi pengobatan pada penelitian - penelitian tersebut berkisar antara 8 minggu sampai 24 bulan. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini adalah sepuluh penelitian RCT menunjukkan penurunan kejadian eksaserbasi akut secara bermakna dibandingkan dengan plasebo (RR=0,55; 95% CI 0,47 to 0,64; p < 0,001), empat penelitian RCT menunjukkan penurunan kejadian penurunan FEV1 tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada FVC, empat penelitian RCT menunjukkan perubahan produksi dahak dalam 24 jam (*weight mean difference* -7,38; 95% CI -12,90 to -1,85; p=0,0009), enam penelitian RCT menunjukkan makrolid mampu mengeradikasi bakteri *Haemophilus influenza* secara bermakna (OR=2,06; p=0,01), tiga penelitian RCT menunjukkan makrolid mampu

Penelitian RCT BLESS, BAT, dan EMBRACE menunjukkan efek samping yang paling sering pada kelompok makrolid adalah diare, nyeri abdomen, dan gangguan saluran cerna lainnya. Pada tiga penelitian tersebut, kelompok makrolid dan plasebo memiliki jumlah kejadian efek samping yang sama berupa gatal, palpitasi, *rash*, gangguan pendengaran, mual, dan muntah.^{20,21,22}

Penelitian RCT BAT oleh Altenburg J, dkk. (2013), menunjukkan 75% dari bakteri yang sering menyebabkan infeksi pada bronkiektasis seperti *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, dan

mengeradikasi bakteri *Moraxella catarrhalis* secara bermakna (OR=2,95; p=0,05), dan makrolid dapat meningkatkan kualitas hidup pasien berdasarkan skor SGRQ (*St George's Respiratory questionnaire*).²⁴

Gao YH, dkk. (2014) melakukan penelitian *systematic review* dan meta-analisis mengenai penggunaan makrolid pada anak dan dewasa dengan bronkiektasis nonfibrosis sejak tahun 1997-2013. Sebanyak 6 penelitian dilakukan pada orang dewasa dan 3 penelitian pada anak-anak. Sebanyak 8 penelitian menggunakan studi kelompok paralel dan 1 penelitian menggunakan studi *cross over*. Menurut sistem penilaian Jadad, 8 penelitian memiliki kualitas yang baik sedangkan 1 penelitian memiliki kualitas yang buruk. Makrolid yang dianalisis pada penelitian ini adalah azitromisin (5 penelitian), eritromisin (3 penelitian), dan roksitromisin (1 penelitian). Durasi pengobatan pada penelitian-penelitian tersebut berkisar antara 8 minggu sampai 24 bulan. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini sebagian besar sama dengan hasil penelitian meta-analisis oleh Fan LC, dkk. Penelitian Gao dkk. ini mendapatkan hasil lain berupa adanya penurunan kecepatan kejadian eksaserbasi (RR=0,42; p < 0,001) dan tidak ada hasil yang berbeda bermakna pada penilaian *6-minute walk test* antara kelompok makrolid dan plasebo.²⁵

Keamanan Makrolid Jangka Panjang

Penelitian meta-analisis oleh Fan LC, dkk. (2015) dan Gao YH, dkk. (2014) menunjukkan kelompok makrolid memiliki efek samping diare yang paling sering. Efek samping lain yang dapat terjadi pada kelompok makrolid adalah pemanjangan interval QT, batuk, nyeri dada, *common cold*, gatal, palpitasi, dan gangguan pendengaran. Efek samping lebih sering dialami orang dewasa daripada anak-anak.^{24,25} Penelitian Trinanty IM (2006) di RSUP Persahabatan, kelompok eritromisin mengalami nyeri ulu hati ringan sedangkan kelompok plasebo mengalami mual ringan.²³

Haemophilus parainfluenzae resisten terhadap makrolid. Selama penelitian, sebanyak 53 dari 60 kuman patogen (88%) yang diperiksa pada 20 pasien di kelompok azitromisin mengalami resistensi. Sebanyak 29 dari 112 kuman patogen (26%) yang diperiksa pada 22 pasien di kelompok plasebo mengalami resistensi. Penelitian RCT BLESS oleh Serisier DJ, dkk. (2013) juga menunjukkan adanya peningkatan resistensi kuman *Streptococci* orofaringeal terhadap eritromisin. Oleh karena itu, sebaiknya dipertimbangkan keuntungan dan kerugian penggunaan makrolid sebagai antiinflamasi

jangka panjang pada pasien bronkiektasis nonfibrosis yang stabil.^{21,22}

Penutup

Pada bronkiektasis terjadi proses inflamasi kronik, gangguan bersihan jalan napas, dan hiperaktivitas bronkus sehingga menyebabkan eksaserbasi dan kerusakan paru. Makrolid merupakan suatu antibiotik yang mempunyai kemampuan antiinflamasi dan imunomodulator yang sangat menguntungkan bagi pasien bronkiektasis untuk mengurangi kejadian eksaserbasi dan kerusakan paru. Namun, perlu dipertimbangkan keuntungan dan kerugiannya jika digunakan jangka panjang karena berisiko munculnya bakteri resisten, efek samping obat, dan kemungkinan interaksi obat.

Daftar Pustaka

1. Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. *Eur Resp Mon.* 2011;52:1-10.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European respiratory society guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50:1-23.
3. Bird K, Memon J. Bronchiectasis. , In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2017. [cited 2021 Nov 20] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430810/>
4. Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(48):809-15.
5. Al-Shirawi N, Al-Jahdali H, Al-Shimemeri A. Pathogenesis, etiology, and treatment of bronchiectasis. *Ann Thorac Med.* 2006;1(1):41-51.
6. Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? *F1000 Faculty Rev.* 2017;527:1-12.
7. McDougall C. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Dandan RH, Knollman BC, editor. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* 13th ed. New York: McGraw-Hill Company, 2018. p1049-65.
8. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respiratory Medicine.* 2014;108:1397-408.
9. Figueiredo B, Ibiapina C. Role of macrolide in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pulmonary Medicine.* 2011:1-5.
10. Sanofi Product Information Rulid® & Rulid D®. Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd. 2012. [cited 2021 Nov 20] available from : <https://www.e-lactancia.org/media/papers/Roxithromycin-DS-Sanofi2012.pdf>.
11. Scaglione F, Rossoni G. Comparative antiinflammatory effects of roxithromycin, azithromycin, and clarithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41:47-50.
12. Hill AT. Macrolid for clinically significant bronchiectasis in adults who should receive this treatment? *Chest.* 2016;150(6):1187-93.
13. Neeraja K, Nimmagada R, Swathi Remella SKD, Manasa RV. Comparison of anti-inflammatory effect of newer macrolides with eteroxib in 0.1 mL of 1% carrageenan induced rat hind paw oedema by digital plethysmograph. *IOSR J Med Dent Sc.* 2016;15(12):25-8.
14. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo controlled study. *Eur Respir J.* 1997;10:994-9.
15. Tsang KWT, Ho PI, Chan KN, Ip MSM, Lam WK, Ho CS, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 1999;13:p361-4.
16. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Victory JM, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med.* 2005;4(2):117-22.
17. Yalçın E, Kiper N, Özçelik U, Doğru D, Firat P, Şahin A, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical condition in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:49-55.
18. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, Middleton P, Ward C, Rutherford RM. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir. Med.* 2008;102:1494-6.
19. Serisier DJ, Martin ML. Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with frequent ineffective exacerbations. *Respir. Med.* 2011;105:946-9.
20. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effects of long-term, low dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic

- fibrosis bronchiectasis: The BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260-7.
21. Altenburg J, De Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, Van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-9.
 22. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:660-7.
 23. Trinanty IM. Pengaruh pemberian *low-dose* eritromisin oral 2×250 mg selama 8 minggu terhadap gejala klinis bronkiektasis stabil. Universitas Indonesia. 2006:1-74. Tesis
 24. Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long term use of macrolids in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2015;15(160):1-10.
 25. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3):1-12.