

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Alergi

##### 2.1.1 Definisi

Alergi merupakan suatu reaksi hipersensitivitas akibat induksi oleh imunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap alergen tertentu yang berikatan dengan sel mast atau sel basofil. Ketika antigen terikat, terjadi silang molekul IgE, sel mast manusia dirangsang untuk berdegranulasi dan melepaskan histamin, leukotrein, kinin, *Plateletes Activating Factor* (PAF), dan mediator lain dari hipersensitivitas, dimana histamin merupakan penyebab utama berbagai macam alergi.<sup>4,18</sup> Reaksi hipersensitivitas terjadi akibat aktivitas berlebihan oleh antigen atau gangguan mekanisme yang akan menimbulkan suatu keadaan imunopatologik.<sup>19</sup> Reaksi timbul akibat paparan terhadap bahan yang pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan. Menurut Gell dan Coombs, reaksi hipersensitivitas dibagi dalam 4 tipe, yaitu tipe I, II, III, dan IV, dimana hipersensitivitas tipe I merupakan reaksi hipersensitivitas anafilaktik atau reaksi alergi.<sup>4, 18-20</sup>

### **2.1.2 Etiologi**

Etiologi alergi multifaktorial. Diantaranya dapat berasal dari agen, host, dan lingkungan. Host dapat berupa daya tahan tubuh dan usia dimana usia dini semakin rentan terhadap alergi. Lingkungan dapat berupa suhu, musim. Agen dapat berupa alergen. Reaksi alergi yang timbul akibat paparan alergen pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan dan sangat beragam.<sup>4</sup> Diantaranya adalah antibiotik, ekstrak alergen, serum kuda, zat diagnostik, bisa (venom), produk darah, anestetikum lokal, makanan, enzim, hormon, dan lain-lain. Antibiotik dapat berupa penisilin dan derivatnya, basitrasin, neomisin, tetrasiklin, streptomisin, sulfonamid. Ekstrak alergen dapat berupa rumput-rumputan atau jamur, serum ATS, ADS, dan anti bisa ular. Produk darah seperti gamaglobulin dan kriopresipitat dapat menyebabkan alergi. Makanan yang dapat menjadi penyebab alergi diantaranya susu sapi, kerang, kacang-kacangan, ikan, telur, dan udang.<sup>19</sup>

### **2.1.3 Epidemiologi Alergi**

Prevalensi alergi di dunia meningkat secara dramatis di negara maju dan negara berkembang. Peningkatan alergi terutama terjadi pada anak dari meningkatnya tren yang telah terjadi selama dua dekade terakhir. Meskipun begitu, pelayanan untuk pasien dengan penyakit alergi jauh dari ideal.<sup>1</sup> Prevalensi alergi telah meningkat, maka alergi harus dianggap sebagai masalah kesehatan utama. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Diperkirakan 300 juta

orang memiliki asma, sekitar 50% diantaranya tinggal di negara-negara berkembang dengan akses terbatas terhadap obat esensial. Oleh karena itu, asma sering tidak terkontrol di daerah-daerah. Empat ratus juta orang di seluruh dunia memiliki rhinitis,<sup>1,2,3</sup> serta 5-15% populasi anak di seluruh dunia menderita alergi.<sup>4</sup>

Dua studi internasional besar mengenai alergi, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) dan *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), telah mempelajari prevalensi asma dan rhinitis alergi di seluruh dunia melalui standar kuisioner. ECRHS dan ISAAC telah menunjukkan variasi yang cukup besar dalam prevalensi asma dan alergi *rhinoconjunctivitis* di seluruh negara terutama di wilayah asia pasifik.<sup>1,21</sup>

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Patofisiologi alergi terjadi akibat pengaruh mediator pada organ target. Mediator tersebut dibagi dalam dua kelompok, yaitu mediator yang sudah ada dalam granula sel mast (*preformed mediator*) dan mediator yang terbentuk kemudian (*newly formed mediator*). Menurut asalnya mediator ini dibagi dalam dua kelompok, yaitu mediator dari sel mast atau basofil (mediator primer), dan mediator dari sel lain akibat stimulasi oleh mediator primer (mediator sekunder).<sup>19</sup>

Mekanisme alergi terjadi akibat induksi IgE yang spesifik terhadap alergen tertentu berikatan dengan mediator alergi yaitu sel mast.<sup>4,19</sup> Reaksi alergi dimulai dengan *cross-linking* dua atau lebih IgE yang terikat pada sel mast atau basofil dengan alergen. Rangsang ini meneruskan sinyal untuk mengaktifkan sistem

nukleotida siklik yang meninggikan rasio cGMP terhadap cAMP dan masuknya ion  $\text{Ca}^{++}$  ke dalam sel. Peristiwa ini akan menyebabkan pelepasan mediator lain.<sup>19</sup>

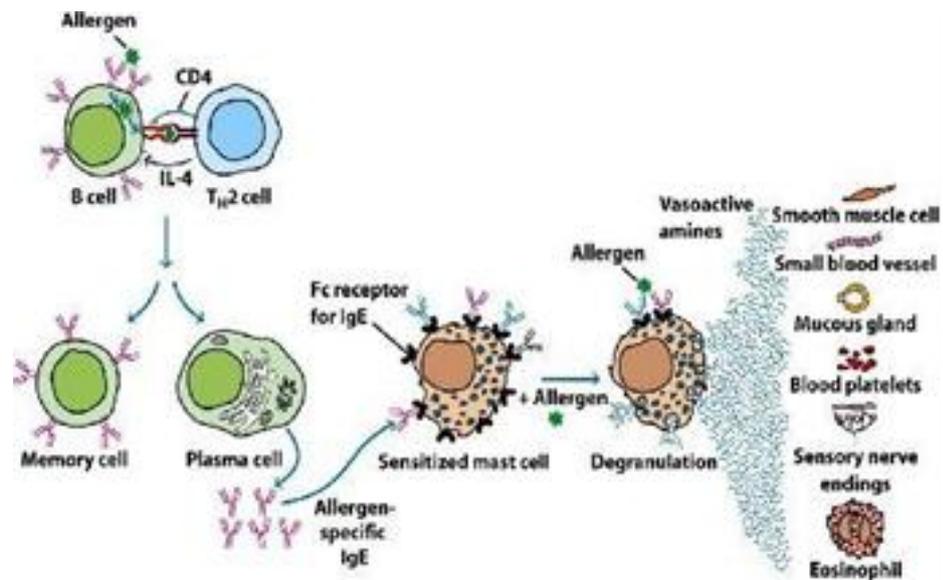
Mediator yang telah ada di dalam granula sel mast diantaranya histamin, *eosinophil chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A), dan *neutrophil chemotactic factor* (NCF). Histamin memiliki peranan penting pada fase awal setelah kontak dengan alergen (terutama pada mata, hidung, dan kulit). Histamin dapat menyebabkan hidung tersumbat, berair, sesak napas, dan kulit gatal.<sup>22,23</sup> Histamin menyebabkan kontraksi otot polos bronkus dan menyebabkan bronkokonstriksi. Pada sistem vaskular menyebabkan dilatasi venula kecil, sedangkan pada pembuluh darah yang lebih besar konstriksi karena kontraksi otot polos. Histamin meninggikan permeabilitas kapiler dan venula pasca kapiler. Perubahan vaskular menyebabkan respons *wheal-flare* (triple respons dari Lewis) dan jika terjadi secara sistemik dapat menyebabkan hipotensi, urtikaria, dan angioderma. Pada traktus gastrointestinal, histamin menaikkan sekresi mukosa lambung dan apabila pelepasan histamin terjadi secara sistemik, aktivitas otot polos usus dapat meningkat dan menyebabkan diare dan hipermotilitas.<sup>19</sup>

*Newly synthesized mediator* diantaranya adalah leukotrein, prostaglandin, dan tromboksan. Leukotrein dapat menyebabkan kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas, dan sekresi mukus. Prostaglandin A dan F menyebabkan kontraksi otot polos dan meningkatkan permeabilitas kapiler, sedangkan prostaglandin E1 dan E2 secara langsung menyebabkan dilatasi otot polos bronkus. Kalikrein menghasilkan kinin yang mempengaruhi permeabilitas

pembuluh darah dan tekanan darah. ECF-A menarik eosinofil ke daerah tempat reaksi dan memecah kompleks antigen-antibodi dan menghalangi *newly synthesized mediator* dan histamin. *Plateletes Activating Factor* (PAF) menyebabkan bronkokonstriksi dan menaikkan permeabilitas pembuluh darah, mengaktifkan faktor XII yang akan menginduksi pembuatan bradikinin. Bradikinin menyebabkan kontraksi otot bronkus dan vaskular secara lambat, lama, dan hebat. Bradikinin juga merangsang produksi mukus dalam traktus respiratorius dan lambung. Serotonin dalam trombosit yang dilepaskan waktu agregasi trombosit melalui mekanisme lain menyebabkan kontraksi otot bronkus yang pengaruhnya sebentar.<sup>19</sup>

### **2.1.5 Faktor Risiko Alergi**

Penyebab alergi berasal dari dalam tubuh (intrinsik) yaitu faktor genetik dan penyebab dari luar tubuh (ekstrinsik) yang terdiri atas lingkungan dan gaya hidup termasuk pola makanan dan *hygiene*. Pola makan terdiri dari konsumsi alkohol pada masa kehamilan, pola diet atau komponen makanan ibu ketika masa kehamilan dan menyusui, penggunaan antibiotik pada ibu hamil, dan nutrisi yang diperoleh bayi. Sedangkan *hygiene* terdiri dari paparan asap rokok dan hewan peliharaan. Metode persalinan seksio sesarea, bayi lahir premature (maturitas) dan berat badan bayi lahir termasuk ke dalam faktor risiko alergi pada bayi.<sup>24-26</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme reaksi tipe 1 <sup>4</sup>

### 2.1.6 Manifestasi Alergi

Manifestasi alergi tampak berbeda-beda sesuai dengan letak dan rute paparan terhadap alergen.

#### 1) Asma Bronkial

Alergen memasuki tubuh dari rute saluran pernapasan, gejala sesak napas yang akan berlanjut ke serangan asma. Hal tersebut terjadi karena penyempitan saluran napas, terutama pada malam hari. Alergen pada umumnya menyebabkan timbulnya banyak lendir pada saluran pernapasan. Kebanyakan anak yang menderita asma mengalami gejala pertama sebelum usia 5 tahun.<sup>27</sup> Gejala yang menonjol dari asma dapat berupa sesak napas, mengi, dan batuk berulang. Hingga usia lima tahun, diameter saluran napas bagian bawah pada anak relatif lebih kecil

dibandingkan dengan dewasa sehingga lebih mudah terjadi obstruksi. Dinding dada pada bayi kurang kaku sehingga mempercepat penutupan saluran napas. Demikian pula tulang rawan trakea dan bronkus pada bayi kurang kaku sehingga mempermudah kolaps saat ekspirasi. Otot bronkus masih sedikit menyebabkan bronkodilator tidak memberikan hasil yang diharapkan. Pada dinding bronkus utama anak ditemukan banyak kelenjar mukosa sehingga dapat mengakibatkan hipersekresi dan memperberat obstruksi. Insertio diafragma pada bayi dan anak posisinya adalah horizontal, sehingga pada inspirasi diafragma akan menarik dada ke dalam (retraksi).<sup>19,24</sup>

## 2) Rhinitis alergi

Manifestasi klinis baru ditemukan pada anak usia 4-5 tahun dan insidennya meningkat progresif dan akan mencapai 10-15% pada usia dewasa. Gejalanya hidung tersumbat, gatal di hidung dan mata, bersin, dan sekresi hidung. Anak yang menderita rinitis alergi kronik dapat memiliki bentuk wajah khas yaitu warna gelap serta bengkak di bawah mata. Bila hidung tersumbat berat, sering terlihat mulut selalu terbuka (*adenoid face*). Keadaan ini memudahkan timbul gejala lengkung palatum yang tinggi, *overbite* serta maloklusi. Anak yang sering menggosok hidung karena gatal menunjukkan tanda *Allergic salute*.<sup>19,24</sup>

## 3) Dermatitis Atopik (Eksim)

Penyakit yang sering dijumpai pada bayi dan anak,<sup>5</sup> ditandai dengan reaksi inflamasi pada kulit yang didasari oleh faktor herediter dan lingkungan. Eksim atau dermatitis atopi terjadi pada bayi sebelum berusia 6 bulan dan jarang terjadi

dibawah usia 8 minggu. Angka kejadian 1-3% di masyarakat. Terdapat tiga bentuk klinis dermatitis atopik, yaitu bentuk *infant*, bentuk anak, dan bentuk dewasa. Bentuk *infant* predileksi daerah muka terutama pipi lebih sering pada bayi yang masih muda dan ekstensor ekstremitas pada bayi sudah merangkak. Lesi yang menonjol adalah vesikel dan papula, serta garukan yang menyebabkan krusta dan terkadang infeksi sekunder (infeksi bakteri maupun jamur). Gatal merupakan gejala yang mencolok sehingga bayi sering rewel dan gelisah dengan tidur yang terganggu.<sup>19,24</sup>

Bentuk anak merupakan lanjutan bentuk *infant*. gejala klinis ditandai kulit kering (*xerosis*) bersifat kronis dengan predileksi daerah flexura antecubiti, poplitea, tangan, kaki, dan periorbita. Bentuk dewasa terjadi sekitar usia 20 tahun. Umumnya berlokasi di daerah lipatan, muka, leher, badan bagian atas, dan ekstremitas.<sup>19,24</sup>

#### 4) Urtikaria (kaligata, biduran)

Sebanyak 3,2 -12,8% dari populasi pernah mengalami urtikaria. Gejalanya bintol (*plaques edematous*) multipel yang berbatas tegas, kemerahan, dan gatal. Warna memerah bila ditekan akan memutih. Berbentuk sirkuler atau serpiginosa (merambat). Jika dibiarkan dapat menjadi pembengkakan di hidung, muka, dan bibir. bahkan jika terjadi di mulut dapat terjadi gangguan pernapasan.<sup>19,24</sup>

## 5) Alergi saluran pencernaan

Alergi pada saluran pencernaan jarang terjadi pada bayi dengan asupan ASI. Paling banyak terjadi pada anak yang minum susu sapi dengan gejala muntah, diare, kolik, konstipasi, buang air besar berdarah, dan kehilangan nafsu makan.<sup>19, 24</sup>

### 2.1.7 Diagnosis Alergi

Diagnosis alergi tergantung terutama pada riwayat klinis. Anamnesis, diperjelas oleh pemeriksaan fisik, tes sensitivitas IgE, tes kulit atau alergen spesifik serum. *Skin-prick testing* (SPT) diujikan pada kulit, dilakukan dengan ekstrak alergen. Pemeriksaan darah dilakukan dengan memeriksa IgE total dan IgE spesifik *Radio Allergosorbent test* (RAST). Pemeriksaan IgE total digunakan sebagai *marker* diagnosis alergi, tetapi memiliki kelemahan karena kurang spesifik. Hal tersebut disebabkan IgE meningkat pada penyakit alergi dan juga non alergi seperti infestasi parasit. Pemeriksaan IgE spesifik dilakukan dengan mengukur IgE spesifik alergen dalam serum pasien. Selain itu, pemeriksaan lainnya untuk menegakkan diagnosis penyakit alergi adalah skrining antibodi IgE multi-alergen, triptase sel mast, dan *Cellular antigen stimulation test* (CAST).<sup>28</sup>

### 2.1.8 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan yang dilakukan bertujuan untuk mengendalikan gejala alergi, meringankan intensitas serangan, mengurangi frekuensi serangan, dan membatasi penggunaan obat karena pada prinsipnya alergi tidak dapat

disembuhkan. Penatalaksanaan dermatitis atopik pada sebagian penderita mengalami perbaikan dengan sendirinya sesuai dengan bertambahnya usia. Menghindari atau mengurangi faktor penyebab menjadi langkah pertama penatalaksanaannya. Sedangkan untuk penatalaksanaan rinitis alergi pada anak dilakukan dengan penghindaran alergen penyebab dan kontrol lingkungan. Medikamentosa diberikan bila perlu dengan antihistamin oral sebagai obat pilihan utama.<sup>19,28</sup>

Asma dibagi dalam tiga derajat, yaitu asma episodik jarang, sering dan persisten. Untuk “asma episodik jarang” tidak perlu menggunakan anti inflamasi. Terapi “asma episodik sering” pada anak menggunakan anti inflamasi dan obat non steroid. Terapi “asma persisten” menggunakan anti inflamasi dan obat steroid.<sup>19,28</sup>

Urtikaria akut pada umumnya lebih mudah diatasi dan kadang sembuh dengan sendirinya. Sedangkan pada urtikaria kronik lebih sukar diatasi. Idealnya tetap identifikasi dan menghilangkan faktor penyebab. Selain itu, penggunaan antihistamin penghambat reseptor histamin H1 dan H2 dan dapat dikombinasikan. Pada kasus berat dapat ditambah dengan kortikosteroid jangka pendek.<sup>19,28</sup>

## **2.2 Antibiotik**

### **2.2.1 Definisi**

Antibiotik merupakan golongan senyawa, baik alami maupun sintetik, yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme, yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri.<sup>29</sup> Penggunaan antibiotik khususnya berkaitan dengan pengobatan penyakit infeksi, meskipun dalam bioteknologi dan rekayasa genetika juga digunakan sebagai alat seleksi terhadap mutan atau transforman. Antibiotik tidak efektif menangani infeksi akibat virus, jamur, atau nonbakteri lainnya, dan setiap antibiotik keefektifannya sangat beragam dalam melawan berbagai macam bakteri. Keefektifannya tergantung pada lokasi infeksi dan kemampuan antibiotik mencapai lokasi tersebut.

### **2.2.2 Jenis Antibiotik**

Antibiotik dapat digolongkan berdasarkan sasaran kerja senyawa tersebut dan susunan kimianya. Ada enam kelompok antibiotik dilihat dari target atau sasaran kerjanya:

- a. Inhibitor sintesis dinding sel bakteri, mencakup golongan Penisilin, Polipeptida dan Sefalosporin, misalnya ampisilin, penisilin G;

- b. Inhibitor transkripsi dan replikasi, mencakup golongan Quinolone, misalnya rifampisin, aktinomisin D, asam nalidiksat;
- c. Inhibitor sintesis protein, mencakup banyak jenis antibiotik, terutama dari golongan Makrolida, Aminoglikosida, dan Tetrasiklin, misalnya gentamisin, kloramfenikol, kanamisin, streptomisin, tetrasiklin, oksitetrasiklin, eritromisin, azitromisin;
- d. Inhibitor fungsi membran sel, misalnya ionomisin, valinomisin;
- e. Inhibitor fungsi sel lainnya, seperti golongan sulfa atau sulfonamida, misalnya oligomisin, tunikamisin; dan
- f. Antimetabolit, misalnya azaserine.<sup>30</sup>

### **2.2.3 Penggunaan Antibiotik pada masa Kehamilan**

Penggunaan antibiotik pada kehamilan bisa dengan tujuan terapi, akan tetapi bisa juga dengan tujuan profilaksis. Untuk tujuan terapi sering dipakai pada kasus kehamilan dengan tanda klinis adanya infeksi baik lokal maupun sistemik misalnya kehamilan yang disertai dengan penyakit infeksi sistemik (tipoid, tuberkulosa dan lain sebagainya). Sedangkan infeksi lokal misalnya adanya tanda infeksi genitalia, vaginosis bakteri, infeksi jamur atau infeksi intrauterin sebagai akibat suatu persalinan yang lama dan bisa juga pada kasus dengan tanda bakat persalinan preterm yang diduga disebabkan oleh infeksi genitalia. Sedangkan untuk tujuan profilaksis sering digunakan pada kasus kehamilan dengan kelainan

katup jantung, ketuban pecah dini, perdarahan pada kehamilan dan eklamsia. Pada keadaan ini sebenarnya belum tampak adanya gejala infeksi, akan tetapi kondisi ibu seperti ini merupakan faktor risiko untuk terjadinya infeksi yang membahayakan ibu dan atau janin di dalam rahim.<sup>31</sup>

#### **2.2.4 Periode Kehamilan dan Antibiotik**

Periode pertumbuhan hasil konsepsi dibagi menjadi :

- 1) Periode ovum, yaitu sejak saat fertilisasi sampai dengan implantasi.
- 2) Periode embrionik, yaitu sejak minggu kedua sampai dengan minggu kedelapan setelah fertilisasi.
- 3) Periode fetal (janin), yaitu setelah 8 minggu sampai dengan aterm.

Periode embrionik adalah periode yang paling kritis oleh karena saat ini sedang dalam fase pembentukan organ-organ (organogenesis). Pada periode fetal atau janin, terutama trimester II dan III, pengaruh antibiotik yang diberikan pada ibu hamil tidak mempengaruhi pembentukan organ (malformasi/dismorfogenik), akan tetapi dapat menimbulkan efek lain, diantaranya reaksi alergi.<sup>9</sup>

Membran plasenta yang memisahkan darah ibu dan janin pada awalnya terdiri dari empat lapisan: lapisan endotel pembuluh darah janin, jaringan ikat di inti vilus, lapisan sitotrofoblas, dan sinsitium. Ketika bulan keempat hingga seterusnya, membran plasenta menipis karena lapisan endotel pembuluh darah

kontak erat dengan membran sinsitium sehingga laju pertukaran zat dari ibu ke janin sangat meningkat.<sup>10</sup>

### **2.2.5 Hubungan Antibiotik Ibu Hamil dengan Alergi pada Bayi**

Penggunaan antibiotik selama kehamilan dikaitkan dengan perkembangan alergi pada keturunannya. Hubungan ini disebabkan oleh efek buruk terhadap obat, laju pola kolonisasi mikroba neonatal yang meningkat, atau peradangan yang disebabkan oleh infeksi selama kehamilan.

Antibiotik dapat melewati plasenta dan memasuki sirkulasi janin terutama bulan keempat dan seterusnya. Jumlah bahan di dalam peredaran darah (serum), absorpsi dalam usus, metabolisme, ikatan dengan protein (*protein binding*), penyimpanan dalam sel, ukuran molekul, dan kelarutan bahan tersebut dalam lemak merupakan faktor yang menentukan kemampuan obat untuk menembus barier plasenta.<sup>31,32</sup> Antibiotik tersebut dapat memodifikasi beban mikroba ibu selama kehamilan serta memiliki efek pada kolonisasi usus bayi yang menyebabkan pematangan dan perbedaan dari sistem kekebalan tubuh mukosa.<sup>12</sup>

Peran terapi antibiotik selama kehamilan konsisten dengan *hygiene hypothesis* pada bayi yang menunjukkan efek perlindungan dari pengaruh infeksi alami dari perkembangan sistem kekebalan tubuh pada awal kehidupan. *Hygiene hypothesis* mengungkapkan bahwa mikroorganisme usus bayi memiliki peran penting dalam pembentukan sistem kekebalan tubuh dimana mikroorganisme dan *host* memiliki hubungan ketergantungan. Mikroorganisme berinteraksi melawan

perubahan lingkungan yang mengakibatkan peningkatan respon inflamasi. Penggunaan antibiotik dapat mengurangi paparan agen infeksi dapat merusak keseimbangan antara subpopulasi sel T dari respon sel Th1 akibat infeksi dan respon sel Th2, termasuk peningkatan produksi IgE. Rendahnya respon Th1 pada awal kehidupan mungkin menjadi penanda predisposisi diwariskan penyakit alergi. Oleh karena itu, dapat dimengerti bahwa efek antibiotik pada awal kehidupan dapat terjadi terutama pada anak dengan kecenderungan genetik ke jenis alergi dari respon imun.<sup>14</sup>

Teori lain menyebutkan penggunaan antibiotik pada ibu dengan infeksi traktus urinarius dan traktus respiratorius dapat menyebabkan kolonisasi abnormal di traktus genital. Akhirnya, anak yang baru lahir dapat menerima komposisi yang berbeda dan mungkin tidak menguntungkan oleh mikroba melalui penularan vertikal selama kelahiran.<sup>11,33</sup> Penggunaan antibiotik dihubungkan dengan naiknya kolonisasi vaginal oleh spesies *Staphylococcus* setelah terapi infeksi traktus urin dan naiknya kolonisasi vaginal oleh *E. coli* setelah terapi infeksi traktus respiratorius. Meningkatnya kolonisasi vaginal berkontribusi dalam infeksi neonatal dan menyebabkan *early-onset* sepsis neonatal.<sup>33-35</sup> Sepsis neonatal dapat mengurangi kolonisasi bakteri normal dalam usus bayi dan meningkatkan *Staphylococcus sp.* dapat menyebabkan dermatitis atopik dan asma pada bayi.<sup>11,33</sup>