



AZITROMISIN PERORAL SEBAGAI PILIHAN TERAPI TONSILITIS

Ni'ma Nabila Putri

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145, Indonesia
nabila42bewin@gmail.com

ABSTRAK

Tonsilektomi untuk tatalaksana tonsilitis dikaitkan dengan risiko signifikan perdarahan primer dan sekunder, serta prosedurnya yang bersifat invasif. Azitromisin merupakan antibiotik kelas makrolida yang telah disetujui di lebih dari 100 negara di seluruh dunia untuk pengobatan berbagai infeksi yang didapat dari komunitas, termasuk infeksi saluran pernapasan, saluran genitourinari, dan kulit. Oleh karena itu, literatur review ini bertujuan untuk mengetahui efek dari pemberian azitromisin sebagai pilihan terapi untuk tatalaksana tonsilitis. Artikel ini ditulis menggunakan metode literature review yang dilakukan melalui literature searching dari berbagai jurnal baik nasional serta internasional dari tahun 2009 – 2021, dan dipilih 17 artikel. Penulis mendapatkan referensi dari database NCBI, Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran antara lain 'azythromycin, chronic dan tonsillitis'. Dari artikel yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode systemic literature review. Berbagai hasil penelitian menunjukkan azitromisin sebagai pilihan terapi untuk tonsilitis, tidak hanya efektif melawan bakteri patogen saluran pernapasan atas yang paling umum seperti streptokokus grup A, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *M. catarrhalis*, tetapi juga memiliki profil keamanan yang baik. Namun harus dilakukan penelitian lebih lanjut terkait pemberian azitromisin pada tonsilitis di masa mendatang.

Kata kunci: azitromisin; kronis; tonsilitis

ORAL AZITHROMYCIN AS A TREATMENT FOR TONSILLITIS

ABSTRACT

*Tonsillectomy for the management of tonsillitis is associated with a significant risk of primary and secondary bleeding, and the procedure is invasive. Azithromycin is a macrolide class of antibiotics that has been approved in more than 100 countries worldwide for the treatment of a variety of community-acquired infections, including respiratory, genitourinary and skin infections. Therefore, this literature review aims to determine the effect of azithromycin as a therapeutic option for the management of tonsillitis. This article was written using the literature review method which was carried out through literature searching from various national and international journals from 2009 – 2021, and 17 articles were selected. The author obtained references from the NCBI database, Pubmed and Google Scholar with keywords used in the search, including 'azithromycin, chronic and tonsillitis'. The articles obtained were then analyzed using the systemic literature review method. Various studies have shown that azithromycin as a therapeutic option for tonsillitis is not only effective against the most common upper respiratory tract pathogens such as group A streptococci, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*, but also has a good safety profile. However, further research should be carried out regarding the administration of azithromycin in tonsillitis in the future.*

Keywords: azithromycin; chronic; tonsillitis

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) diantaranya termasuk rinitis, nasofaringitis, tonsilitis dan otitis media. Penyebab ISPA sebagian besar adalah virus (misalnya rhinovirus, parainfluenza, respiratory syncytial virus, influenza, adenovirus, dan virus corona). Anak-

anak lebih rentan terhadap ISPA karena sistem kekebalan mereka belum sepenuhnya matang dengan meningkatnya paparan infeksi virus dan faktor sosial dan lingkungan lainnya (Abdel-Naby Awad, 2020). Tonsil memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan imun terutama dalam produksi IgA dan regulasi produksi imunoglobulin sekretori terhadap banyak mikroorganisme eksogen, juga sebagai bagian dari cincin Waldeyer, yang bertanggung jawab atas aktivitas sel B dan T sebagai respons terhadap berbagai antigen. Dengan demikian, tonsil terlibat dalam imunitas humoral dan seluler (D. E. D. el Hennawi et al., 2017).

Tonsilitis adalah peradangan pada tonsil faring. Peradangan biasanya mencapai adenoid dan tonsil lingual, sehingga istilah tonsilofaringitis biasanya juga digunakan (Abdel-Naby Awad, 2020). Dibandingkan pada usia dewasa, tonsilitis lebih sering terjadi pada anak-anak (Feleszko et al., 2019). Tonsilitis rekuren didefinisikan sebagai empat atau lebih episode infeksi yang dikonfirmasi per tahun dengan infeksi streptokokus A yang didiagnosis pada salah satunya. Prevalensinya adalah sebanyak 11,0-12,3% dengan risiko komplikasi serius pada laki-laki terutama di negara berkembang (D. E. D. el Hennawi et al., 2017). Tonsilitis rekuren biasanya diobati dengan tonsilektomi atau pengobatan konservatif jika kriteria tonsilektomi tidak terpenuhi atau terdapat kontraindikasi untuk tonsilektomi. (D. E. D. el Hennawi et al., 2017).

Pengobatan tonsilitis pada anak-anak berfokus pada pengurangan gejala, menghindari komplikasi, mengurangi jumlah ketidakhadiran sekolah terkait penyakit dan meningkatkan kualitas hidup. Menurut pedoman praktek klinis, pengobatan lini pertama untuk tonsilitis bakteri harus antibiotik spektrum sempit (Windfuhr et al., 2016). Namun, beberapa negara Eropa, termasuk Jerman, Inggris dan Belanda, hanya merekomendasikan antibiotik pada pasien berisiko tinggi tertentu (van Brusselen et al., 2014).

Tonsilektomi biasanya diindikasikan ketika pasien mengalami 6 atau lebih serangan tonsilitis akut selama 12 bulan terakhir dan tidak dianjurkan jika pasien mengalami <3 serangan. Tonsilektomi dikaitkan dengan risiko signifikan perdarahan primer dan sekunder, selain itu prosedurnya bersifat invasif. Tonsilektomi juga dapat mempengaruhi sistem kekebalan pasien melalui penurunan yang signifikan dari tingkat interleukin dan imunoglobulin pasca operasi (Abdel-Naby Awad, 2020). Obat-obatan seperti penisilin dan azitromisin banyak digunakan untuk mengendalikan tonsilitis berulang. Namun, penggunaan jangka panjang penisilin dapat mengakibatkan reaksi hipersensitivitas, respon iritasi, anafilaksis, nyeri lokal yang parah dan abses gluteal (Abdel-Naby Awad, 2020)

Azitromisin adalah antibiotik makrolida subkelas azalida. Antibiotik ini telah disetujui di lebih dari 100 negara di seluruh dunia untuk pengobatan berbagai infeksi yang didapat dari komunitas, termasuk infeksi saluran pernapasan, saluran genitourinari, dan kulit (Georgalas et al., 2014). Oleh karena itu, literatur review ini bertujuan untuk mengetahui efek dari pemberian azitromisin sebagai pilihan terapi untuk tatalaksana tonsilitis.

METODE

Artikel ini ditulis menggunakan metode *literature review* yang dilakukan melalui *literature searching* dari berbagai jurnal baik nasional serta internasional dari tahun 2009 – 2021 dan dipilih 17 artikel. Penulis mendapatkan referensi dari database NCBI, Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci yang digunakan dalam penelusuran antara lain '*azythromycin, chronic* dan *tonsillitis*'. Dari artikel yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systemic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu. Dilakukan koding terhadap isi jurnal yang direview

berdasarkan garis besar atau inti dari penelitian tersebut yang dilakukan dengan mengurai dalam sebuah kalimat, dan jika sudah terkumpul kemudian dicari persamaan dan perbedaan pada masing-masing penelitian lalu dibahas untuk menarik kesimpulan.

HASIL

Jorgensen et al (2009) melakukan penelitian yang membandingkan pemberian azitromisin *extended-release* (dosis 2g; peroral tunggal) dengan azitromisin *immediate-release* (3 hari, 500 mg sekali sehari) untuk pengobatan faringitis/tonsilitis streptokokus b-hemolitik grup A pada orang dewasa dan remaja (n = 598). Kedua jenis terapi tersebut dapat ditoleransi dengan baik; dan sebagian besar efek samping memiliki intensitas ringan hingga sedang. Efek samping terkait pengobatan yang paling sering adalah diare atau mencret pada 11% dari kedua kelompok perlakuan. Dosis tunggal azitromisin *extended-release* 2 gram sama efektif dan dapat ditoleransi dengan baik seperti azitromisin *immediate-release* selama 3 hari (500 mg sekali sehari) untuk mengobati faringitis/tonsilitis streptokokus b-hemolitik grup A pada orang dewasa dan remaja (Jorgensen, 2009).

Penelitian lain oleh D. E. D. el Hennawi et al. (2017) yang membandingkan azitromisin dan penisilin benzatin dalam pengobatan tonsilitis berulang pada anak, didapatkan hasil bahwa kedua kelompok studi (azitromisin dan penisilin benzatin) menunjukkan penurunan yang signifikan pada tonsilitis berulang yang sebanding dengan hasil tonsilektomi. Tidak didapatkan perbedaan statistik antara kelompok penisilin benzatin dan azitromisin mengenai kekambuhan infeksi dan keamanan obat setelah enam bulan masa *follow up*. Kelompok dengan azitromisin menunjukkan kepatuhan pengobatan yang lebih baik (D. E. D. el Hennawi et al., 2017)

Sementara itu dalam penelitian lain oleh D. E. D. el Hennawi & Ahmed (2016), dilakukan studi pada kelompok anak dengan pemberian tindakan tonsilektomi diseksi konvensional, yang dibandingkan dengan kelompok anak yang menerima terapi azitromisin dengan dosis 250 mg tunggal (pada anak-anak dengan berat badan <25 kg) dan dosis 500 mg (anak-anak >25 kg) secara peroral sebanyak sekali dalam seminggu. Dari penelitian tersebut didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok dalam hal infeksi telinga, hidung, dan tenggorokan selama 5 tahun masa *follow up*. *Quality of Life* (QOL) yang lebih baik diamati pada kedua kelompok bila dibandingkan dengan pretreatment, tetapi QOL serupa pada kedua kelompok QOL setelah perawatan. Sehingga didapatkan bahwa azitromisin adalah metode yang efektif sebagai profilaksis terhadap tonsilitis berulang dengan manfaat besar untuk hasil QOL yang lebih baik (D. E. D. M. el Hennawi & Ahmed, 2016).

PEMBAHASAN

Azitromisin merupakan antibiotik makrolida semisintetik, berupa senyawa 15 cincin yang berasal dari eritromisin (Zhou et al., 2021). Sebagai antibiotik makrolida generasi kedua, azitromisin dapat digunakan dalam pengobatan infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi saluran pernapasan, otitis media, sinusitis, tonsilitis, dan penyakit lain yang disebabkan oleh infeksi bakteri yang sensitif (Tita et al., 2016). Dibandingkan dengan generasi pertama, azitromisin memiliki waktu paruh yang lebih baik dalam serum, stabilitas yang lebih baik, penetrasi yang lebih cepat dalam jaringan, dan banyak digunakan dalam praktik klinis (Keenan et al., 2018). Selain itu, ia memiliki kemampuan anti-infeksi yang kuat, dapat mengatur kekebalan, memiliki aktivitas non-spesifik, juga karena spektrum antibakterinya yang luas terhadap *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, dan patogen atipikal. Azitromisin telah digunakan secara luas untuk pengobatan penyakit menular anak. dan menjadi salah satu antibiotik yang paling sering diresepkan pada anak-anak (Oshikoya et al., 2019). Reaksi gastrointestinal (distensi perut, sakit perut, dan diare) adalah reaksi merugikan

yang paling umum terkait dengan azitromisin (D. Li & Wang, 2021). Selain itu, beberapa penelitian juga melaporkan reaksi alergi (seperti ruam), peningkatan fungsi hati, dan reaksi merugikan pada sistem saraf (Qiu et al., 2020).

Tonsilitis merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan atas yang paling sering terjadi pada anak-anak, terutama disebabkan oleh infeksi *Group A β -hemolytic streptococcus* (GAS). Toksin yang dikeluarkan oleh bakteri tidak hanya masuk ke dalam darah melainkan sekresi inflamasi dapat tertelan untuk merangsang saluran pencernaan, menyebabkan demam, gangguan pencernaan, kehilangan nafsu makan, dan bahkan mempengaruhi pertumbuhan anak. Oleh karena itu, penentuan rejimen pengobatan yang cepat, sederhana, dan efektif penting untuk keberhasilan terapi klinis tonsilitis (P. Li et al., 2019).

Penisilin oral selama 10 hari adalah pengobatan lini pertama untuk tonsilitis GAS; namun, durasi periode pengobatan yang lama menyebabkan kepatuhan yang buruk terhadap kemanjuran terapi. Sementara itu, terdapat uji klinis yang menunjukkan kemanjuran terapeutik sefalosporin yang sebanding atau bahkan lebih baik dengan pemberian rejimen dalam periode pemberian yang lebih pendek daripada pengobatan penisilin selama 10 hari. Namun, peningkatan jumlah reaksi alergi membatasi penggunaan sefalosporin tersebut. Azitromisin, diketahui memiliki kemanjuran terapi yang sebanding dengan penisilin dalam pengobatan jangka pendek selama 3 hari dengan efek samping yang lebih sedikit. Penelitian menunjukkan bahwa azitromisin memiliki kecenderungan efikasi klinis dan hasil mikrobiologis yang lebih baik dengan kekambuhan bakteri yang lebih rendah dan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan penisilin dan sefalosporin, sehingga menunjukkan bahwa azitromisin mungkin menjadi pilihan yang lebih baik untuk terapi tonsilitis (P. Li et al., 2019).

Azitromisin didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, mencapai konsentrasi yang lebih tinggi di jaringan tonsil dengan tingkat terapeutik yang memadai selama pengobatan dengan efek samping yang minimal. Azitromisin tidak hanya efektif melawan bakteri patogen saluran pernapasan atas yang paling umum seperti streptokokus grup A, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *M. catarrhalis* tetapi juga memiliki profil keamanan yang baik. Durasi terapi yang direkomendasikan berkisar antara 1-5 hari, tergantung pada infeksi yang diobati. Di antara makrolida, keuntungan utama azitromisin adalah efikasi, keamanan, dan jadwal pemberian dosis yang sebanding. (Donde et al., 2014).

Dalam penelitian P. Li et al (2019) juga didapatkan kesimpulan yang sama seperti sebelumnya, yaitu bahwa azitromisin menunjukkan kemanjuran klinis dalam rejimen jangka pendek yang sebanding dengan 10 hari terapi dengan amoksisilin. Namun demikian, beberapa laporan membahas munculnya resistensi antimikroba dan efek samping azitromisin selama aplikasi klinis, yang mengarah pada pertimbangan ulang tentang penggunaan azitromisin yang umum (Day et al., 2018). Oleh karena itu, lebih banyak penelitian harus dilakukan untuk mengkonfirmasi resistensi obat dan lebih banyak upaya harus dilakukan untuk mengungkap mekanisme resistensi azitromisin secara rinci di masa depan. Dan untuk pasien yang resisten terhadap azitromisin, sefalosporin atau amoksisilin juga dapat menjadi pilihan terapi yang lebih baik. Selain itu, dosis optimal azitromisin untuk pengobatan tonsilitis masih perlu diteliti lebih lanjut. Tingkat efek samping yang rendah pada kelompok azitromisin juga memerlukan konfirmasi lebih lanjut dengan penelitian di masa yang akan datang (P. Li et al., 2019).

SIMPULAN

Tonsilektomi pada tonsilitis dikaitkan dengan beberapa risiko karena prosedurnya yang bersifat invasif. Azitromisin sebagai pilihan terapi untuk tonsilitis, tidak hanya efektif melawan bakteri patogen saluran pernapasan atas yang paling umum seperti streptokokus grup A, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* dan *M. catarrhalis* tetapi juga memiliki profil keamanan yang baik. Namun harus dilakukan lebih banyak penelitian untuk mengkonfirmasi adanya resistensi obat dan mengetahui mekanisme resistensi azitromisin secara rinci. Pada pasien yang resisten terhadap azitromisin, pemberian sefalosporin atau amoksisilin dapat menjadi pilihan terapi. Selain itu, masih perlu diteliti lebih lanjut terkait dosis optimal azitromisin untuk pengobatan tonsilitis serta konfirmasi efek samping yang terjadi berkaitan terapi azitromisin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Naby Awad, O. G. (2020). Echinacea can help with Azithromycin in prevention of recurrent tonsillitis in children. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 41(4). <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102344>
- Day, M. J., Spiteri, G., Jacobsson, S., Woodford, N., Amato-Gauci, A. J., Cole, M. J., Unemo, M., Indra, A., Huhlescu, S., vanden Berghe, W., Crucitti, T., Hunjak, B., Nemeth Blažić, T., Kubele, J., Zákoucká, H., Žemličková, H., Berthelsen, L., Cowan, S., Hoffmann, S., ... Irvine, N. (2018). Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12879-018-3528-4/FIGURES/3>
- Donde, S., Mishra, A., & Kochhar, P. (2014). Azithromycin in Acute Bacterial Upper Respiratory Tract Infections: An Indian Non-Interventional Study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 66(SUPPL.1), 225–230. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0437-x>
- el Hennawi, D. E. D., Geneid, A., Zaher, S., & Ahmed, M. R. (2017). Management of recurrent tonsillitis in children. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 38(4), 371–374. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.03.001>
- el Hennawi, D. E. D. M., & Ahmed, M. R. (2016). Quality of life after tonsillectomy versus azithromycin. *Interventional Medicine and Applied Science*, 8(4), 141–146. <https://doi.org/10.1556/1646.8.2016.4.2>
- Feleszko, W., Marengo, R., Antonio, |, Vieira, S., & Ratajczak, K. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*, 44, 502–510. <https://doi.org/10.1111/coa.13335>
- Georgalas, C. C., Tolley, N. S., & Narulla, A. (2014, April 22). *Tonsillitis*. BMJ Clinical Evidence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106232/pdf/2014-0503.pdf>
- Jorgensen, D. M. (2009). Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A β -haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: A double-blind, double-dummy study. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(12), 1103–1110. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02718.x>

- Keenan, J. D., Bailey, R. L., West, S. K., Arzika, A. M., Hart, J., Weaver, J., Kalua, K., Mrango, Z., Ray, K. J., Cook, C., Lebas, E., O'Brien, K. S., Emerson, P. M., Porco, T. C., & Lietman, T. M. (2018). Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. *New England Journal of Medicine*, 378(17), 1583–1592. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715474>
- Li, D., & Wang, Y. (2021). Safety of azithromycin in pediatric infectious diseases: a clinical systematic review and meta-analysis. *Translational Pediatrics*, 10(10), 2594–2601. <https://doi.org/10.21037/tp-21-444>
- Li, P., Jiang, G., & Shen, X. (2019). Evaluation of 3-day azithromycin or 5-day cefaclor in comparison with 10-day amoxicillin for treatment of tonsillitis in children. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(10), 939–944. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0087>
- Oshikoya, K. A., Wharton, G. T., Avant, D., van Driest, S. L., Fenn, N. E., Lardieri, A., Doe, E., Sood, B. G., Taketomo, C., Lieu, P., Yen, L., & McMahon, A. W. (2019). Serious Adverse Events Associated with Off-Label Use of Azithromycin or Fentanyl in Children in Intensive Care Units: A Retrospective Chart Review. In *Pediatric Drugs* (Vol. 21, Issue 1, pp. 47–58). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0318-9>
- Qiu, J. L., Huang, L., Shao, M. Y., Chai, Y. N., Zhang, H. J., Li, X. F., Sun, X. X., Zhao, Q. Y., Duan, F., & Zhai, W. S. (2020). Efficacy and safety of azithromycin combined with glucocorticoid on refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(22), e20121. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020121>
- Tita, A. T. N., Szychowski, J. M., Boggess, K., Saade, G., Longo, S., Clark, E., Esplin, S., Cleary, K., Wapner, R., Letson, K., Owens, M., Abramovici, A., Ambalavanan, N., Cutter, G., & Andrews, W. (2016). Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery. *New England Journal of Medicine*, 375(13), 1231–1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602044>
- van Brusselen, D., Vlieghe, E., Schelstraete, P., de Meulder, F., Vandeputte, C., Garmyn, K., Laffut, W., van de Voorde, P., van Brusselen, D., Vlieghe, E., Schelstraete, P., de Meulder, F., & Laffut, W. (2014). Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *J Pediatr*, 173, 1275–1283. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2395-2>
- Windfuhr, J. P., Toepfner, N., Steffen, • Gregor, Waldfahrer, • Frank, & Berner, • Reinhard. (2016). Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(4), 973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>
- Zhou, P., Wang, X., Zhang, X., Xu, B., Tong, X., Zhou, W., Shen, K., & Zhai, S. (2021). Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14010>