

EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGGUNAAN AZTREONAM PADA PASIEN DENGAN CYSTIC FIBROSIS: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK

Sahrul Riadi, Fauna Herawati

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Indonesia

Email: sahrulriadi.sr@gmail.com, fauna@staff.ubaya.ac.id

Abstrak

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit resesif autosomal yang ditandai dengan sekresi paru yang kental, infeksi saluran napas kronis dan insufisiensi pankreas. Bakteri patogen utama penyebab CF yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Aztreonam merupakan antibiotik yang digunakan sebagai terapi pasien CF. Tujuan dari kajian sistematis ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan keamanan dari aztreonam pada pasien CF dalam perbaikan fungsi paru. Fungsi paru dinilai dengan mengukur nilai *forced expiratory volume in one second* (FEV₁) pada pasien setelah diberikan intervensi. Perbaikan fungsi paru juga dapat diukur melalui kuesioner cystic fibrosis-yang direvisi (CFQ-R)-skala gejala pernapasan (RSS) dan kepadatan sputum Pa. Proses penelusuran pustaka melalui PUBMED menggunakan kata kunci *Aztreonam* dan *Cystic Fibrosis* dengan Boolean operator "AND". Penelitian yang terpilih sebanyak enam penelitian dengan kriteria berupa RCT, pasien segala usia, pasien CF dan membandingkan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) dengan plasebo atau aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) dengan larutan tobramicin nebulizer (TNS). Dari enam studi yang membandingkan penggunaan aztreonam pada pasien CF, didapatkan empat studi (66,7%) yang menunjukkan kenaikan rerata FEV secara signifikan. Studi terkait juga menilai bahwa pemberian aztreonam dapat menurunkan kepadatan sputum terhadap bakteri patogen Pa dan memperbaiki gejala pernapasan jika ditinjau berdasarkan kenaikan pada skoring CFQ-RSS, pemberian aztreonam dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien sehingga dapat dipertimbangkan oleh praktisi untuk dapat digunakan pada terapi CF.

Kata Kunci: cystic fibrosis; aztreonam; fev

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease characterized by thick pulmonary secretions, chronic respiratory tract infections and pancreatic insufficiency. The main pathogenic bacteria causing CF is Pseudomonas aeruginosa (Pa). Aztreonam is an antibiotic used to treat CF patients. The aim of this systematic study was to determine the effectiveness and safety of aztreonam in CF patients in improving lung function. Lung function was assessed by measuring the value of the forced expiratory volume in one second (FEV1) in the patient after the intervention was given. Pulmonary function improvement can also be measured via a revised cystic fibrosis questionnaire (CFQ-R) - respiratory symptom scale (RSS) and sputum density Pa. The process of searching the library through

How to cite:	Sahrul Riadi, Fauna Herawati (2022) Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Aztreonam pada Pasien dengan Cystic Fibrosis : Sebuah Kajian Sistematis, <i>Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia</i> , 7(5).
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

PUBMED uses the keywords Aztreonam and Cystic Fibrosis with the Boolean operator "AND". The study selected six studies with criteria in the form of RCTs, patients of all ages, CF patients and compared aztreonam lysine for inhalation (AZLI) with placebo or aztreonam lysine for inhalation (AZLI) with tobramycin nebulizer solution (TNS). Of the six studies comparing the use of aztreonam In CF patients, there were four studies (66.7%) that showed a significant increase in the mean FEV1. Related studies also assessed that aztreonam can reduce sputum density against pathogenic bacteria Pa and improve respiratory symptoms when viewed based on an increase in CFQ-RSS scoring, Aztreonam administration was well tolerated by patients so that it could be considered by practitioners to be used in CF therapy.

Keywords: *cystic fibrosis; aztreonam; fev*

Pendahuluan

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit resesif autosomal yang ditandai dengan sekresi paru yang kental, infeksi saluran napas kronis dan insufisiensi pancreas (Wainwright et al., 2011), (Karen S. McCoy et al., 2008), (Retsch-Bogart et al., 2009). Infeksi endobronkial kronis merupakan pusat patogenesis penyakit paru pada CF dan *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) adalah patogen bakteri utama yang menginfeksi 80% pasien CF pada usia 18 tahun. Infeksi P. aeruginosa dikaitkan dengan percepatan penurunan fungsi paru yang signifikan dan merupakan prediktor kematian yang signifikan pada CF. Oleh karena itu, pengobatan infeksi P. aeruginosa yang efektif sangat penting dalam penatalaksanaan penyakit CF paru (Retsch-Bogart et al., 2009), (Wainwright et al., 2011). Selama 15 tahun terakhir, manajemen pasien dengan CF telah meningkat. Namun, pilihan pengobatan antibiotik untuk infeksi saluran napas Pa kronis tetap terbatas dan terapi tambahan diperlukan untuk meningkatkan hasil klinis (Karen S. McCoy et al., 2008).

Pada pasien yang menderita CF, antibiotik dapat diberikan melalui rute sistemik maupun inhalasi. Keunggulan antibiotik yang diberikan secara inhalasi dalam pengobatan infeksi endobronkial kronis pada pasien CF karena tolerabilitas yang lebih baik, peningkatan konsentrasi antibiotik di saluran napas ke daerah berventilasi paru dibandingkan dengan pemberian sistemik, minimalisasi efek sistemik dan interaksi antar obat (Oermann et al., 2010). Larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) adalah formulasi aerosol dari antibiotik golongan monobaktam yang memiliki aktivitas spektrum luas melawan bakteri gram negatif aerob, termasuk P. aeruginosa. Pada formulasi aztreonam intravena (iv) mengandung arginin, menyebabkan peradangan saluran napas setelah penghirupan berulang pada pasien CF. Oleh karena itu pengembangan dilakukan dengan lysin sebagai eksipien (Retsch-Bogart et al., 2009). Pemberian AZLI dapat memperbaiki gejala pernafasan yang diukur melalui *Forced Expiratory Volume in One Second* (FEV₁), menunda waktu untuk membutuhkan tambahan antibiotik, mengurangi kepadatan sputum Pa pada pasien CF dengan infeksi

kronis, dan ditoleransi dengan baik pada populasi anak (6-17 tahun) (Tiddens et al., 2015).

Kajian sistematis mengenai penggunaan terapi aztreonam pada pasien yang menderita CF diperlukan untuk digunakan sebagai pertimbangan klinisi dalam pemberian terapi pada pasien CF.

Metode Penelitian

Penelusuran literatur terpublikasi dilakukan oleh peneliti menggunakan basis data online yaitu PUBMED pada tanggal 14 Mei 2021. Penelusuran pustaka menggunakan kata kunci *Aztreonam* dan *Cystic Fibrosis* dengan Boolean operator “AND”. Penelusuran pustaka dilakukan dengan pembatasan tahun publikasi antara tahun 2000-2021, tidak adanya pembatasan pada artikel sehingga semua artikel pada PUBMED yang terpublikasi sampai 14 Mei 2021 berpotensi dilibatkan dalam kajian sistematis ini.

1) Kriteria Literatur Terpilih

Tipe Penelitian

- Tipe penelitian yang terpilih yaitu penelitian RCT.

Tipe Partisipan

- Pasien segala rentang usia.
- Pasien yang terdiagnosis fibrosis kistik dan dilakukan pemeriksaan nilai FEV

Intervensi yang diberikan

- Larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) vs placebo
- Larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) vs larutan tobramicin nebulizer (TNS)

Setting Penelitian

- Inpatient dan outpatient

Outcome yang diamati

Outcome primer :

- Perbaikan fungsi paru yang diukur melalui FEV

Outcome sekunder:

- Kuesioner Cystic Fibrosis-yang direvisi (CFQ-R)-Skala Gejala Pernapasan (RSS)
- Kepadatan sputum Pa

Penelitian yang dimasukkan dalam kajian sistematis ini hanya penelitian yang dipublikasikan dalam bahasa inggris.

2) Ekstraksi dan Manajemen Data

Artikel yang terpilih kemudian ditelaah oleh penulis sendiri kemudian data yang diekstraksi dari setiap artikel meliputi : nama peneliti, tahun penelitian, desain penelitian, jumlah sampel, jumlah pasien *withdrawal*, jenis intervensi yang diberikan, hasil dari *outcome* primer dan sekunder.

3) Risiko Bias Pustaka Terpilih

Untuk mengetahui risiko bias dari artikel terpilih maka penulis melakukan kajian kritis terhadap artikel yang masuk dalam kajian sistematis ini. Kajian kritis terhadap artikel dilakukan menggunakan *Critical Appraisal Skills Program (CASP)*. Dalam kajian sistematis ini hasil dari kajian kritis setiap artikel akan disajikan dalam bentuk tabel.

4) Analisis Data

Analisis data dalam kajian sistematis ini akan dipaparkan dalam bentuk deskriptif naratif dan juga dalam bentuk tabel.

Hasil dan Pembahasan

A. Hasil

1. Penelusuran dan Seleksi Literatur

Penelusuran melalui PUBMED didapatkan 17 artikel. Semua kutipan yang didapat diunduh dan disimpan pada aplikasi EndNote. Total 17 artikel kemudian dilakukan skrining melalui judul dan abstrak artikel yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada kajian sistematis ini. Sebanyak 11 artikel dikeluarkan karena pada artikel membahas mengenai genus burkholderia spp pada infeksi cystic fibrosis, analisis ekonomi terkait pengobatan cystic fibrosis, hasil penelitian berbeda dengan *outcome* terpilih, artikel lebih berfokus pada farmakokinetik aztreonam, tidak membahas cystic-fibrosis namun lebih berfokus pada penyakit bronchiectasis, tidak membahas aztreonam dan melibatkan kombinasi terapi pengobatan dengan agen lainnya sehingga artikel terpilih untuk dikaji secara sistematis yaitu berjumlah 6 artikel. Proses dari penelusuran dan seleksi literatur, desain, dan artikel terpilih pada kajian sistematis ini dapat dilihat pada gambar 1, tabel 1, dan 2.

2. Ringkasan Data Demografi dari Literatur Terpilih

Sebanyak enam penelitian membandingkan pemberian larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) dengan plasebo. Satu penelitian membandingkan larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) dengan larutan tobramicin nebulizer (TNS).

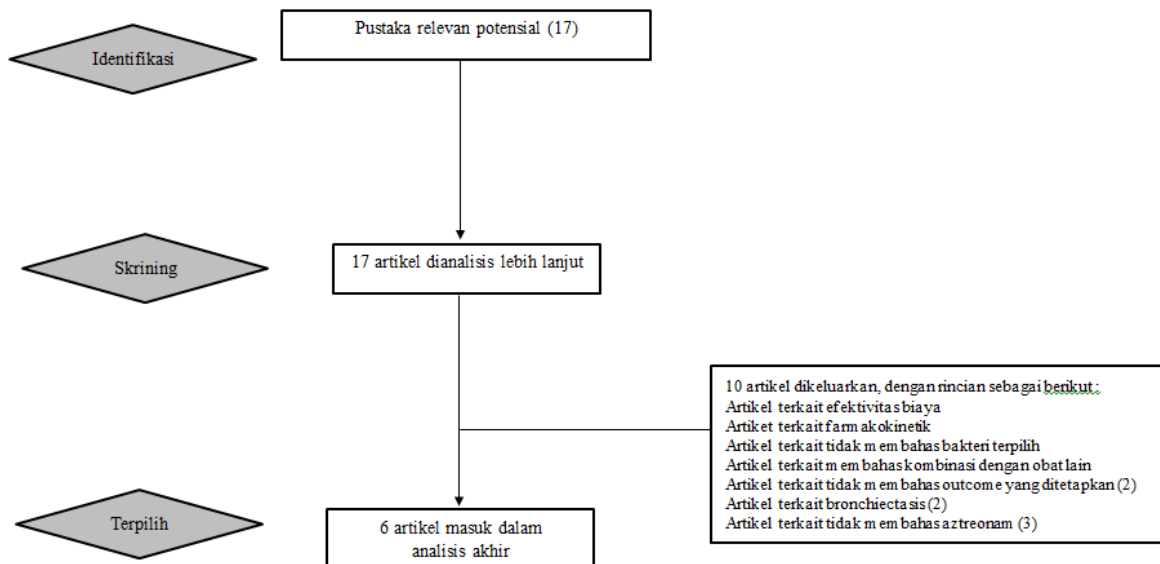
Ukuran sampel yang digunakan pada penelitian bervariasi, sebanyak empat penelitian memiliki besar sampel < 200 partisipan sedangkan sebanyak tiga penelitian memiliki jumlah sampel > 200.

Distribusi jenis kelamin sebagai partisipan sangat bervariasi dalam penelitian tersebut, jumlah partisipan laki-laki dan perempuan dalam jumlah yang tidak jauh berbeda, jenis kelamin partisipan laki-laki berkisar antara 50-60% sedangkan partisipan perempuan antara 40-50%. Rentang usia pada penelitian bervariasi mulai dari usia partisipan termuda yaitu usia 3 bulan hingga usia > 18 tahun, namun pada semua penelitian tidak menjelaskan usia spesifik tersebut.

Semua penelitian dalam jurnal ini menyajikan luaran primer yaitu perbaikan fungsi paru yang diukur melalui FEV Luaran sekunder yang dapat diamati

kuesioner cystic fibrosis-yang direvisi (CFQ-R)-skala gejala pernapasan (RSS) dan kepadatan sputum Pa. Rangkuman data demografi partisipan dapat dilihat pada tabel 3 di bawah.

Gambar 1
Flow Chart Proses Seleksi Literatur



Tabel 1
Literatur Terpilih

No	Penulis	Tahun	Nama Jurnal	Judul
1	Retsch-Bogart dkk	2008	Pediatr Pulmonol	A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection
2	McCoy dkk	2008	Am J Respir Crit Care Med	Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis
3	Retsch-Bogart dkk	2009	Chest	Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis
3	Oermann dkk	2010	Pediatr Pulmonol	An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis
5	Wainwright dkk	2011	J Cyst Fibros	Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and P. aeruginosa
6	Assael dkk	2013	J Cyst Fibros	Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial

Tabel 2
Desain Penelitian Terpilih

No	Penulis	Tahun	Intervensi	Periode Washout	Durasi Terapi Aztreonam	Dosis (D) Waktu (W) Pemberian aztreonam
1	Retsch-Bogart dkk	2008	AZLI dan plasebo	Tidak disebutkan	14 hari	D : 75 mg, 225 mg W : 3x sehari
2	McCoy dkk	2008	AZLI dan plasebo	Tidak disebutkan	28 hari	D : 75 mg W : 2x/3x sehari
3	Retsch-Bogart dkk	2009	AZLI dan plasebo	Tidak disebutkan	28 hari	D : 75 mg W : 3x sehari
4	Oermann dkk	2010	AZLI dan AZLI	Tidak disebutkan	28 hari	D : 75 mg W : 2x/3x sehari
5	Wainwright dkk	2011	AZLI dan plasebo	Tidak disebutkan	28 hari	D : 75 mg W : 3x sehari
6	Assael dkk	2013	AZLI dan TNS	Tidak disebutkan	28 hari	D : 75 mg W : 3x sehari

Tabel 3
Demografi dari Populasi Penelitian

No	Penulis	Tahun	Intervensi	No. Partisipan/No. Partisipan menyelesaikan studi	Jenis Kelamin (L/P)	Rentang Usia (Tahun)	Mean \pm standar deviasi atau median umur partisipan (Tahun)
1	Retsch-Bogart dkk	2008	AZLI dan plasebo	105/105	L : 54 orang P : 51 orang	13 tahun - > 18 tahun	26,0 \pm 10,2
2	McCoy dkk	2008	AZLI dan plasebo	211/90	L : 121 orang P : 90 orang	< 18 tahun dan \geq 18 tahun	26,2
3	Retsch-Bogart dkk	2009	AZLI dan plasebo	164/124	L : 93 orang P : 71 orang	< 18 tahun dan \geq 18 tahun	29,5
4	Oermann dkk	2010	AZLI dan AZLI	274/195	L : 151 orang P : 124 orang	8 tahun – 74 tahun	28,5 \pm 12,5

5	Wainwright dkk	2011	AZLI dan plasebo	160/157	L : 90 orang P : 67 orang	6 tahun - \geq 18 tahun	19,2 \pm 9,1
6	Assael dkk	2013	AZLI dan TNS	268/233	L : 134 orang P : 134 orang	6 tahun - \geq 18 tahun	25,5 \pm 9,0

3. Kualitas Metodologi Literatur Terpilih

Kualitas metodologi dari setiap studi dinilai menggunakan *Critical Appraisal Skills Program* (CASP) (Malara & Syarul, 2020). Semua studi menjelaskan dengan detail terkait randomisasi, populasi penelitian, intervensi dan pembandingan yang diberikan kepada pasien. Semua penelitian tidak menyebutkan *concealed allocation* yang digunakan. Sebanyak empat penelitian menggunakan teknik *double blinding*, dua studi dengan *open label* (Oermann et al., 2010) dan (Baroukh M. Assael et al., 2013). Semua studi memiliki karakteristik dan mendapatkan perlakuan yang sama antara kelompok intervensi dan kontrol. Tabel penilaian kualitas metodologi dan dari setiap literatur dapat dilihat pada tabel 4.

4. Hasil Terapi Aztreonam pada Setiap Literatur dalam Peningkatan Nilai FEV

Semua studi menilai luaran FEV setelah mendapatkan terapi aztreonam pada pasien CF. Menurut studi yang dilakukan oleh (Retsch-Bogart et al., 2009), pemberian AZLI dapat meningkatkan nilai FEV 75 dan 225 mg dibandingkan plasebo masing-masing adalah 1,99% dan 0,71%, namun tidak signifikan secara statistik. Akan tetapi untuk subkelompok pengobatan dengan perkiraan FEV awal < 75%, peningkatan FEV dari hari ke 0 sampai 7 untuk kelompok plasebo, 75 mg AZLI, dan 225 mg AZLI adalah masing-masing 4,3%, 9,3%, dan 13,3%, pemberian AZLI dengan dosis 225 mg bermakna secara signifikan dengan nilai (p= 0,014).

(Matthew D. McCoy, Hamre III, Klimov, & Jafri, 2021) mendapatkan hasil bahwa dengan pemberian aztreonam terjadi peningkatan pada nilai FEV yang disesuaikan 6,3% pada kelompok AZLI jika dibandingkan dengan plasebo yang bermakna signifikan (p= 0,001). Peningkatan secara signifikan (p < 0,001) juga dapat dilihat pada studi yang dilakukan (Retsch-Bogart et al., 2009), mean yang disesuaikan FEV meningkat untuk pasien yang diobati AZLI dan menurun untuk pasien yang diobati dengan plasebo pada pengobatan hari ke 28.

Studi menurut (Oermann et al., 2010), pada kelompok terapi yang diberikan AZLI 2x sehari (BID) dan kelompok yang diberikan 3x sehari (TID) terjadi perubahan rata-rata nilai FEV berturut-turut sebesar 4,9 dan 8,0. Hasil studi Wainwright dkk menyatakan bahwa pemberian AZLI dapat menyebabkan

perubahan signifikan ($p= 0,021$) pada rata-rata relatif yang disesuaikan dalam prediksi FEV1% sebesar 0,29. Hal serupa juga ditemukan pada studi Assael dkk, rata-rata perubahan relatif dari FEV1% awal yang diperkirakan pada hari ke-28 terdapat selisih perbedaan (AZLI-TNS) adalah 7,80% yang menunjukkan pemberian AZLI signifikan secara statistik ($p=0,05$).

Dari enam studi yang membandingkan penggunaan aztreonam pada pasien CF, didapatkan empat studi (66,7%) yang menunjukkan kenaikan rerata FEV secara signifikan setelah mendapatkan intervensi aztreonam, namun terdapat satu studi yang menyebutkan terdapat perubahan pada nilai FEV akan tetapi tidak dilakukan analisis secara statistik sehingga tidak diketahui pemberian intervensi menunjukkan hasil yang signifikan ataupun tidak. Sebanyak satu studi melaporkan bahwa pemberian aztreonam terjadi perubahan pada nilai FEV jika dibandingkan dengan plasebo dengan analisis statistik yang tidak bermakna secara signifikan, namun pada penelitian tersebut juga pada *outcome* perkiraan FEV awal $< 75\%$, pemberian intervensi bermakna signifikan jika dibandingkan dengan pemberian plasebo. Hasil semua studi terhadap peningkatan nilai FEV₁ dan *outcome* sekunder lainnya dirangkum dalam tabel 5.

5. Keamanan

Semua studi yang terkait dengan pemberian aztreonam pada pasien CF melaporkan efek samping yang terjadi selama pengobatan diberikan kepada pasien. Efek samping umum yang dilaporkan pada semua studi yaitu gejala batuk, batuk produktif, nyeri faringolaringeal, sakit kepala dan hidung tersumbat akibat pemberian aztreonam. Sebanyak lima studi melaporkan efek samping demam pada pasien, namun studi oleh Retsch-Bogart dkk dan (Wainwright et al., 2011) tidak melaporkan kejadian tersebut selama studi dilakukan. Hemoptosis hanya dilaporkan pada studi McCoy dkk dan (Leon A. Assael, 2011), sedangkan efek samping mengi terjadi pada studi McCoy dkk dan Oermann dkk. Efek samping rhinorrhea dilaporkan pada studi McCoy dkk dan Wainwright dkk. Rangkuman keamanan terapi azithromycin pada setiap studi dapat dilihat dalam tabel 6.

Tabel 4
Penilaian Metodologi Penelitian

No	Penulis	Tahun	Randomisasi	Concealed Allocation	Double blind / single blind / open label	Persamaan karakteristik dan perlakuan grup kontrol dan trial
1	Retsch-Bogart dkk	2008	Ya	Tidak	Double blind	Ya
2	McCoy dkk	2008	Ya	Tidak	Double blind	Ya
3	Retsch-Bogart	2009	Ya	Tidak	Double blind	Ya

Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Aztreonam pada Pasien dengan Cystic Fibrosis :
Sebuah Kajian Sistematis

dkk						
4	Oermann dkk	2010	Ya	Tidak	Open label	Ya
5	Wainwright dkk	2011	Ya	Tidak	Double blind	Ya
6	Assael dkk	2013	Ya	Tidak	Open label	Ya

Tabel 5
Hasil Studi

No	Penulis	Tahun	No. Partisipan/No. Partisipan menyelesaikan studi	Hasil	Signifikansi (nilai p)
1	Retsch-Bogart dkk	2008	105/105	<ul style="list-style-type: none"> Ada penurunan yang signifikan secara statistik, dibandingkan dengan plasebo, pada kepadatan CFU <i>P. aeruginosa</i> di setiap kelompok AZLI pada Hari 7 dan 14 Efek pengobatan FEV₁ 75 dan 225 mg versus plasebo masing-masing adalah 1,99% (95% CI 3,1%, 7,1%) dan 0,71% (95% CI 5,8%, 4,4%) Untuk subkelompok pengobatan dengan perkiraan FEV₁ awal < 75%, peningkatan FEV₁ dari hari ke 0 sampai 7 untuk kelompok plasebo, 75 mg AZLI, dan 225 mg AZLI adalah masing-masing 4,3%, 9,3%, dan 13,3%; hanya efek pengobatan dari kelompok AZLI 225 mg versus plasebo (9,0% [95% CI 1,9%, 16,2%]) yang signifikan secara statistik 	<p>< 0,001</p> <p>> 0,05</p> <p>0,014</p>
2	McCoy dkk	2008	211/90	<ul style="list-style-type: none"> Waktu rata-rata untuk kebutuhan antibiotik antipseudomonal inhalasi atau intravena tambahan untuk mengobati gejala yang mengindikasikan eksaserbasi paru adalah 21 hari lebih lama untuk kelompok AZLI dibandingkan dengan kelompok plasebo (92 vs. 71 hari) Rata-rata CFQ-RSS yang 	<p>0,007</p> <p>0,020</p> <p>0,001</p>

				<p>disesuaikan meningkat 5,01 poin pada kelompok yang diterapi AZLI dibandingkan dengan plasebo (Hari 28; 95% confidence interval [CI], 0,81-9,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan pada nilai FEV₁ yang disesuaikan 6,3% pada kelompok yang dikumpulkan AZLI dibandingkan dengan plasebo (Hari 28; 95% CI, 2,5-10,1) • Densitas sputum PA rata-rata yang disesuaikan menurun 0,66 log₁₀ PA cfu/g sputum pada kelompok yang dikumpulkan AZLI dibandingkan dengan kelompok plasebo (Hari 28: 95% CI. -1,13 hingga -1,19) 	0,006
3	Retsch-Bogart dkk	2009	164/124	<ul style="list-style-type: none"> • Rata-rata yang disesuaikan untuk CFQ-RSS meningkat untuk pasien yang diobati AZLI dan menurun untuk pasien yang diobati dengan plasebo (perbedaan pengobatan hari ke 28, 9,7 poin; 95% [CI], 4,3-15,1) • Rata-rata yang disesuaikan FEV meningkat untuk pasien yang diobati AZLI dan menurun untuk pasien yang diobati dengan plasebo (perbedaan pengobatan hari ke 28, 10.3%; 95% CI, 6.3-14.3) • Densitas PA sputum rata-rata yang disesuaikan menurun untuk pasien yang diobati dengan AZLI dan tetap mendekati baseline untuk pasien yang diobati dengan plasebo (perbedaan pengobatan hari ke-28, - 1,453 log cfu/g; 95% CI, - 2,1 hingga -0,8) 	< 0,001 < 0.001 < 0,001
4	Oermann dkk	2010	274/195	<ul style="list-style-type: none"> • Pada perubahan rata-rata nilai FEV₁, kelompok terapi yang diberikan AZLI 2x sehari (BID) sebesar 4,9, sedangkan pada kelompok yang diberikan 	Tidak disebutkan

Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Aztreonam pada Pasien dengan Cystic Fibrosis :
Sebuah Kajian Sistematis

				3x sehari (TID) 8,0	
				<ul style="list-style-type: none"> Pengukuran fungsi paru tambahan diperoleh (kapasitas vital paksa [FVC] dan aliran ekspirasi paksa dari 25% menjadi 75% dari FVC [FEF₂₅₋₇₅]). Untuk FVC, perubahan rata-rata dari baseline berkisar dari 1,40% - 5,39% pada kelompok yg diterapi 2x sehari (BID) dan dari 0,97% - 6,18% pada kelompok 3x sehari (TID). Untuk FEF₂₅₋₇₅, perubahan rata-rata dari baseline berkisar antara 4,20% hingga 16,05% (BID) dan dari 5,02% hingga 14,14% (TID) 	Tidak disebutkan
				<ul style="list-style-type: none"> Pada akhir tahap 1, kelompok terapi yang diberikan AZLI 2x sehari (BID) dalam perubahan CFQ-R RSS didapatkan hasil 3.5 sedangkan pada kelompok yang diberikan 3x sehari (TID) 6.8 	Tidak disebutkan
				<ul style="list-style-type: none"> Perubahan Pa log₁₀ CFU dalam dahak kelompok BID menghasilkan pengurangan - 0.2 dan pada kelompok TID - 0.8 	
				<ul style="list-style-type: none"> Perubahan baseline kuesioner cystic fibrosis-yang direvisi (CFQ-R)-skala gejala pernapasan (RSS) pada pasien yang diberikan aztreonam memberikan efek (1.80; 95% CI: -2,83, 6,44) 	0,443
5	Wainwright dkk	2011	160/157	<ul style="list-style-type: none"> Perubahan dari baseline pada hari 28 untuk penyesuaian rata-rata log₁₀ PA CFU dalam sputum (AZLI: -1,4; plasebo: -0,14) 	0,021
				<ul style="list-style-type: none"> Perubahan rata-rata relatif yang disesuaikan dalam prediksi FEV1% (AZLI: 0,29%; plasebo: -2,5%) 	
6	Assael dkk	2013	268/233	<ul style="list-style-type: none"> Rata-rata perubahan relatif dari FEV1% awal yang diperkirakan pada hari ke-28 	< 0.001

	adalah 8,35% (AZLI) dan 0,55%. Perbedaan pengobatan (AZLI-TNS) adalah 7,80% (95% CI = 3,86%, 11,73%). Batas CI yang lebih rendah menunjukkan AZLI lebih unggul dari TNS	0.005
	<ul style="list-style-type: none"> Perubahan rata-rata dari baseline CFQ-R RSS setelah hari ke-28 secara signifikan dengan rata-rata yang disesuaikan lebih besar untuk pasien yang diobati dengan AZLI 8.2 (1.7) daripada untuk pasien yang diobati dengan TNS 2.6 (1.7) Penurunan kepadatan sputum PA setelah 28 hari pengobatan adalah serupa untuk pasien yang diobati dengan AZLI -0.60 (0.23) dan TNS -0.34 (0.23) 	0.330

Tabel 6
Keamanan Terapi Aztreonam

No	Penulis	Tahun	Keamanan
1	Retsch-Bogart dkk	2008	Batuk, hidung tersumbat, sakit kepala, pireksia, batuk produktif, nyeri faringolaringeal
2	McCoy dkk	2008	Batuk, mengi, hemoptosis, hidung tersumbat, rhinorrhea, sakit kepala, nyeri faringolaringeal, batuk produktif, pireksia
3	Retsch-Bogart dkk	2009	Batuk, batuk produktif, nyeri faringolaringeal, hidung tersumbat, pireksia, sakit kepala
4	Oermann dkk	2010	Batuk, batuk produktif, mengi, nyeri faringolaringeal, hidung tersumbat sesak, sakit kepala
5	Wainwright dkk	2011	Batuk, batuk produktif, hidung tersumbat, sakit kepala, nyeri faringolaringeal, rhinorrhoea, kelelahan, diare, nyeri perut
6	Assael dkk	2013	Batuk, batuk produkti, pireksia, nyeri faringolaringeal, dispnea, hemoptisis, sakit kepala, hidung tersumbat

B. Pembahasan

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit resesif autosomal yang ditandai dengan insufisiensi pankreas, sekresi paru yang tebal dan kuat, yang sering menyebabkan infeksi saluran napas. Patogen yang paling umum pada infeksi saluran napas CF adalah *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) (Karen S. McCoy et al., 2008). Pilihan pengobatan antibiotik diperlukan untuk mengobati infeksi saluran napas kronis dan dapat meningkatkan kesehatan pasien CF.

Terapi antibiotik untuk mengobati infeksi *P. aeruginosa* dapat diberikan melalui rute intravena, oral, dan inhalasi yang bervariasi dalam toksisitas dan efisiensi ke saluran pernafasan. Pemberian tiga antibiotik antipseudomonal rute inhalasi dengan mekanisme kerja berbeda tersedia untuk mengobati pasien CF yaitu larutan nebulizer tobramycin (TNS), natrium kolistimetat (colistin) dan aztreonam untuk larutan inhalasi (AZLI) (Baroukh M. Assael et al., 2013). Penggunaan TNS telah digunakan selama beberapa tahun terakhir dalam pengobatan pasien CF, akan tetapi aktivitas antimikroba tidak maksimal karena dihambat oleh sputum pasien. Oleh karena itu konsentrasi obat dalam saluran napas kecil sehingga tidak dapat membunuh bakteri patogen (Retsch-Bogart et al., 2009). Perlu dilakukan pengembangan antibiotik inhalasi dari kelas yang berbeda untuk memberikan peningkatan pilihan terapeutik dan kemungkinan besar mengurangi risiko resistensi bakteri yang muncul setelah pengobatan.

Aztreonam, golongan monobaktam yang memiliki aktivitas spektrum luas melawan bakteri gram negatif aerob, termasuk *P. aeruginosa*, studi in-vitro menggunakan isolat *P. aeruginosa* dari pasien CF menunjukkan bahwa isolat multiresistant dan resisten tobramycin rentan terhadap aztreonam. Berbeda dengan tobramycin, aktivitas aztreonam tidak terhambat dengan adanya sputum dari pasien CF (Retsch-Bogart et al., 2009). Larutan aztreonam lysin untuk inhalasi (AZLI) adalah formulasi aerosol dari antibiotik golongan monobaktam yang memiliki aktivitas spektrum luas melawan bakteri gram negatif aerob, termasuk *P. aeruginosa*. Pada formulasi aztreonam intravena (iv) mengandung arginin, menyebabkan peradangan saluran napas setelah penghirupan berulang pada pasien CF. Oleh karena itu pengembangan dilakukan dengan lisin sebagai eksipien (Retsch-Bogart et al., 2009). Pemberian AZLI dapat memperbaiki gejala pernafasan yang diukur melalui *Forced Expiratory Volume in One Second* (FEV), menunda waktu untuk membutuhkan tambahan antibiotik, mengurangi kepadatan sputum Pa pada pasien CF dengan infeksi kronis, dan ditoleransi dengan baik pada populasi anak (6-17 tahun) (Tiddens et al., 2015).

Oleh karena untuk menilai keefektifitasan dan keamanan aztreonam, dibuatlah suatu kajian sistematis mengenai penggunaan aztreonam terhadap peningkatan rerata nilai FEV sebagai *outcome* primer, mengurangi kepadatan sputum Pa dan kuesioner cystic fibrosis-yang direvisi (CFQ-R)-skala gejala pernafasan (RSS) sebagai *outcome* sekunder.

Sebanyak enam studi yang membandingkan penggunaan aztreonam pada pasien CF, didapatkan empat studi (66,7%) yang menunjukkan kenaikan rerata FEV secara signifikan setelah mendapatkan intervensi aztreonam, namun terdapat satu studi yang menyebutkan terdapat perubahan pada nilai FEV akan tetapi tidak dilakukan analisis secara statistik sehingga tidak diketahui pemberian intervensi menunjukkan hasil yang signifikan ataupun tidak. Sebanyak satu studi melaporkan bahwa pemberian aztreonam terjadi perubahan pada nilai FEV jika dibandingkan dengan plasebo dengan analisis statistik yang tidak bermakna secara signifikan, namun pada penelitian tersebut juga pada *outcome* perkiraan FEV awal < 75%, pemberian intervensi bermakna signifikan jika dibandingkan dengan pemberian plasebo.

Pada hasil penelitian terkait pengukuran *outcome* sekunder, empat studi melaporkan bahwa terjadi penurunan yang signifikan secara statistik kelompok yang diberikan AZLI pada kepadatan CFU P. aeruginosa, dua studi lainnya tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Peningkatan skor pernapasan CFQ-RSS menunjukkan bahwa pasien mengalami perbaikan gejala pernapasan setelah pengobatan AZLI. Hasil pada empat studi juga menunjukkan terjadi peningkatan skor rata-rata CFQ-RSS yang disesuaikan pada kelompok yang diterapi AZLI, sedangkan dua penelitian tidak menunjukkan hasil yang signifikan dan tidak menyebutkan hasil *outcome* terkait.

Pemberian AZLI dapat ditoleransi dengan baik dengan profil efek samping yang masih dapat ditoleransi. Efek samping umum yang dilaporkan pada semua studi yaitu gejala batuk, batuk produktif, nyeri faringolaringeal, sakit kepala dan hidung tersumbat akibat pemberian aztreonam. Terdapat efek samping yang jarang terjadi pada pasien seperti hemoptosis, rhinorrhea dan demam (Sidabutar & Satari, 2016).

Kesimpulan

Pemberian larutan inhalasi aztreonam (AZLI) pada pasien CF menunjukkan perbaikan kondisi klinis jika ditinjau rerata FEV secara signifikan yang diperoleh dari empat studi (66,7%). Sebanyak enam studi yang membandingkan penggunaan aztreonam pada pasien CF, didapatkan empat studi (66,7%) yang menunjukkan kenaikan rerata FEV secara signifikan. Studi terkait juga menilai bahwa pemberian aztreonam dapat menurunkan kepadatan sputum terhadap bakteri patogen Pa dan memperbaiki gejala pernapasan jika ditinjau berdasarkan kenaikan pada skoring CFQ-RSS, pemberian aztreonam dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien sehingga dapat dipertimbangkan oleh praktisi untuk dapat digunakan pada terapi CF.

BIBLIOGRAFI

- Assael, Baroukh M., Pressler, Tacjana, Bilton, Diana, Fayon, Michael, Fischer, Rainald, Chiron, Raphael, Larosa, Mario, Knoop, Christiane, Mcelvaney, Noel, & Lewis, Sandra A. (2013). Inhaled Aztreonam Lysine Vs. Inhaled Tobramycin In Cystic Fibrosis: A Comparative Efficacy Trial. *Journal Of Cystic Fibrosis*, 12(2), 130–140.
- Assael, Leon A. (2011). Bisphosphonates And Oral Health: Primer And An Update For The Practicing Surgeon. *Oral And Maxillofacial Surgery Clinics*, 23(3), 443–453.
- Malara, Reginus Tertius, & Syarul, S. (2020). Effect Of Nurse-Led Educational Interventions On Self-Care Of Adult Patients With Heart Failure: A Systematic Review. *J Keperawatan*, 10(2), 192.
- Mccooy, Karen S., Quittner, Alexandra L., Oermann, Christopher M., Gibson, Ronald L., Retsch-Bogart, George Z., & Montgomery, A. Bruce. (2008). Inhaled Aztreonam Lysine For Chronic Airway Pseudomonas Aeruginosa In Cystic Fibrosis. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, 178(9), 921–928.
- Mccooy, Matthew D., Hamre III, John, Klimov, Dmitri K., & Jafri, M. Saleet. (2021). Predicting Genetic Variation Severity Using Machine Learning To Interpret Molecular Simulations. *Biophysical Journal*, 120(2), 189–204.
- Oermann, Christopher M., Retsch-Bogart, George Z., Quittner, Alexandra L., Gibson, Ronald L., Mccooy, Karen S., Montgomery, A. Bruce, & Cooper, Peter J. (2010). An 18-Month Study Of The Safety And Efficacy Of Repeated Courses Of Inhaled Aztreonam Lysine In Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 45(11), 1121–1134.
- Retsch-Bogart, George Z., Quittner, Alexandra L., Gibson, Ronald L., Oermann, Christopher M., Mccooy, Karen S., Montgomery, A. Bruce, & Cooper, Peter J. (2009). Efficacy And Safety Of Inhaled Aztreonam Lysine For Airway Pseudomonas In Cystic Fibrosis. *Chest*, 135(5), 1223–1232.
- Sidabutar, Sondang, & Satari, Hindra Irawan. (2016). Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid Pada Anak: Kloramfenikol Atau Seftriakson? *Sari Pediatri*, 11(6), 434–439.
- Tiddens, HAWM, De Boeck, Kris, Clancy, J. P., Fayon, M., Arets, H. G. M., Bresnik, M., Derchak, A., Lewis, S. A., Oermann, Christopher M., & Investigators, ALPINE Study. (2015). Open Label Study Of Inhaled Aztreonam For Pseudomonas Eradication In Children With Cystic Fibrosis: The ALPINE Study. *Journal Of Cystic Fibrosis*, 14(1), 111–119.
- Wainwright, C. E., Quittner, A. L., Geller, D. E., Nakamura, C., Wooldridge, J. L., Gibson, R. L., Lewis, S., & Montgomery, A. B. (2011). Aztreonam For Inhalation Solution (AZLI) In Patients With Cystic Fibrosis, Mild Lung Impairment, And P. Aeruginosa. *Journal Of Cystic Fibrosis*, 10(4), 234–242.

Copyright holder:

Sahrul Riadi, Fauna Herawati (2022)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

