

Laporan kasus berbasis bukti

Efektivitas Azitromisin Untuk Pencegahan *Bronchopulmonary Dysplasia* pada Bayi Prematur

Ayu Sasmita Rany, Putri Maharani Tristanita Marsubrin

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. *Bronchopulmonary dysplasia* (BPD) merupakan salah satu komplikasi terbanyak pada bayi prematur dan juga merupakan prediktor penting terjadinya gangguan perkembangan. Upaya untuk mencegah BPD penting dilakukan untuk menurunkan angka mortalitas bayi prematur.

Tujuan. Mengetahui efektivitas azitromisin dalam pencegahan BPD pada bayi prematur.

Metode. Penelusuran pustaka dilakukan secara ekstensif melalui beberapa pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *Cochrane*, *Google scholar*, dan *EBSCO* dengan kata kunci “*neonates*”, “*OR*” “*newborn*”, “*AND*” “*preterm*”, “*OR*” “*premature*”, “*AND*” “*azithromycin*”, “*AND*” “*bronchopulmonary dysplasia*”.

Hasil. Penelusuran literatur diperoleh 1 artikel yang terpilih kemudian dilakukan telaah kritis, yaitu studi telaah sistematik dan meta-analisis oleh Razak dkk, dengan *level of evidence* 1a. Studi tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok untuk luaran BPD pada seluruh bayi prematur (RR 0,92, IK 95%, 0,71-1,19, p=0,53). Namun, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapat azitromisin dan kelompok yang mendapat plasebo atau tidak mendapat terapi untuk luaran angka kematian atau BPD pada bayi prematur dengan *Ureaplasma* positif (RR 0,83, IK 95%, 0,70-0,99, p=0,04). Durasi penggunaan suplementasi oksigen lebih rendah secara bermakna pada kelompok azitromisin dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat terapi (rerata perbedaan -6,06%, IK 95%, -7,4 hingga -4,72, p<0,00001).

Kesimpulan. Bukti yang didapatkan menunjukkan bahwa pemberian azitromisin tidak terbukti secara bermakna dapat mencegah BPD pada seluruh bayi prematur, tetapi terdapat penurunan risiko BPD atau kematian pada bayi prematur dengan kultur *Ureaplasma* positif. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menilai efektivitas azitromisin dalam pencegahan BPD pada bayi prematur. **Sari Pediatri** 2021;23(4):270-8

Kata kunci: *bronchopulmonary dysplasia* (BPD), azitromisin, prematur

Evidence base case report

The Effectiveness of Azithromycin to Prevent *Bronchopulmonary Dysplasia* in Preterm Infants

Ayu Sasmita Rany, Putri Maharani Tristanita Marsubrin

Background. *Bronchopulmonary dysplasia* (BPD) is one of the most common complications in preterm infants. BPD is also an important predictor for neurodevelopmental disorder. New strategies are developed to prevent BPD in order to decrease mortality rate among preterm infants.

Objective. To investigate the efficacy of azithromycin to prevent BPD in preterm infants.

Method. Electronic literature searches using *Pubmed*, *Cochrane*, *Google scholar*, and *EBSCO*. with keywords “*neonates*”, “*OR*” “*newborn*”, “*AND*” “*preterm*”, “*OR*” “*premature*”, “*AND*” “*azithromycin*”, “*AND*” “*bronchopulmonary dysplasia*”.

Results. Electronic literature searches obtained one article were eligible for critical appraisal. Study by Razak et al. (*level of evidence* 1a) revealed no significant differences in BPD in all preterm infants (RR 0,92, 95% CI, 0,71-1,19, p = 0,53). However, a significantly reduced BPD or death was identified in preterm infants with *Ureaplasma*-positive (RR 0,83, 95% CI, 0,70-0,99, p = 0,04). The study also showed significantly reduced duration of supplemental oxygen with azithromycin therapy (MD -6,06%, IK 95%, -7,4 to -4,72, p<0,00001)

Conclusion. Evidence shows that azithromycin therapy does not reduce the risk of BPD in all preterm infants. But, there is significantly reduced BPD or death in *Ureaplasma*-positive preterm infants. Further trials are required to assess the effectiveness of azithromycin to prevent BPD in preterm infants. **Sari Pediatri** 2021;23(4):270-8

Keywords: *bronchopulmonary dysplasia* (BPD), azithromycin, preterm

Alamat korespondensi: Putri Maharani Tristanita Marsubrin. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Jl. Salemba no.6, Jakarta Pusat. Email: putristanita2806@yahoo.com

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) merupakan salah satu komplikasi terbanyak pada bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 28 minggu, yaitu sekitar 22% - 38%. BPD juga merupakan prediktor penting terjadinya gangguan perkembangan. Definisi BPD yang paling banyak digunakan, yaitu kondisi kebutuhan suplementasi oksigen untuk mempertahankan saturasi oksigen normal pada bayi hingga usia lebih dari 28 hari kehidupan, yaitu pada *post menstrual age* 36 minggu pada bayi dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu dan usia 56 hari pada bayi dengan usia gestasi lebih dari 32 minggu. Beberapa faktor yang berperan dalam patofisiologi terjadinya BPD, yaitu proses inflamasi, barotrauma yang diakibatkan oleh ventilasi mekanik, dan paparan oksigen yang tinggi dalam jangka waktu yang panjang.^{1,2} Insidens BPD dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, dengan faktor terpenting yaitu imaturitas bayi. Insidens BPD meningkat seiring rendahnya berat lahir bayi. Faktor risiko lain yang berperan dalam kejadian BPD yaitu korioamnionitis, ras kulit putih, jenis kelamin laki – laki, kolonisasi trakea oleh *Ureaplasma*, dan meningkatnya harapan hidup pada bayi dengan berat lahir sangat rendah. Faktor risiko lainnya, yaitu sindrom distres napas, kecil masa kehamilan, kelebihan pemberian cairan intravena, *patent ductus arteriosus*, sepsis, dan defisiensi vitamin A.²

Beberapa strategi telah dipikirkan untuk mencegah kejadian BPD, di antaranya, penggunaan alat bantu nafas non-invasif, pemberian surfaktan, penggunaan *volume-targeted ventilation* pada bayi yang menggunakan ventilasi mekanik, pemberian kafein sitrat pada hari pertama atau kedua, dan pemberian steroid dosis rendah. *Ureaplasma urealyticum* merupakan mikroorganisme di saluran kemih dan organ genital yang dapat menginvasi cairan amnion dan menyebabkan inflamasi. Mikroorganisme ini paling banyak ditemukan pada korioamnionitis dan berhubungan dengan peningkatan kejadian kelahiran prematur dan morbiditas neonatus.² Azitromisin merupakan salah satu makrolida yang merupakan agen antimikrobia dan juga dapat bekerja sebagai antiinflamasi, sehingga pemberian azitromisin dipikirkan dapat mencegah kejadian BPD. Beberapa studi melaporkan keefektifitasan dan keamanan azitromisin dalam mencegah BPD. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mencari bukti mengenai azitromisin dalam pencegahan kejadian BPD pada bayi prematur.

Kasus

Seorang bayi perempuan, usia 4 hari, dirujuk dari RSIA B dengan neonatus kecil masa kehamilan, sindrom gawat napas, berat lahir amat sangat rendah (BLASR). Bayi gemeli lahir secara bedah kaisar atas indikasi perdarahan antepartum dan gemeli, dari ibu G2P0A1 hamil 25 minggu. Ibu tidak memiliki riwayat demam, keputihan yang gatal atau berbau, serta sakit lainnya selama kehamilan. Tidak ada riwayat ketuban pecah dini pada ibu. Berat lahir bayi 670 gram dan panjang lahir 31 cm. Saat lahir, bayi menangis lemah dengan skor APGAR 6/8. Pasien langsung diintubasi saat lahir, lalu diberikan bantuan ventilasi dengan ventilator mekanik. Pasien lalu diberikan surfaktan, ampicilin sulbaktam, gentamisin, dan aminofilin. Pasien diberikan azitromisin sejak usia 1 hari untuk pencegahan BPD. Pasien lalu dirujuk ke RS C dalam kondisi terintubasi dengan ventilator modus *volume guarantee* (VG) 4 ml/kg, tekanan akhir ekspirasi 5 cmH₂O, fraksi oksigen (FiO₂) 21%.

Selama perawatan di RS C, tata laksana dari RS sebelumnya dilanjutkan. Pemberian azitromisin intravena dilanjutkan. Modus ventilator dapat diturunkan menjadi *nasal intermittent positive pressure ventilation* (NIPPV). Pada hari perawatan ke-5, kondisi sepsis pada pasien kesan perburukan, dengan klinis kejang dan peningkatan kebutuhan oksigen. Antibiotik diganti menjadi meropenem. Selanjutnya, pasien mengalami perbaikan klinis. Dari pemeriksaan kultur darah, tidak ditemukan mikroorganisme.

Masalah klinis

Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: Pada neonatus prematur, apakah azitromisin dapat mencegah terjadinya BPD?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : neonatus dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu

Intervention (I) : azitromisin

Comparison (C) : plasebo

Outcome (O) : bronchopulmonary dysplasia (BPD)

Strategi pencarian

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane*, *ProQuest* dan *Google scholar*. Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri pustaka secara ekstensif menggunakan instrumen pencari *PubMed*, *Cochrane*, *Google Scholar*, dan *EBCSCO* pada bulan Maret 2021.

Kriteria seleksi

Kata kunci yang digunakan adalah Kata kunci yang digunakan adalah “*neonates*” atau “*newborn*”, “*preterm*” atau “*premature*”, dan “*azithromycin*”, dan “*bronchopulmonary dysplasia*”. Setelah artikel didapatkan, dilakukan seleksi dengan kriteria inklusi, berbahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu sepuluh tahun terakhir, serta penelitian berupa uji klinis, kohort, studi komparatif, meta-analisis dan telaah sistematik. Kriteria eksklusi meliputi artikel tanpa *fulltext*, artikel ganda, dan penelitian yang mencakup populasi bayi dengan usia gestasi lebih dari 32 minggu. Setelah melalui proses seleksi, satu buah artikel dipilih dan ditelaah dengan memperhatikan validitas, kepentingan, dan penerapan pada pasien (Tabel 1). *Levels of evidence* ditentukan

berdasarkan klasifikasi oleh *Oxford for evidence-based medicine* untuk uji terapi.

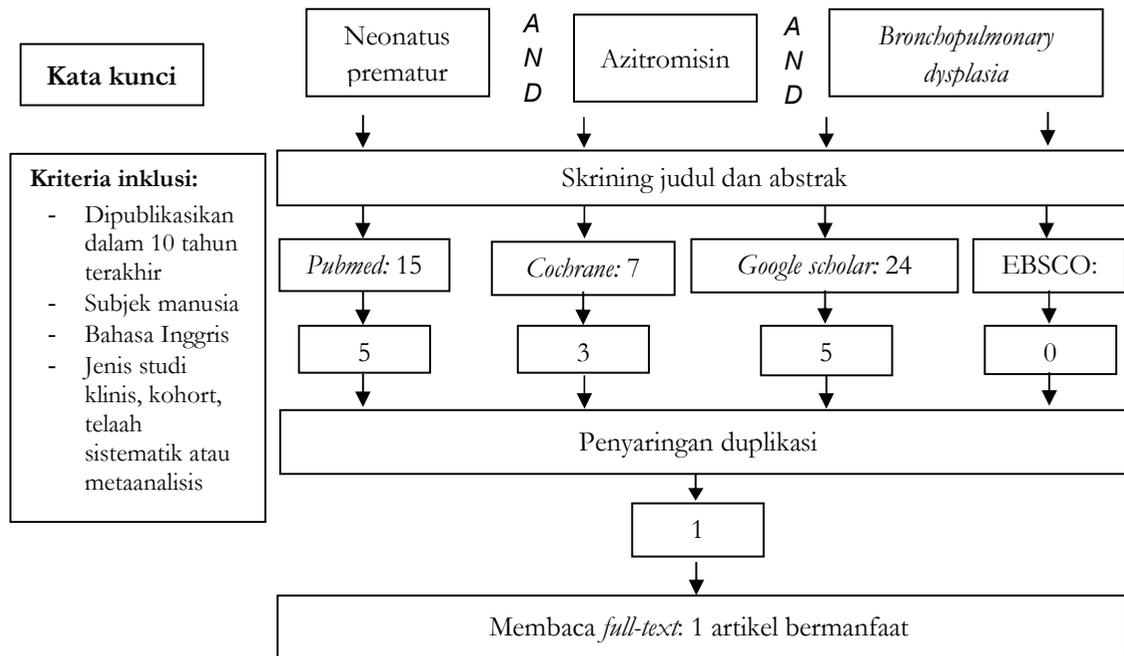
Hasil penelusuran literatur

Strategi pencarian menghasilkan satu artikel bermanfaat yang relevan terhadap pertanyaan klinis (Gambar 1). Satu studi yang bermanfaat dalam menjawab pertanyaan klinis adalah studi telaah sistematik dan meta-analisis oleh Razak dkk pada tahun 2020.

Studi ini mencari literatur dari berbagai pangkalan data yang dipublikasikan hingga 13 September 2020 dengan kriteria inklusi adalah semua studi klinis acak terkontrol pada bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 37 minggu, baik yang terbukti positif *Ureaplasma urealyticum* maupun tidak. Lima studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dengan total 564 pasien bayi prematur. Pasien diberikan azitromisin secara oral atau intravena pada kelompok eksperimen dan diberikan plasebo atau tidak diberikan terapi pada kelompok kontrol. Tujuan primer studi ini adalah mengetahui kejadian BPD (BPD sedang hingga berat), kematian, BPD atau kematian, yang dinilai pada usia gestasi 36 minggu. Tujuan sekunder studi ini adalah durasi pemakaian ventilasi mekanik, durasi penggunaan suplementasi oksigen, kejadian enterokolitis nekrotikans stadium 2 atau lebih, kejadian retinopati prematuritas

Tabel 1. Strategi penelusuran literatur

Portal pencarian	Kata kunci	Artikel yang didapat	Artikel yang relevan
<i>Pubmed</i>	((<i>neonates</i> [Title/Abstract])) OR (<i>newborn</i> [Title/Abstract]))) AND (<i>preterm</i> [Title/Abstract])) OR (<i>premature</i> [Title/Abstract])) AND (<i>azithromycin</i> [Title/Abstract])) AND (<i>bronchopulmonary dysplasia</i> [Title/Abstract]))	15	5
<i>Cochrane Library</i>	((<i>neonates</i> [Title/Abstract])) OR (<i>newborn</i> [Title/Abstract]))) AND (<i>preterm</i> [Title/Abstract])) OR (<i>premature</i> [Title/Abstract])) AND (<i>azithromycin</i> [Title/Abstract])) AND (<i>bronchopulmonary dysplasia</i> [Title/Abstract]))	7	3
<i>Google scholar</i>	((<i>neonates</i> [Title/Abstract])) OR (<i>newborn</i> [Title/Abstract]))) AND (<i>preterm</i> [Title/Abstract])) OR (<i>premature</i> [Title/Abstract])) AND (<i>azithromycin</i> [Title/Abstract])) AND (<i>bronchopulmonary dysplasia</i> [Title/Abstract]))	68	8
<i>EBSCO</i>	((<i>neonates</i> [Title/Abstract])) OR (<i>newborn</i> [Title/Abstract]))) AND (<i>preterm</i> [Title/Abstract])) OR (<i>premature</i> [Title/Abstract])) AND (<i>azithromycin</i> [Title/Abstract])) AND (<i>bronchopulmonary dysplasia</i> [Title/Abstract]))	1	0



Gambar 1. Alur pemilihan literatur

stadium 3 atau lebih, perdarahan intraventrikular *grade* 3 dan 4, dan leukomalasia periventrikular. Studi tanpa acak, telaah sistematik, laporan kasus, komentar, pendapat ahli dieksklusi. Studi – studi pada meta-analisis ini selanjutnya dikelompokkan berdasarkan durasi pemberian azitromisin, yaitu durasi pendek (kurang dari tujuh hari) dan durasi panjang (lebih dari tujuh hari). Dua studi menggunakan regimen durasi pendek, dan tiga studi menggunakan regimen durasi panjang. Pada meta-analisis ini, dilakukan juga analisis sub kelompok berdasarkan status *Ureaplasma* pasien.

Razak dkk⁴ mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna untuk luaran BPD, kematian, dan BPD atau kematian pada kedua kelompok ($p>0,05$). Pada analisa sub kelompok, terdapat perbedaan bermakna untuk luaran BPD atau kematian pada kelompok pasien dengan *Ureaplasma* positif ($p=0,04$). Dari empat studi (529 pasien), terdapat perbedaan bermakna untuk durasi penggunaan suplementasi oksigen pada kelompok yang mendapatkan azitromisin ($p<0,05$). Tidak ada perbedaan bermakna untuk luaran sekunder lainnya. Razak dkk⁴ juga mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna untuk luaran primer dan sekunder berdasarkan durasi pemberian azitromisin.

Terdapat beberapa kekurangan pada studi meta-

analisis oleh Razak dkk.⁴ Pertama, jumlah studi yang dimasukkan sedikit sehingga jumlah subjek yang terlibat pun masih sedikit. Kedua, rentang interval kepercayaan pada meta-analisis ini lebar. Penilaian risiko bias menggunakan kriteria pada *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* menunjukkan risiko bias yang tinggi pada beberapa domain terkait kurangnya informasi mengenai metode yang digunakan dan adanya eksklusi pada pasien – pasien dengan dengan kultur *Ureaplasma* positif pada satu studi. Bias publikasi tidak dinilai karena hanya terdapat lima studi yang diikutsertakan pada meta-analisis ini.

Telaah kritis

Telaah kritis dilakukan berdasarkan kriteria dari *Oxford Centre of Evidence-based Medicine* untuk studi telaah sistematik. Hasil dari telaah kritis tertera pada Tabel 3. Pembahasan

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada bayi prematur dengan etiologi multifaktorial. Penggunaan ventilasi mekanik dengan tekanan positif dan prematuritas merupakan faktor risiko terpenting

Tabel 2. Penilaian kritis

Artikel	Razak dkk ⁴
Desain Penelitian	Telaah sistematik dan meta-analisis dari uji klinis acak terkontrol
Tingkatan bukti	1a
PICO	
P	Bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 37 minggu, dengan kultur positif <i>Ureaplasma urealyticum</i> atau yang tidak diketahui
I	Azitromisin oral atau intravena
C	Plasebo atau tidak diberikan apa pun
O	Efikasi dan keamanan azitromisin untuk pencegahan BPD
Validity	<u>PICO</u> Pertanyaan klinis tergambar pada abstrak dan akhir paragraf pendahuluan <u>Missed relevant studies</u> Metode penelusuran studi dilakukan melalui pangkalan data <i>Cochrane Library</i> , <i>PubMed</i> , dan <i>Web of Science</i> , tanpa restriksi bahasa. Referensi dari studi yang didapat juga dicari dan ditambahkan ke daftar studi yang relevan. <u>Kriteria inklusi</u> Semua uji klinis acak dengan subjek bayi prematur dengan usia gestasi kurang dari 37 minggu, dengan kultur positif <i>Ureaplasma urealyticum</i> atau yang tidak diketahui. Intervensi dilakukan dengan pemberian azitromisin oral atau intravena dengan berbagai dosis dan durasi sebagai profilaksis atau terapi untuk infeksi <i>Ureaplasma urealyticum</i> pada periode neonatus dengan pembandingan plasebo atau tidak diberikan terapi sebagai kontrol. Dua orang melakukan penapisan studi dan penilaian risiko bias secara independen. <u>Validitas dari studi yang dipilih</u> Peneliti melakukan penilaian risiko bias pada semua studi yang relevan. Terdapat risiko tinggi bias pada dua dari lima studi yang relevan. <u>Homogenitas studi yang diikutsertakan dalam analisis</u> Pada meta-analisis ini dilakukan analisa berdasarkan durasi pemberian azitromisin dan kultur <i>Ureaplasma</i> . Uji heterogenitas dilakukan pada setiap luaran yang dikaji. Luaran BPD sebagai luaran utama pada studi ini heterogen ($P = 0,09$, $I^2 = 64,6\%$), tetapi pada analisa sub kelompok didapatkan homogenitas pada kelompok durasi pendek ($P = 0,39$, $I^2 = 0\%$) dan kelompok <i>Ureaplasma</i> positif positif ($P = 0,41$, $I^2 = 0\%$). Luaran kematian, BPD atau kematian, dan durasi penggunaan suplementasi oksigen pada studi ini homogen ($I^2 = 0\%$). Kesimpulan: sah

<i>Importance</i>	<p>- Luaran efektivitas azitromisin untuk mencegah BPD Meta-analisis yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menunjukkan <i>Control Event Rate</i> (CER) 52% dan <i>Experimental Event Rate</i> (EER) 48% sehingga menghasilkan RR 0,92 (IK 95%, 0,71-1,19, P = 0,53). Nilai <i>number needed to treat</i> (NNT) untuk mencegah luaran BPD adalah 27.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> positif, didapatkan RR 0,83 (IK 95%, 0,66-1,03, P = 0,09) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Nilai <i>number needed to treat</i> (NNT) untuk mencegah luaran BPD pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> positif adalah 11.• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> negatif, meta-analisis ini menghasilkan RR 1,04 (IK 95%, 0,54-2,00, P = 0,90) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol. <p>- Luaran efektivitas azitromisin untuk mengurangi angka kematian Meta-analisis yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menunjukkan CER 17% dan EER 15% sehingga menunjukkan RR 0,75 (IK 95%, 0,52-1,10, P = 0,84).</p> <ul style="list-style-type: none">• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> positif, meta-analisis menghasilkan RR 0,93 (IK 95%, 0,45-1,90, P = 0,84) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol.• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> negatif, meta-analisis menghasilkan RR 1,00 (IK 95%, 0,38-2,66, P = 0,99) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol. <p>- Luaran efektivitas azitromisin untuk mencegah BPD atau kematian Meta-analisis yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menunjukkan CER 60% dan EER 54% sehingga menghasilkan RR 0,9 (IK 95%, 0,74-1,10, P = 0,31). Nilai <i>number needed to treat</i> (NNT) untuk mencegah luaran BPD atau kematian adalah 16.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> positif, didapatkan RR 0,83 (IK 95%, 0,70-0,99, P = 0,04) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Nilai <i>number needed to treat</i> (NNT) untuk mencegah luaran BPD atau kematian pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> positif adalah 10.• Pada kelompok dengan <i>Ureaplasma</i> negatif, meta-analisis ini menghasilkan RR 1,04 (IK 95%, 0,62-1,74, P = 0,89) pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok kontrol. <p>- Luaran efektivitas azitromisin untuk menurunkan durasi penggunaan suplementasi oksigen Meta-analisis dari empat studi (529 subjek) menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan azitromisin memiliki durasi penggunaan suplementasi oksigen yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan plasebo atau tidak mendapat terapi (rerata perbedaan -6,06%, IK 95%, -7,4 hingga -4,72, P<0,00001).</p> <p>- Luaran kejadian enterokolitis nekrotikans Meta-analisis dari tiga studi (376 subjek) yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menghasilkan RR 0,83 (IK 95%, 0,42-1,61).</p> <p>- Luaran kejadian retinopati prematuritas Meta-analisis dari satu studi (112 subjek) yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menghasilkan RR 2,75 (IK 95%, 0,93-8,12).</p> <p>- Luaran kejadian perdarahan intraventrikular Meta-analisis dari empat studi (470 subjek) yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menghasilkan RR 1,42 (IK 95%, 0,81-2,48).</p> <p>- Luaran kejadian leukomalasia periventrikular Meta-analisis dari tiga studi (376 subjek) yang membandingkan kelompok bayi prematur yang diberikan azitromisin dan kelompok kontrol ini menghasilkan RR 1,05 (IK 95%, 0,44-2,49).</p> <p>Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapat azitromisin dan kelompok yang mendapat plasebo atau tidak mendapat terapi untuk luaran angka kematian atau BPD pada bayi prematur dengan kultur positif <i>Ureaplasma</i>. Apabila meta-analisis dilakukan hanya untuk luaran BPD pada seluruh bayi prematur, tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Durasi penggunaan suplementasi oksigen lebih rendah secara bermakna pada kelompok azitromisin dibandingkan dengan kelompok yang mendapat plasebo atau tidak mendapat terapi. Tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok berdasarkan duasi pemberian azitromisin. Tidak ada perbedaan bermakna angka kejadian enterokolitis nekrotikans, retinopati prematuritas, perdarahan intraventrikular, leukomalasia periventrikular.</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Belum dapat ditentukan</p> <p>Kesimpulan: Saat ini belum dapat diterapkan</p>

Tabel 3. Karakteristik uji klinis acak terkontrol⁴

Studi	Negara	Kriteria inklusi	Besar sampel	Angka deteksi <i>Ureaplasma</i>	Regimen azitromisin
Ballard (2007)	Amerika Serikat	Bayi dengan berat badan (BB) kurang dari 1000 gram dan menggunakan ventilasi mekanik selama 3 hari pertama	35	18,6% (kultur aspirat trakea)	10 mg/kg/hari selama minggu pertama, diikuti 5 mg/kg/hari selama 5 minggu berikutnya
Ballard (2011)	Amerika Serikat	Bayi dengan BB kurang dari 1250 gram dan membutuhkan ventilasi mekanik selama 3 hari pertama	220	35,5% (kultur aspirat trakea)	10 mg/kg/hari selama minggu pertama, diikuti 5 mg/kg/hari selama 5 minggu berikutnya
Gharehbaghi (2012)	Iran	Bayi dengan BB kurang dari 1500 gram	108	Tidak diperiksa	10 mg/kg/hari dari hari ke-7 hingga hari ke-14, diikuti 5 mg/kg/hari dari hari ke-15 hingga hari ke-21
Viscardi (2020)	Amerika Serikat	Bayi dengan usia gestasi kurang dari 29 minggu dan membutuhkan ventilasi tekanan positif sekurang – kurangnya selama 1 jam	121	36% (kultur aspirat trakea dan swab nasofaring atau kultur nasofaring)	20 mg/kg/hari selama 3 hari
Nunes (2020)	Brazil	Bayi dengan BB kurang dari 1500 gram dan membutuhkan ventilasi mekanik dalam 3 hari pertama sekurang – kurangnya selama 12 jam	80	35% (PCR darah)	10 mg/kg/hari selama 5 hari

pada angka kejadian BPD. Faktor risiko penting lainnya, yaitu toksisitas oksigen, infeksi paru atau sistemik, edema paru akibat duktus arteriosus paten atau pemberian cairan yang berlebihan. Kolonisasi saluran pernapasan dengan mikroorganisme genital *Ureaplasma urealyticum* juga berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya BPD pada bayi dengan usia gestasi sangat rendah. Berbagai cara sedang diteliti sebagai upaya untuk mencegah kejadian BPD pada neonatus dengan usia gestasi sangat rendah.¹

Azitromisin merupakan salah satu jenis antibiotik makrolida berpotensi, baik untuk mengeradikasi kolonisasi *Ureaplasma* secara *in vitro*. Penelitian yang dilakukan oleh Viscardi dkk⁷ mendapatkan bahwa pada bayi – bayi prematur kurang dari 29 minggu dengan kultur *Ureaplasma* positif, terdapat sejumlah pasien dengan kultur *Ureaplasma* negatif yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok yang diberikan plasebo ($p < 0,001$). Hal ini membuktikan bahwa azitromisin efektif dalam mengeradikasi kolonisasi *Ureaplasma*

di saluran pernapasan bayi prematur. Suatu studi menunjukkan bahwa *Ureaplasma* lebih sensitif terhadap pemberian azitromisin dibandingkan dengan eritromisin.

Jaringan paru yang rusak melepaskan faktor kemotaksis dan sitokin inflamasi. Berbagai studi menunjukkan adanya peningkatan interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-8 (IL-8), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) saat awal terdapat gejala pernapasan pada bayi prematur yang mengalami BPD. Antibiotik makrolida memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan IL-8, kemotaksis neutrofil, dan produksi superoksida.⁵ Azitromisin dapat memodulasi fungsi neutrofil dan menurunkan produksi kemokin serta IL-6. Penelitian oleh Nunes dkk menunjukkan penurunan kadar IL-2 dan IL-8 yang bermakna pada neonatus yang diberikan azitromisin. Keseluruhan mekanisme ini penting untuk menurunkan kerusakan jaringan paru pada bayi prematur yang memiliki risiko untuk mengalami BPD. Studi meta-analisis Razak dkk⁴ menunjukkan bahwa luaran kejadian BPD atau kematian

pada kelompok yang diberikan azitromisin lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan plasebo atau tidak mendapat terapi pada neonatus dengan kultur *Ureaplasma* positif ($p=0,04$). Bayi dengan kultur *Ureaplasma* positif mengalami peningkatan respon inflamasi sehingga azitromisin dipertimbangkan dapat menurunkan kejadian BPD pada kelompok neonatus ini. Meta-analisis tersebut juga menunjukkan penurunan durasi suplementasi oksigen setelah pemberian azitromisin pada seluruh bayi prematur, baik kelompok bayi dengan *Ureaplasma* positif maupun negatif. Durasi suplementasi oksigen dapat menjadi salah satu indikator yang menunjukkan kerusakan jaringan paru.

Razak dkk⁴ mengelompokkan studi-studi yang diikuti dalam meta-analisis berdasarkan durasi pemberian azitromisin. Tiga studi terdahulu menggunakan regimen azitromisin durasi panjang (lebih dari 7 hari).^{5,14,15} Regimen yang diberikan pada durasi panjang oleh Ballard dkk,^{14,15} yaitu dosis azitromisin 10 mg/kg/hari selama 7 hari pertama, diikuti oleh dosis 5 mg/kg/hari selama 5 minggu berikutnya secara intravena. Dosis tersebut dipilih berdasarkan studi terdahulu mengenai pemberian azitromisin untuk terapi kistik fibrosis, dengan mempertimbangkan perjalanan penyakit BPD sebagai penyakit dengan inflamasi berkelanjutan. Gharehbaghi dkk⁵ menggunakan regimen azitromisin dengan dosis 10 mg/kg/hari per oral mulai hari ketujuh selama satu minggu, diikuti dengan dosis 5 mg/kg/hari pada minggu berikutnya. Waktu paruh azitromisin yang panjang, yaitu 58 jam, menyebabkan pemberian azitromisin dengan durasi yang pendek diperkirakan cukup efektif. Dua studi lainnya yang merupakan studi terbaru menggunakan regimen azitromisin durasi pendek (kurang dari 7 hari).^{7,12} Suatu studi farmakokinetik menunjukkan bahwa dosis azitromisin 10 mg/kg/hari selama tiga hari tidak cukup untuk mempertahankan konsentrasi azitromisin di plasma. Berdasarkan perhitungan, regimen dosis 20 mg/kg/hari selama 3 hari dapat cukup untuk mempertahankan konsentrasi azitromisin di plasma. Viscardi dkk⁷ menggunakan regimen azitromisin durasi pendek dengan dosis 20 mg/kg/hari selama 3 hari. Pada penelitian Nunes dkk,¹² dosis azitromisin yang digunakan yaitu 10 mg/kg/hari selama 5 hari. Berdasarkan durasi pemberian azitromisin, Razak dkk⁴ mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan luaran BPD yang bermakna pada pemberian azitromisin durasi pendek dibandingkan dengan pemberian azitromisin durasi panjang.

Pemeriksaan *Ureaplasma* dilakukan pada empat studi dalam meta-analisis ini dan terdeteksi pada 18%-36%

pasien.⁴ Saat ini, di Indonesia belum dapat dilakukan pemeriksaan PCR *Ureaplasma*. Sementara itu, hasil pemeriksaan kultur darah atau aspirat trakea membutuhkan waktu minimal 3-5 hari. Hal ini harus diperhatikan terkait aspek aplikabilitas pada studi ini. Salah satu aspek aplikabilitas lainnya, yaitu biaya. Harga azitromisin sediaan injeksi cukup terjangkau, yaitu berkisar Rp 200.000,00 – Rp 250.000,00 tiap vial dengan sediaan 500 mg.

Beberapa studi telah meneliti komorbiditas dan efek samping yang dapat ditimbulkan pada penggunaan azitromisin, khususnya penggunaan jangka panjang. Beberapa efek samping yang harus diperhatikan, yaitu resistensi antibiotik, sepsis awitan lambat khususnya infeksi jamur, hepatotoksitas, gangguan pendengaran, dan gangguan saluran pencernaan.¹⁴ Telaah sistematik dan meta-analisis oleh Razak dkk⁴ ini menilai luaran komorbiditas yang menyertai subjek. Razak dkk⁴ mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada angka kejadian enterokolitis nekrotikans, retinopati prematuritas, perdarahan intraventrikular, dan leukomalasia periventrikular setelah pemberian azitromisin pada bayi prematur. Selain BPD, infeksi *Ureaplasma* dilaporkan berhubungan dengan kejadian retinopati prematuritas, perdarahan intraventrikular, enterokolitis nekrotikans, yang dipikirkan dapat berhubungan dengan kemampuan *Ureaplasma* mencetuskan reaksi inflamasi.⁸ Komorbiditas yang dilaporkan pada studi ini umumnya berkaitan dengan prematuritas dan bukan disebabkan oleh azitromisin. Telaah sistematik oleh Smith dkk¹⁹ mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada peningkatan enzim transaminase antara kelompok yang diberikan azitromisin dan kelompok yang diberikan plasebo ($p=0,76$). Pada studi tersebut didapatkan bahwa insidens diare lebih rendah secara bermakna pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok yang diberikan eritromisin ($p=0,01$). Kejadian aritmia yang dapat ditemui pada orang dewasa atau anak yang lebih besar yang mendapatkan azitromisin tidak ditemukan pada neonatus. Pada suatu studi kohort retrospektif didapatkan bahwa angka kejadian hipertrofi stenosis pilorus lebih rendah pada kelompok yang diberikan azitromisin dibandingkan dengan kelompok yang diberikan eritromisin. Dibutuhkan studi yang besar untuk menilai hubungan antara pemberian azitromisin dengan hipertrofi stenosis pilorus. Sementara itu, studi yang menilai efek samping resistensi antibiotik terkait pemberian azitromisin secara khusus pada bayi

prematur belum pernah dilakukan. Namun, suatu studi di Inggris melaporkan bahwa resistensi berbagai macam antibiotik terhadap infeksi *Ureaplasma* saat ini masih rendah. Saat ini, Lowe dkk²¹ sedang melakukan uji klinis acak mengenai pemberian azitromisin untuk pencegahan BPD pada bayi prematur dengan jumlah sampel yang lebih besar, yaitu 796 bayi dengan usia gestasi kurang dari 30 minggu. Studi ini juga akan meneliti efek samping pemberian azitromisin berupa kejadian resistensi antibiotik pada bayi prematur.

Kesimpulan dan Saran

Bukti yang didapatkan menunjukkan bahwa pemberian azitromisin tidak terbukti secara bermakna dapat mencegah BPD pada bayi prematur, tetapi terdapat penurunan risiko BPD atau kematian pada bayi prematur dengan kultur *Ureaplasma* positif. Bukti penelitian terkait efektivitas dan keamanan azitromisin pada populasi bayi prematur secara umum masih sangat terbatas. Penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan azitromisin, khususnya resistensi antibiotik, serta dosis yang optimal untuk pencegahan BPD pada populasi bayi prematur dengan jumlah sampel yang lebih besar dapat dianjurkan untuk mendapatkan kesimpulan yang lebih baik.

Daftar pustaka

1. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2018;103:1-7.
2. Bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Dalam: Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F, penyunting. *Gomella's neonatology*. Edisi ke-8. New York: Mc Graw Hill. 2020.h.8.
3. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. *Ureaplasma* species and preterm birth: current perspectives. *Crit Rev Microbiol* 2020;46:1-10.
4. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2010;10:1-10.
5. Gharehbaghi MM, Peirovifar A, Ghojzadeh, Mahallei M. Efficacy of azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Turk J Med Sci* 2012;42:1070-5.
6. Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, Eddington ND, Abebe E, Terrin ML. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-miligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2127-33.
7. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, dkk. Randomised trial of azithromycin to eradicate ureaplasma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2020;105:615-22.
8. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2014;106:337-47.
9. Pandelidis K, McCarthy A, Chesko KL, Viscardi RM. Role of biofilm formation in ureaplasma antibiotic susceptibility and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:394-8.
10. Balany J, Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Front Med* 2015;2:1-7.
11. Culic O, Erakvic V, Cepelak I, dkk. Azithromycin modulates neutrophil function and circulatory inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277-89.
12. Nunes CR, Procionoy RS, Corso AL, Silveira RC. Use of azithromycin for the prevention of lung injury in mechanically ventilated preterm neonates: a randomized controlled trial. *Neonatology*. 2020;117:1-7.
13. Glaser K, Gradzka-Luczewska A, Szymankiewicz-Brebrowicz M, Kawczynska-Leda N, Henrich B, Waaga-Gasser. Perinatal ureaplasma exposure is associated with increased risk of late onset sepsis and imbalanced inflammation in preterm infants and may add to lung injury. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:1-9.
14. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007;8:41.
15. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:111-8.
16. Gordon EM, Blumer L. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S102-7.
17. Hassan HE, Othman AA, Eddington ND, Duffy L, Xiao L, Waites KB. Pharmacokinetics, safety, and biologic effects of azithromycin in extremely preterm infants at risk for ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1264-75.
18. Monthly Index of Medical Specialities. Zithromax dosage & drug information. 2021 Feb 21 [diakses tanggal 20 Mei 2021]. Didapat dari: <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/zithromax?lang=id>.
19. Smith C, Egunsola O, Choonara I, Kotecha S, Jacqz-Aigrain, Sammons H. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open* 2015;5:1-7.
20. Beeton ML, Chalker VJ, Jones LC, Maxwell NC, Spiller B. Antibiotic resistance among clinical ureaplasma isolates recovered from neonates in England and Wales between 2007 and 2013. *Antimicrob Agents Chemoter* 2015;60:52-6.
21. Lowe J, Gillespie D, Hubbard M, dkk. Study protocol: azithromycin therapy for chronic lung disease of prematurity (AZTEC) – randomized, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of chronic lung disease of prematurity in preterm infants. *BMJ Open* 2020;10:1-10.