

# Pengaruh Azitromisin Dosis Rendah Terhadap Lama Waktu Perbaikan Klinis, Kadar IL-8 dan Neutrofil Sputum Penderita Pneumonia

Leonardo H. Simandjuntak, Reviono, Harsini

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta - RSUD dr. Moewardi Surakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Pneumonia merupakan inflamasi akut parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme. Inflamasi yang terjadi merupakan respons imun penting saat terjadinya infeksi bakteri. Respons imun yang terjadi akan menginduksi makrofag alveolar mengeluarkan IL-8 yang memediasi perpindahan neutrofil ke dalam alveolar untuk mengeluarkan reactive oxygen species (ROS) dan protease. Azitromisin dosis rendah memiliki efek antiinflamasi yang digunakan pada penyakit inflamasi kronis di paru sehingga penggunaannya pada pneumonia menarik untuk dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian azitromisin dosis rendah terhadap lama waktu perbaikan klinis, kadar IL-8 dan neutrofil sputum penderita pneumonia.

**Metode:** Penelitian ini adalah uji klinis eksperimental dengan pretest and post-test design. Subjek penelitian adalah pasien pneumonia yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Juli – Agustus 2016. Sampel diambil secara consecutive sampling sebanyak 30 pasien. Kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi tambahan azitromisin 250 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) mendapat tambahan plasebo.

**Hasil:** Pemberian azitromisin dosis rendah secara statistik bermakna menurunkan kadar IL-8 (penurunan =  $-90,31 \pm 89,30$ ;  $P=0,002$ ) dan Neutrofil sputum (penurunan =  $-35,73 \pm 25,25$ ;  $P=0,0001$ ) pasien pneumonia. Terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $P=0,0001$ ) terhadap lama waktu perbaikan klinis antara kelompok perlakuan ( $3,87 \pm 0,64$  hari) dan kontrol ( $5,60 \pm 0,91$  hari).

**Kesimpulan:** Penambahan azitromisin 250 mg/hari selama rawat inap menyebabkan penurunan kadar IL-8 serum, Neutrofil sputum, dan berpengaruh terhadap lama waktu perbaikan klinis penderita pneumonia. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 39-47)

**Kata kunci:** azitromisin dosis rendah, pneumonia, IL-8 serum, neutrofil sputum, lama waktu perbaikan klinis

## Effect of Low Dose Azithromycin Towards The Long Period of Clinical Improvement, Level of IL-8 And Sputum Neutrophil of Pneumonia Patients

### Abstract

**Backgrounds:** Pneumonia is an acute inflammation of the lung parenchyma caused by microorganisms. Inflammation is an immune response that occurs when bacterial infection. The immune response that occurs will induce alveolar macrophages secrete IL-8 which mediates the movement of neutrophils into the alveolar to release reactive oxygen species (ROS) and protease. Low-dose azithromycin has anti-inflammatory effects that are used on a chronic inflammatory disease of the lung, so its use in pneumonia interesting to do. This study aimed to determine the effect of low-dose azithromycin towards the long period of clinical improvement, level of IL-8 and sputum neutrophil of pneumonia patients.

**Method:** This research is an experimental study with pretest and post-test design. Subjects were patients with pneumonia who were treated at the Hospital Dr. Moewardi Surakarta in July - August 2016. Samples were taken by consecutive sampling as many as 30 patients. treatment group (n = 15) received additional therapy of azithromycin 250 mg / day and the control group (n = 15) received additional placebo.

**Result:** Supplementation of low-dose azithromycin was significantly reduced levels of IL-8 (reduction =  $-90.31 \pm 89.30$ ;  $P=0.002$ ) and sputum neutrophil (reduction =  $-35.73 \pm 25.25$ ;  $P=0.0001$ ) in pneumonia patients. There is a statistically significant difference ( $P=0.0001$ ) of the long period of clinical improvement between treatment groups ( $3.87 + 0.64$  days) and control ( $5.60+ 0.91$  days).

**Conclusion:** Supplementation 250 mg/day of azithromycin during hospitalization led to decreased levels of IL-8 serum, sputum neutrophil, and affect the long period of clinical improvement in pneumonia patients. (*J Respir Indo* 2018; 38(1): 39-47)

**Keywords:** low-dose azithromycin, pneumonia, IL-8, sputum neutrophil, long period of clinical improvement

## PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan penyakit infeksi saluran napas bawah yang banyak terjadi dan menjadi penyebab kematian dan kesakitan terbanyak di dunia. Infeksi saluran napas bawah termasuk pneumonia komunitas menduduki urutan ke-3 dari 30 penyebab kematian di dunia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) mendefinisikan pneumonia sebagai suatu peradangan parenkim paru disebabkan mikroorganisme selain *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat akut.<sup>1</sup>

Data dari beberapa rumah sakit di Indonesia tahun 2012 menunjukkan bahwa penyebab terbanyak pneumonia komunitas di ruang rawat inap dari bahan sputum adalah kuman gram negatif seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>1</sup> Holter dkk melakukan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) pada 267 pasien rawat inap pneumonia komunitas untuk mencari etiologi CAP dengan hasil terbanyak yaitu *Streptococcus pneumoniae*.<sup>2</sup>

Inflamasi akut yang terjadi pada pneumonia adalah respons imun yang penting saat terjadinya infeksi bakteri. Bakteri patogen mengeluarkan produk yang disebut *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) untuk dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti *toll like receptor* (TLR) yang terdapat di permukaan makrofag alveolar, hal ini akan menginduksi produksi sitokin proinflamasi seperti *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) dan kemokin seperti Interleukin-8 (IL-8). Mediator inflamasi akan bekerja pada jaringan target termasuk pembuluh darah paru untuk menginduksi ekstravasasi neutrofil ke jaringan.<sup>3</sup>

Pertumbuhan mikroorganisme di paru tidak akan terjadi dalam keadaan sehat, apabila terjadi ketidakseimbangan antara daya tahan tubuh, mikroorganisme dan lingkungan menyebabkan mikroorganisme masuk sampai menimbulkan penyakit. Risiko terjadinya infeksi di paru tergantung pada kemampuan mikroorganisme untuk mencapai dan merusak permukaan epitel saluran napas. Mikroorganisme memiliki beberapa cara dalam

mencapai permukaan saluran napas, yaitu melalui inokulasi langsung, penyebaran melalui pembuluh darah, inhalasi bahan aerosol dan kolonisasi pada permukaan mukosa. Kolonisasi merupakan cara mikroorganisme untuk mencapai permukaan saluran napas yang terbanyak.<sup>4</sup>

Bakteri gram negatif memiliki membran luar yang tidak dimiliki oleh bakteri gram positif. Membran luar memiliki peran utama untuk melindungi bakteri dari lingkungan luar dan stabilisasi membran dalam. Bakteri gram negatif memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis. Membran luar memiliki lapisan lipid yang disebut lipid A. Lipopolisakarida (LPS) merupakan komponen utama dari membran luar bakteri dan senyawa penting yang menentukan kelangsungan hidup bakteri. Lipopolisakarida terdiri dari tiga bagian berbeda yaitu lipid A, inti (*core*) yang terdiri dari dua atau lebih 2-keto-3-deoksi asam oktanoat (KDO) terkait dengan lipid A dan antigen O.<sup>5,6</sup>

Lipopolisakarida akan berikatan dengan protein membentuk *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) yang dapat langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral. *lipopolysaccharide binding protein* akan bereaksi dengan makrofag alveolar melalui TLR4 dengan perantara reseptor CD14, selanjutnya sinyal melalui *myeloid differentiation primary response gene 88* (MyD88) menginduksi aktivasi *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) makrofag dan mengekspresikan berbagai macam sitokin proinflamasi yaitu *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-8.<sup>7</sup> Interleukin-8 sebagai kemoatraktan meningkatkan adhesi neutrofil dengan sel endotel dan menyebabkan migrasi neutrofil ke dalam alveoli. Neutrofil akan bermigrasi dan mengeluarkan enzim protease, defensin, hidrogen peroksida yang akan membunuh bakteri.<sup>8,9</sup>

Eksotoksin yang diproduksi oleh bakteri gram positif bertindak sebagai superantigen, disamping itu bakteri gram positif mengandung sejumlah komponen dinding sel yang imunogenik seperti *lipoteichoic acid* (LTA). Superantigen dapat merusak integritas membran sel imun secara langsung. Eksotoksin yang berperan sebagai superantigen tidak seperti antigen lain, superantigen berikatan

langsung dengan bagian terluar molekul MHC II pada APC dan rantai  $\beta$  ( $V\beta$ ) dari reseptor sel T (TCR) yang akan mengaktivasi sel T untuk mengeluarkan substansi dari T-helper 1 (Th1) yaitu IFN- $\gamma$ , IL-2 dan IL-12. Interferon- $\gamma$  mengaktifkan makrofag untuk meningkatkan fagositosis dan mengeluarkan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-8. Aktivasi sel T juga mengeluarkan substansi sel Th2 untuk meregulasi antibodi dalam melawan organisme ekstraseluler. Limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Dalam keadaan normal sitokin yang dihasilkan oleh Th1 dan Th2 akan selalu membuat keseimbangan, adakalanya saling memacu tetapi juga saling menghambat.<sup>7,10,11</sup>

Migrasi neutrofil dari kapiler paru ke alveoli harus melalui endotel pembuluh darah yang memakan waktu 2-5 menit dan basal membran yang membutuhkan waktu lebih lama (5-15 menit). Selektin, integrin dan kemokin bekerja bersama untuk mengatur interaksi leukosit-endotel yang diperlukan dalam migrasi neutrofil ke jaringan. Proses migrasi neutrofil memiliki beberapa tahapan yaitu menggulir, aktivasi, adhesi dan migrasi.<sup>12</sup> Neutrofil menggulir atas pengaruh ikatan antara selektin dan endotel dengan musin pada permukaan neutrofil. Kemokin (IL-8) di produksi oleh makrofag setelah terpajan bakteri patogen, peningkatan kemokin akan menyebabkan peningkatan afinitas integrin. Integrin adalah molekul adhesi yang terdiri dari rantai  $\alpha$  dan  $\beta$ . Rantai  $\beta$  (CD18) diekspresikan oleh neutrofil dan berpasangan dengan rantai  $\alpha$  (CD11). Molekul CD11/CD18 mengikat ligan termasuk *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). kemokin yang dilepaskan ke permukaan sel endotel akan berikatan dengan reseptor spesifik yang terdapat di permukaan neutrofil. Interleukin-8 memacu perubahan integrin.<sup>12,13</sup>

Aktivitas antiinflamasi dari azitromisin dicapai melalui penghambatan produksi neutrofil dan kemoatraktan (IL-8). Sitokin dan kemokin merupakan regulator kunci dari respons inflamasi yang terdiri dari komponen proinflamasi (TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-8 dan IFN) dan antiinflamasi (IL-10). Azitromisin, eritromisin, klaritromisin dapat menurunkan produksi

dan sekresi IL-8 oleh makrofag alveolar dengan cara menghambat Nf- $\kappa$ B. Azitromisin terbukti menghambat kemotaksis dan infiltrasi neutrofil ke dalam saluran napas, menekan sintesis dan sekresi mukus dengan menghambat ekspresi gen *muc5ac*.<sup>14,15</sup>

Pengobatan pneumonia terdiri atas antibiotik dan pengobatan suportif. Pemberian antibiotik pada penderita pneumonia sebaiknya didasarkan pada data mikroorganisme dan hasil uji kepekaan. Pemberian terapi tambahan seperti antiinflamasi ditujukan untuk mempercepat pebaikan klinis Penderita dan diharapkan dapat menurunkan mortalitas.<sup>4,16</sup>

## METODE

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Juli 2016 sampai memenuhi jumlah subjek sampel. Metode yang dilakukan adalah uji klinis eksperimental dengan *pretest and post-test design*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel terdiri dari 30 penderita pneumonia terdiri dari kelompok perlakuan (n=15) mendapatkan terapi tambahan azitromisin 250 mg/hari dan kelompok kontrol (n=15) mendapat terapi empirik ditambah plasebo selama perawatan.

Kriteria inklusi adalah penderita pneumonia komunitas, HCAP, umur lebih dari 18 tahun, sepsis, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah Penderita *Hospital acquired pneumonia*/ pneumonia nosokomial, pasien dalam pengobatan menggunakan azitromisin, gangguan fungsi ginjal akut/kronik, penyakit infeksi selain pneumonia, hamil dan menolak berpartisipasi. Kriteria diskontinyu terdiri dari muncul efek samping berat dari azitromisin selama penelitian, meninggal dunia selama *follow up* dan mengundurkan diri.

Penderita pneumonia yang datang ke RSUD Dr. Moewardi, Solo dan dirawat sebagai subjek diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan, selanjutnya penandatanganan lembar persetujuan jika pasien bersedia ikut penelitian. Pasien yang bersedia ikut dalam penelitian dan

memenuhi kriteria inklusi diberikan edukasi, dicatat identitasnya, riwayat penyakit, riwayat merokok dan lainnya seperti tercantum dalam formulir yang disediakan.

Data awal yang digunakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan foto toraks. Derajat keparahan pada pneumonia komunitas dinilai menggunakan skoring PSI. Penderita diambil darah vena  $\pm 3$  mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, kemudian sputum ditampung untuk pemeriksaan neutrofil dan dicatat jam masuk perawatan. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi empirik atau definitif ditambah dengan azitromisin 250 mg/hari yang diberikan 1-2 jam sesudah makan selama perawatan dan kelompok kontrol mendapatkan terapi empirik atau definitif ditambah plasebo selama perawatan. Penderita yang mengalami perbaikan klinis, diambil darah vena kembali sebanyak 3 mL untuk diperiksa kadar IL-8 serum, neutrofil sputum, dan dihitung lama hari mencapai perbaikan klinis.

Analisis data berdistribusi normal dilakukan dengan *paired t-test* dan *independent t-test* sedangkan data berdistribusi tidak normal dilakukan dengan uji *Wilcoxon* atau uji *Mann-Whitney*.

## HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan Juli hingga Agustus 2016, dari 36 penderita pneumonia yang datang sebanyak 2 penderita masuk kriteria diskontinyu dan 4 penderita masuk dalam kriteria eksklusi sehingga tidak diikutsertakan dalam penelitian, dengan demikian jumlah penderita pneumonia yang diikutsertakan dalam penelitian sebanyak 30 orang, masing-masing 15 orang pada kelompok perlakuan dan kontrol.

Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil bahwa subjek berjenis kelamin perempuan pada kelompok kontrol ada 5 orang (33.3%), dan kelompok perlakuan ada 5 orang (33.3%), subjek dengan jenis kelamin laki-laki pada kelompok kontrol ada 10 orang (66.7%) dan pada

kelompok perlakuan ada 10 orang (66.7%). Hasil uji mendapatkan nilai  $P=1,000$  sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada karakteristik jenis kelamin antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Rata-rata umur (tahun) subjek pada kelompok perlakuan adalah  $51,59 \pm 13,22$ , sedangkan pada kelompok kontrol  $56,73 \pm 13,58$ . Nilai  $P=0,335$  yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara umur subjek pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Rerata kadar leukosit pada kelompok perlakuan ( $15660 \pm 9645$ ) dan kelompok kontrol ( $11366 \pm 5151$ ) dengan nilai  $P=0,319$ .

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok		P	
	Perlakuan	Kontrol		
Jenis Kelamin <sup>a</sup>				
Perempuan	5 (33.3%)	5 (33.3%)	1.000	
Laki-laki	10(66.7%)	10(66.7%)		
Umur <sup>c</sup>	$51.59 \pm 13.22$	$56.73 \pm 13.58$	0.335	
Riwayat Merokok <sup>a</sup>				
Tidak Merokok	6 (40.0%)	5 (33.3%)	0.705	
Merokok	9 (60.0%)	10 (66.7%)		
IMT <sup>b</sup>				
<18.5	4 (26.7%)	6 (40.0%)	0.890	
18.5-22.9	10 (66.7%)	6 (40.0%)		
>22.9	1 (6.7%)	3 (20.0%)		
Riwayat Perawatan <sup>b</sup>				
Tidak	5 (33.3%)	2 (13.3%)	0.390	
Ya	10 (66.7%)	13 (86.7%)		
Leukosit <sup>d</sup>	$15660 \pm 9645$	$11366 \pm 5151$	0.319	
Kultur Sputum <sup>a</sup>				
Acinetobacter sp	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0.977	
Enterobacter cloacae	1 (6.7%)	1 (6.7%)		
Eschericcia colli	1 (6.7%)	1 (6.7%)		
Klebsiella pneumonia	2 (13.3%)	2 (13.3%)		
Streptococcus mitis	1 (6.7%)	0 (0.0%)		
Pseudomonas sp	1 (6.7%)	1(6.7%)		
Lain-lain	4 (26.7%)	3 (20.0%)		
No Growth	3 (20.0%)	5 (33.3%)		
Komorbid <sup>a</sup>				
Bekas TB	2 (13.3%)	2 (13.3%)		0.707
Bronkiektasis	1 (6.7%)	0 (0.0%)		
DM	1 (6.7%)	0 (0.0%)		
HHD	1 (6.7%)	1 (6.7%)		
Keganasan	3 (20.0%)	4 (26.7%)		
Lain-lain	4 (26.7%)	2 (13.3%)		
PPOK	1 (6.7%)	4 (26.7%)		
Sepsis	2 (13.3%)	2 (13.3%)		

Ket: <sup>a</sup>=Data kategorik nominal menggunakan uji *Chi Square*; <sup>b</sup>=Data kategorik ordinal menggunakan uji *Mann-Whitney*; <sup>c</sup>=Data numerik berdistribusi normal menggunakan uji *independent t*; <sup>d</sup>=Data numerik tidak berdistribusi normal menggunakan uji *Mann-Whitney*

Pada variabel riwayat merokok, IMT, riwayat perawatan, leukosit, kultur sputum, dan penyakit penyerta memiliki nilai  $P>0,05$ , sehingga tidak ada perbedaan yang bermakna pada karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol (secara statistik homogen).

Tabel 2. Perbedaan kadar IL-8 pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	IL-8 (pg/ml)			P
	Pre	Post	Post-Pre	
Perlakuan	132,36±103,47	42,05±46,33	-90,31±89,30	0,002 <sup>d</sup>
Kontrol	123,82±110,17	113,53±107,08	-10,29±53,47	0,307 <sup>d</sup>
P	0,575 <sup>b</sup>	0,025 <sup>b</sup>	0,006 <sup>a</sup>	

Keterangan: Hasil pengamatan kadar IL-8 dideskripsikan dengan *mean*± SD, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti penurunan. <sup>a</sup> uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel t test*), <sup>b</sup> uji beda kelompok tidak berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*mann whitney*).<sup>c</sup>uji beda kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel t test*). <sup>d</sup>uji beda kelompok berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*wilcoxon rank test*). Perubahan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan *P*<0,05.

Tabel 3. Perbedaan kadar neutrofil sputum pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol

Kelompok	Neutrofil (%)			P
	Pre	Post	Post-Pre	
Perlakuan	70,67±19,01	34,93±13,56	-35,73±25,25	0,000 <sup>c</sup>
Kontrol	68,07±26,23	58,93±23,11	-9,13±35,48	0,336 <sup>c</sup>
P	0,758 <sup>a</sup>	0,009 <sup>a</sup>	0,025 <sup>a</sup>	

Keterangan: Hasil pengamatan kadar Neutrofil dideskripsikan dengan *mean*± SD, nilai negatif pada selisih (post – pre) berarti penurunan. <sup>a</sup> uji beda kelompok tidak berpasangan lulus syarat normalitas (*independent sampel t test*), <sup>b</sup> uji beda kelompok tidak berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*mann whitney*).<sup>c</sup>uji beda kelompok berpasangan lulus syarat normalitas (*pair sampel t test*). <sup>d</sup>uji beda kelompok berpasangan tidak lulus syarat normalitas (*wilcoxon rank test*). Perubahan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan *P*<0,05.

Tabel 2 menunjukkan perbedaan kadar IL-8 pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol. Uji normalitas sebaran data kadar IL-8 pre-post antara kelompok perlakuan dan kontrol menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Sebaran data normal menggunakan *paired T test* (kelompok berpasangan) dan *independent T test* (kelompok tidak berpasangan), sebaliknya bila didapatkan sebaran data tidak normal maka digunakan uji *Wilcoxon* (berpasangan) dan uji *Mann-Whitney* (tidak berpasangan). Berdasarkan Uji *Shapiro-Wilk*, distribusi data hasil pengamatan kadar IL-8 tidak lulus syarat normalitas, sehingga uji beda kelompok tidak berpasangan dengan *Mann Whitney*, uji beda kelompok berpasangan dengan uji *Wilcoxon Rank Test*. Sedangkan selisih pre-post berdistribusi normal sehingga uji beda kelompok tidak berpasangan dengan *Independent Sampel t Test*.

Kadar IL-8 pre kelompok perlakuan didapatkan rerata 132,36±103,47 dan post rata-rata 42,05±46,33. Selisih perubahan kadar IL-8 post-pre kelompok perlakuan didapatkan mengalami penurunan rerata -90,31±89,30. Kadar IL-8 pre kelompok kontrol didapatkan rerata 123,82±110,17 dan post rerata 113,53±107,08. Selisih perubahan kadar IL-8 post-pre kelompok kontrol mengalami penurunan rerata -10,29±53,47. kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata kadar IL-8 -90,31±89,30 yang bermakna secara statistik

(*P*=0,002), sedangkan pada kelompok kontrol juga mengalami penurunan rerata kadar IL-8 -10,29±53,47 tetapi tidak bermakna secara statistik (*P*=0,307). Perbandingan selisih penurunan tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna (*P*=0,006). Perbandingan hasil pengamatan kadar IL-8 post didapatkan bahwa kelompok perlakuan mendapatkan hasil rerata 42,05±46,33 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol 113,53±107,08.

Perbedaan kadar neutrofil sputum pre, post dan selisih post-pre kelompok perlakuan dan kontrol seperti terlihat pada Tabel 3. Kadar neutrofil pre kelompok perlakuan didapatkan rerata 70,67±19,01 dan post rerata 34,93±13,56. Selisih perubahan kadar neutrofil akhir dan awal (post-pre) kelompok perlakuan didapatkan mengalami penurunan rerata -35,73±25,25. Kadar neutrofil pre kelompok kontrol didapatkan rerata 68,07±26,23 dan post rerata 58,93±23,11. Selisih perubahan kadar neutrofil (post-pre) kelompok kontrol didapatkan mengalami penurunan rerata -9,13±35,48.

Berdasarkan tabel tersebut diketahui bahwa kelompok perlakuan mengalami penurunan kadar neutrofil rata-rata (-35,73±25,25) yang bermakna secara statistik (*P*=0,0001), sedangkan pada kelompok kontrol mengalami penurunan kadar neutrofil tetapi tidak bermakna secara statistik (*P*=0,336) dengan penurunan rerata -9,13±35,48 dan perbandingan selisih penurunan tersebut

menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $P=0,025$ ). Perbandingan hasil pengamatan kadar neutrofil post didapatkan bahwa kelompok perlakuan mendapatkan hasil kadar neutrofil lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $P=0,009$ ).

Tabel 4. Perbandingan lama waktu perbaikan klinis antara kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Perlakuan	Kontrol	P
Lama waktu perbaikan klinis	3,87±0,64	5,60±0,91	0,0001

Keterangan: Lama waktu perbaikan klinis pada kelompok perlakuan dan kontrol berdistribusi normal sehingga uji beda sampel tidak berpasangan menggunakan uji *independen sampel t test*. Perbedaan dinyatakan bermakna apabila uji menghasilkan  $P<0,05$ .

Tabel 4 menunjukkan perbedaan lama waktu perbaikan klinis pada kelompok perlakuan dan kontrol. Lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan rerata 3,87±0,64 hari sedangkan lama waktu perbaikan klinis pada kelompok kontrol rerata 5,60±0,91. Berdasarkan tabel tersebut maka diketahui terdapat perbedaan yang bermakna lama waktu perbaikan klinis dalam hari antara kelompok perlakuan (3,87±0,64) dan kontrol (5,60±0,91), secara statistik didapat nilai  $P<0,05$ .

## PEMBAHASAN

Penatalaksanaan pneumonia bertujuan eradikasi patogen penyebab dan menghilangkan gejala klinis dengan pemberian antimikroba sebagai terapi utama. Pertumbuhan mikroorganisme di paru tidak akan terjadi dalam keadaan sehat, apabila terjadi ketidakseimbangan antara respons imun tubuh, mikroorganisme dan lingkungan menyebabkan mikroorganisme masuk sampai menimbulkan penyakit.<sup>1</sup> Respons imun yang menghasilkan reaksi inflamasi untuk mengeliminasi mikroba patogen dibutuhkan untuk mengatasi infeksi, tetapi inflamasi yang berlebihan dan terus menerus terjadi dapat menyebabkan kerusakan organ.<sup>17</sup> Pemberian antiinflamasi dalam hal ini azitromisin dosis rendah sebagai terapi tambahan diperlukan untuk menekan inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan.

Selama terjadinya proses inflamasi, berbagai jenis sel-sel inflamasi diaktifkan. Proses inflamasi

tersebut mengeluarkan sitokin dan mediator untuk mengatur sel-sel inflamasi. Infeksi bakteri yang menyerang pertahanan paru memicu inflamasi akut dan melibatkan imunitas bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan mengenali patogen melalui reseptor yang dinamakan *pattern recognition receptors* (PRRs). *Pattern recognition receptors* juga terdiri dari *nucleotide oligomerization domain* (NOD)-like receptors (NLRs) yang berfungsi sebagai regulator respons imun bawaan terhadap mikroba patogen. Stimulasi NLRs mengaktifkan protein kinase dan *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B). Aktivasi NF- $\kappa$ B akan memproduksi kemokin, molekul adesi dan sitokin proinflamasi. Aktivasi ini menyebabkan pelepasan Interleukin 8 (IL-8) yang menarik neutrofil ke tempat infeksi. Interleukin 8 meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel kapiler, selanjutnya memediasi perpindahan neutrofil ke dalam alveolar. Neutrofil yang bermigrasi ke dalam alveolar menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), protease dan *reactive nitrogen species* (RNS).<sup>7,18,19</sup>

Azitromisin dikenal sebagai antimikroba yang dalam berbagai penelitian *invivo* dan *invitro* memiliki aktivitas antiinflamasi. Azitromisin menghambat sintesis protein bakteri dengan terikat pada subunit 50S di ribosom bakteri. Aktivitas antiinflamasi dari azitromisin dicapai melalui penghambatan produksi neutrofil dan kemoatraktan (IL-8).<sup>14,20</sup> Penelitian Stellari dkk mengatakan bahwa azitromisin sebagai antiinflamasi menghambat NF- $\kappa$ B mengeluarkan sitokin proinflamasi dan kemokin. Penelitian lain yaitu Vrancic dkk mendapatkan bahwa azitromisin menghambat fosforilasi I $\kappa$ k dan aktivasi NF- $\kappa$ B. Verleden dkk pada penelitiannya mendapatkan penurunan kadar IL-8 dari bilasan bronkus setelah pemberian azitromisin 250 mg selama 5 hari kemudian dilanjutkan tiga kali seminggu selama 3 bulan.<sup>21-23</sup> Pemberian azitromisin pada penelitian ini diharapkan dapat menurunkan kadar IL-8 serum dan neutrofil sputum sehingga dapat mempercepat waktu perbaikan klinis penderita pneumonia.

Interleukin-8 (IL-8) merupakan kemokin pertama yang disekresi oleh makrofag untuk mengaktifkan neutrofil pada saat inflamasi. Kemokin

inflamasi diinduksi oleh respons terhadap infeksi. Penelitian pengaruh azitromisin 250 mg/hari terhadap kadar IL-8 belum pernah dilakukan pada pasien pneumonia sebelumnya. Efek azitromisin terhadap kadar IL-8 pernah dilakukan pada penyakit-penyakit kronis seperti asma, *cystic fibrosis* dan PPOK. Penambahan azitromisin 250 mg/hari melalui oral selama perawatan, pada penelitian ini terbukti dapat menurunkan rerata kadar IL-8 serum dimana dari hasil penelitian didapatkan kelompok perlakuan mengalami penurunan rerata kadar IL-8 ( $-90,31 \pm 89,30$ ) yang bermakna secara statistik ( $P=0,002$ ). Penurunan rerata kadar IL-8 serum ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya dan teori yang menyebutkan efek antiinflamasi azitromisin dapat menurunkan IL-8 melalui penghambatan NF- $\kappa$ B.

Neutrofil merupakan sel fagosit pertama yang dikerahkan ke tempat bakteri masuk dan berkembang dalam tubuh. Neutrofil berada dalam sirkulasi 7-10 jam sebelum bermigrasi ke jaringan dan hidup selama beberapa hari dalam jaringan. Neutrofil disebut juga leukosit polimorfonuklear (PMN), banyak terdapat di sirkulasi sel darah putih dan memediasi fase awal reaksi inflamasi.<sup>24,25</sup> Respons inflamasi oleh karena infeksi bakteri di parenkim paru menyebabkan migrasi neutrofil dari kapiler paru. Produksi IL-8 akan mengaktifkan neutrofil di sirkulasi untuk bermigrasi ke dalam alveolar, dalam perjalanan proses ini neutrofil berubah dari bentuk tidak aktif menjadi aktif. Aktivasi neutrofil menyebabkan sekresi protein bakterisidal dan ROS.<sup>26</sup>

Penelitian pengaruh azitromisin 250 mg/hari terhadap kadar neutrofil sputum pada subjek pneumonia belum pernah dilakukan sebelumnya. Pada penelitian ini terjadi penurunan kadar neutrofil sputum kelompok perlakuan rerata ( $-35,73 \pm 25,25$ ) yang bermakna secara statistik ( $P=0,000$ ). Peneliti menduga hal ini dipengaruhi oleh turunnya kadar IL-8. Sebagaimana diketahui produksi IL-8 akan mengaktifkan neutrofil di sirkulasi untuk bermigrasi ke dalam alveolar, dalam perjalanan proses ini neutrofil berubah dari bentuk tidak aktif menjadi aktif.

Penelitian pengaruh penambahan azitromisin 250 mg/hari terhadap lama waktu perbaikan klinis Penderita pneumonia belum pernah peneliti temukan sebelumnya. Rerata lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan  $3,87 \pm 0,64$  hari sedangkan kelompok kontrol  $5,60 \pm 0,91$  hari. Hasil penelitian menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ( $P=0,000$ ) antara kelompok perlakuan dan kontrol, oleh karena itu lama waktu perbaikan klinis kelompok perlakuan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan respons inflamasi diharapkan dapat mempercepat lama waktu perbaikan klinis.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan pemberian azitromisin 250 mg/hari selama rawat inap dapat menurunkan kadar IL-8 serum, neutrofil sputum dan mempercepat lama waktu perbaikan klinis penderita pneumonia. Disarankan perlu dipertimbangkan penggunaan azitromisin dosis rendah sebagai terapi tambahan pada penderita pneumonia dan sebaiknya perlu dipertimbangkan untuk melakukan penelitian dengan sarana laboratorium 24 jam kerja.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia komunitas. Edisi II. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta; 2014. p.1-52.
2. Holter JC, Muller F, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, Ueland T, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis.* 2015;15:64.
3. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140:771-6.
4. Soedarsono. Pneumonia. In: Wibisono MJ, Hariadi S, Winariani, editors. Buku ajar ilmu penyakit paru. 2<sup>nd</sup> edition. Surabaya:

- Departemen ilmu penyakit paru FK UNAIR; 2010. p. 149-79.
5. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2:a000414.
  6. Van Amersfoort ES, Van berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clinical Microbiol Rev.* 2003;3:379-414.
  7. Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, Walker J, Sarmiento X, Guardiola J, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res.* 2009;2:1-11.
  8. Balamayooran G, Batra S, Fessler MB, Happel KI, Jeyaseelan S. Mechanism of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43:5-16.
  9. Samitas K, Gaga M, Chorianopoulos D. Immunological mechanisms in the lung. *Pneumon.* 2007;20:274-84.
  10. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence.* 2014;5:213-8.
  11. Guntur H. Sitokin yang berperan dalam SIRS dan sepsis. In: Diding, editor. *SIRS, sepsis, dan syok septik (imunologi, diagnosis, penatalaksanaan).* Sebelas Maret University Press. Surakarta; 2008. p.19-30.
  12. Abbas AK. Cells and tissues of the immune system. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology.* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012a. p. 15-34.
  13. Mizgerd JP. Molecular mechanisms of neutrophil recruitment elicited by bacteria in the lungs. *Immunology.* 2002;14:123-32.
  14. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen and host directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of inflammation.* 2015. [Cited 2015 Oktober 10<sup>th</sup>]. Available from: <http://www.hindawi.com>.
  15. Kanoh S and Rubin BK. Mechanism of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:590-615.
  16. Irfan M, Farooqi J, Hasan R. Community acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:1-11.
  17. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;358, pp. 716-727.
  18. Abbas AK. *Innate immunity.* In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology.* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012b. p. 55-88.
  19. Craig A, Mai J, Cai S, Jeyaseelan S. Neutrophil recruitment to the lungs during bacterial pneumonia. *Infection and Immunity.* 2009;77:568-75.
  20. Chambers HF. Antimicrobial agents: Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 10<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill; 2001. p.1239-65.
  21. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharma Res Per.* 2014;2:1-9.
  22. Vrancic M, Banjanac M, Nujic K, Bosnar M, Murati T, Munic V, et al. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol.* 2011;165:1348-60.
  23. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:566-70.
  24. Baratawidjaja KG and Rengganis I. Sel-sel sistem imun nonspesifik. In: Ambara, editor. *Imunologi dasar.* 10<sup>th</sup> ed. Jakarta: Badan penerbit FK UI; 2012. p.57-89.
  25. Abbas AK. Cells and tissues of the immune system. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Cellular and molecular immunology.* 7<sup>th</sup>



edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012c.  
p.15-34.

26. Bordon J, Aliberti S, Fernandez-Botran R, Uriarte SM, Rane MJ, Duvvuri P, et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2013;17:76-83.