

ANTIBIOTIK MENYEBABKAN ASMA

Pada tahun 1994 saya menyatakan di Prime News TV di Canberra, ibu kota Australia, bahwa sebagai hasil dari mempelajari catatan medis anak-anak hingga usia dua belas tahun di Inggris pada tahun 1991, saya percaya bahwa epidemi asma disebabkan oleh antibiotik. Sejak itu dan semakin seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, ada beberapa laporan yang menghubungkan paparan antibiotik dengan asma.

TAHUN	NEGARA	KESIMPULAN
2007	Kanada	Asma lebih mungkin berkembang pada anak-anak yang memiliki antibiotik pada tahun pertama kehidupan. Risiko tertinggi pada anak-anak yang menerima lebih dari 4 program antibiotik. ¹
2009	Selandia Baru	Penggunaan antibiotik pada tahun pertama kehidupan terkait dengan peningkatan risiko gejala asma. ²
2009	Kanada	Penggunaan antibiotik pada tahun pertama kehidupan terkait dengan risiko kecil terkena asma dengan risiko meningkat dengan jumlah antibiotik yang diresepkan. ³
2011	Amerika Serikat	Bayi baru lahir yang diobati dengan antibiotik dalam 6 bulan pertama 52% lebih mungkin untuk mengembangkan asma dan alergi pada 6 tahun. ⁴
2011	Polandia	Mengi dan asma dapat ditingkatkan dengan antibiotik spektrum luas yang digunakan pada anak usia dini. ⁵
2013	Denmark	Anak-anak yang ibunya minum antibiotik selama kehamilan sedikit lebih mungkin dibandingkan anak-anak lain untuk mengembangkan asma. ⁶
2013	Inggris Raya	Asosiasi tergantung dosis ditemukan antara penggunaan antibiotik pada 2 tahun pertama dan asma pada usia 7,5 tahun. ⁷
2013	Denmark	Penggunaan antibiotik selama kehamilan meningkatkan risiko asma pada anak usia dini. ⁸
2014	Swedia	Paparan antibiotik dalam kehidupan janin terkait dengan peningkatan risiko asma. ⁹
2014	Swedia	Penggunaan antibiotik oleh ibu pada kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko asma pada masa kanak-kanak. ¹⁰
2015	Finlandia	Ibu menggunakan antibiotik selama kehamilan terkait dengan peningkatan risiko asma pada anak. Penggunaan antibiotik pada anak selama tahun pertama dikaitkan dengan peningkatan risiko asma. ¹¹

2016	Italia	Paparan antibiotik pada masa bayi dikaitkan dengan peningkatan risiko asma hingga remaja. ¹²
2018	Kanada	Paparan antibiotik selama kehamilan terkait dengan peningkatan risiko asma yang tergantung dosis. ¹³
2018	Jepang	Paparan antibiotik selama periode janin terkait dengan perkembangan asma dini. Paparan antibiotik selama tahun pertama kehidupan terkait dengan asma masa kanak-kanak. ¹⁴
2019	Amerika Serikat	Pemberian antibiotik dalam 12 bulan pertama secara signifikan terkait dengan asma seumur hidup. ¹⁵
2020	Amerika Serikat	Bayi dan balita yang menerima satu dosis antibiotik lebih mungkin menderita asma, demam, alergi makanan, penyakit celiac. ¹⁶
2021	Kanada	Mengurangi paparan awal kehidupan terhadap antibiotik dapat menurunkan risiko asma masa kanak-kanak. ¹⁷
2021	Finlandia	Paparan awal antibiotik dikaitkan dengan peningkatan risiko asma. ¹⁸
2021	Amerika Serikat	Paparan antibiotik dini terkait dengan peningkatan risiko asma onset masa kanak-kanak, attention deficit hyperactivity disorder, dermatitis atopik dan penyakit celiac. ¹⁹
2022	Norwegia	Penggunaan antibiotik ibu selama kehamilan berhubungan dengan asma pada usia 7 tahun. ²⁰
2023	Australia	Paparan antibiotik awal kehidupan terkait dengan peningkatan risiko asma anak usia dini yang persisten. ²¹
2023	Belgia	Penggunaan antibiotik yang berlebihan (> atau sama dengan 4 kursus) pada tahun pertama kehidupan menunjukkan lebih dari dua kali kepadatan kejadian asma dibandingkan dengan <4 kursus. ²²

Tabel 1. Publikasi asma menurut tahun dan negara dengan kesimpulan.

Peta dunia yang menunjukkan tingkat kejadian asma mengungkapkan variasi antar negara, yang menunjukkan agen lingkungan bertanggung jawab atas penyakit ini. Sebuah peta oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC, AS) menunjukkan bahwa di AS ada juga variasi antara negara bagian untuk prevalensi asma yang dilaporkan sendiri untuk orang dewasa (2018). Sebuah peta yang diterbitkan oleh CDC yang menunjukkan jumlah resep antibiotik menurut negara bagian untuk tahun 2021, juga menunjukkan variasi antar negara bagian.

Jadi jika antibiotik menyebabkan asma, tingkat akan diharapkan bervariasi sesuai dengan jumlah resep antibiotik. Peta menunjukkan beberapa kesamaan bahwa negara-negara timur cenderung memiliki lebih banyak resep antibiotik, dan asma pada anak-anak untuk periode 2001-2005 lebih tinggi di negara-negara timur. Namun sulit untuk membandingkan data,

karena idealnya seseorang membutuhkan data untuk tahun yang sama dan jumlah resep dibagi menjadi resep untuk orang dewasa dan anak-anak.

Asma di Inggris ada sebelum penisilin, tetapi kejadian telah menunjukkan peningkatan eksponensial terutama pada anak-anak sejak sekitar tahun 1955. Apa yang akan menjelaskan asma sebelum penisilin tersedia? Asma sebelum pengenalan penisilin bisa disebabkan oleh antimikroba sebelumnya seperti sulfonamida yang dapat menyebabkan masalah pernapasan. Orang-orang telah mengambil lebih banyak antimikroba selama abad kedua puluh karena obat-obatan menjadi diproduksi massal. Pendirian National Health Service pada tahun 1948 juga memungkinkan orang-orang di Inggris untuk mengunjungi dokter secara gratis dan mendapatkan obat-obatan murah. Inggris memiliki salah satu tingkat asma tertinggi di dunia.

Eksekutif Kesehatan dan Keselamatan (HSE), regulator nasional Inggris untuk kesehatan dan keselamatan di tempat kerja, menerbitkan daftar panjang bahan kimia online yang dapat menyebabkan asma. Termasuk dalam daftar adalah penisilin, sefalosporin dan spiramisin. Mereka menyatakan bahwa *'penisilin seperti ampisilin dapat menyebabkan reaksi asma tertunda'*. Reaksi anafilaksis terhadap penisilin dilaporkan segera setelah pengenalan mereka dan asma menjadi diakui sebagai bagian dari respon anafilaksis terhadap pemberian sistemik penisilin.²³

HSE pada September 2023 mengkonfirmasi kepada saya bahwa asma akibat kerja sama dengan asma yang diderita kebanyakan penderita asma. Jadi berikut bahwa minum antibiotik dapat menyebabkan asma.

Di Inggris sejak 1982, lebih dari empat puluh satu tahun, asma yang diperoleh di tempat kerja dapat dikompensasi dari sekitar £ 5.000 hingga £ 65.000. Angka kompensasi pedoman dikeluarkan oleh Departemen Kehakiman.

Daftar kemungkinan gejala asma akibat kerja dapat mencakup mengi, batuk, sesak napas, sesak dada, pilek, hidung tersumbat dan iritasi mata. Gejala dan pengobatan asma akibat kerja dan asma yang diderita oleh kebanyakan orang adalah sama. Keduanya dapat diobati dengan agonis beta short-acting, kortikosteroid, agonis beta long-acting, pengubah leukotrien dan inhaler kombinasi yang mengandung kortikosteroid dan bronkodilator.

Beberapa dokter mungkin berpendapat bahwa asma akibat kerja berbeda dari asma yang telah mencapai proporsi epidemi, karena terjadi setelah menghirup debu antibiotik. Namun, ada laporan dokter dan perawat menjadi penderita asma setelah bersentuhan dengan larutan penisilin.²⁴ Pemberian antibiotik antibiotik amoksisilin topikal juga telah dilaporkan menyebabkan pernapasan asma. Ada juga laporan tentang peternak ayam yang menangani pakan yang dicampur dengan antibiotik menjadi penderita asma.²⁵ Apa yang menyentuh kulit dapat diserap ke dalam tubuh dan mencapai paru-paru.

Efek samping penisilin termasuk anafilaksis yang dapat menyebabkan bronkokonstriksi dengan asma berat dan terdaftar dalam farmakope seperti Martindale, Goodman & Gilman's

The Pharmacological Basis of Therapeutics dan American Hospital Formulary Service (AHFS). Perkiraan jumlah halaman untuk farmakope yang disebutkan di atas adalah 2.500, 1.500 dan 3.823 masing-masing, jauh lebih banyak daripada publikasi British National Formulary (BNF). Anehnya, Institut Nasional untuk Kesehatan dan Perawatan Excellence (NICE) yang mencantumkan informasi BNF secara online mengabaikan daftar anafilaksis sebagai efek samping.

Telah dikatakan bahwa 'Penyakit paru-paru yang diinduksi obat memanifestasikan diri sebagai reaksi bronkial (asma bronkial) ... Obat-obatan yang diserap di saluran pencernaan juga mencapai paru-paru ... Sebagian besar obat menyebabkan reaksi toksik dan alergi'.²⁶

Dalam beberapa publikasi yang tercantum dalam tabel 1 ada argumen bahwa penderita asma memiliki lebih banyak paparan antibiotik karena mereka lebih sering menderita infeksi. Namun saya berpendapat bahwa jika seseorang melihat seseorang yang telah memiliki beberapa eksposur terhadap penisilin menjadi penderita asma, itu logis untuk menyimpulkan bahwa asma disebabkan oleh penisilin terutama karena kita tahu bahwa paparan penisilin dapat menyebabkan pernapasan asma. Efek tergantung dosis juga mendukung kesimpulan bahwa antibiotik dapat menyebabkan asma.

Hanya saja lebih sulit untuk menemukan reaksi obat yang merugikan jika dibutuhkan beberapa eksposur sebelum penyakit memanifestasikan dirinya. Uji klinis sejauh yang saya tahu tidak cenderung mempelajari anak-anak atau efek dari paparan berulang pada anak-anak atau orang dewasa.

Adapun teori microbiome untuk etiologi asma, saya percaya argumen ini sangat cacat karena bakteri menjajah mulut setiap kali kita makan dan minum, jadi kita akan selalu memiliki bakteri di mulut dan usus kita.

Jika kita melihat obat-obatan sebelumnya seperti arsenik dan merkuri yang sekarang dianggap racun, beberapa efek sampingnya sangat mirip dengan antibiotik. Gejala termasuk leucopenia, diare, muntah, kejang, radang konjungtiva, sakit mulut dan tenggorokan dan dermatitis yang meyakinkan saya bahwa efek samping penisilin adalah efek toksik. Di masa lalu, banyak obat-obatan seperti merkuri, yang beracun bagi sistem pernapasan, memiliki peringatan 'racun' pada label.



Arsenik tersedia secara bebas sampai tahun 1940

Selama Agustus dan September 2023, saya mengirimkan kuesioner yang akan memakan waktu beberapa menit untuk diselesaikan, kepada 110 profesor di seluruh dunia melalui departemen media universitas atau rumah sakit mereka. Sebagian besar profesor adalah profesor pernapasan, tiga puluh profesor berasal dari Inggris, dua puluh lima berasal dari Australia, empat puluh empat berasal dari Amerika Serikat, sembilan dari Singapura, satu dari Swedia dan satu lagi dari Swiss. Hanya dua yang menjawab. Para profesor Inggris dikirim email pertanyaan pada dua kesempatan terpisah.

Dua profesor Inggris yang menjawab pertanyaan saya mengatakan dalam menanggapi pertanyaan saya apakah mereka tahu tentang asma kerja, menjawab bahwa mereka telah tahu tentang asma kerja dua puluh dan empat puluh tahun yang lalu. Saya percaya bahwa sebagian besar profesor yang tidak ingin menjawab pertanyaan saya bisa saja diajarkan tentang asma akibat kerja di sekolah kedokteran dan tidak ingin menjawab pertanyaan terakhir saya 'Pernahkah Anda mempertimbangkan bahwa epidemi asma bisa disebabkan oleh antibiotik?' karena mereka tidak ingin berbohong yang terpuji.

REFERENSI

1 Kozyrskyj A, Ernst P, Becker A. Peningkatan risiko asma masa kanak-kanak dari penggunaan antibiotik di awal kehidupan. *Dada* 2007; **131**(6):1753–9.

- 2 Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E. Penggunaan antibiotik pada masa bayi dan gejala asma, konjungtivitis badak, dan eksim pada anak-anak berusia 6 dan 7 tahun: studi internasional asma dan alergi pada masa kanak-kanak fase II. *J Alergi Clin Immunol* 2009; **124**(5):982–9.
- 3 Marra F, Marra C, Richardson K et al. Penggunaan antibiotik pada anak-anak dikaitkan dengan peningkatan risiko asma. *Pediatri* (2009); **123**(3):1003–1010.
- 4 Kari R, Risnes K, Belanger K, Murk W, Bracken M. Paparan antibiotik oleh 6 bulan dan asma dan alergi pada 6 tahun: temuan dalam kohort 1.401 anak-anak AS. *Jurnal Epidemiologi Amerika* 2011; **173**(3):310–318.
- 5 Jedrychowski W, Perera F, Mauger U et al. Mengi dan asma dapat ditingkatkan dengan antibiotik spektrum luas yang digunakan pada anak usia dini. Konsep dan hasil studi farmakoepidemiologi. *Physiol Pharmacol* 2011; **62**(2):189–195.
- 6 Stensballe L, Simonsen J, Jensen S, Bønnelykke K. Penggunaan antibiotik selama kehamilan meningkatkan risiko asma pada anak usia dini. *Pediatri* 2014; **162**(4):832–838.
- 7 Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson A. Paparan antibiotik dalam dua tahun pertama kehidupan dan perkembangan asma dan penyakit alergi lainnya oleh 7.5yr: hubungan tergantung dosis. *Pediatr Alergi Immunol* 2013; **24**(8):762–71.
- 8 Stensballe L, Simonsen J, Jensen S, Bønnelykke S, Bisgaard H. Penggunaan antibiotik selama kehamilan meningkatkan risiko asma pada anak usia dini. *J Pediatr* 2013; **162**(4):832–838.
- 9 Örtqvist A, Lundholm C, Kieler H et al. Antibiotik pada janin dan awal kehidupan dan asma masa kanak-kanak berikutnya: studi berbasis populasi nasional dengan analisis saudara kandung. *BMJ* 2014; 349:G6979.
- 10 Jakob S, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Kecenderungan ibu untuk infeksi dan risiko asma masa kanak-kanak: studi kohort berbasis registri. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(8):631–7.
- 11 Metsälä J, Lundqvist A, Virta L, Gissler M, Virtanen S. Prenatal dan pasca-natal paparan antibiotik dan risiko asma di masa kanak-kanak. *Clin Exp Alergi* 2015; **45**(1):137–45.
- 12 Pitter G, Ludvigsson J, Romor P. Paparan antibiotik pada tahun pertama kehidupan dan kemudian diobati asma, studi kohort kelahiran berbasis populasi 143.000 anak-anak. *Eropa J Epidemiol* 2016; **31**(1):85–94.

- 13 Loewen K, Monchka B, Mahmud S et al. Paparan antibiotik prenatal dan asma masa kanak-kanak: studi berbasis populasi. *Eur Respirasi J.* 2018; **52**(1):1702070.
- 14 Yoshida S. Penggunaan antibiotik prenatal dan awal kehidupan dan risiko asma masa kanak-kanak: studi kohort retrospektif. *Imunol Alergi Pediatr* 2018; **29**(5):490–495.
- 15 Ni J, Friedman H, Bridget C. Paparan antibiotik anak usia dini dan perkembangan asma dan rinitis alergi di masa kanak-kanak. *BMC Pediatr* 2019; **19**, artikel:225.
- 16 MProsiding Ayo Clinic dari mayoclinic.org.
- 17 Hannah L, Sbihi H, al Mamun A et al. Membangun hubungan antara antibiotik dan asma di awal kehidupan. *BCMJ* 2021, **63**(2):79–82.
- 18 Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S et al. Perawatan antibiotik selama masa bayi, perubahan mikrobiota hidung, dan perkembangan asma: studi kohort berbasis populasi. *Klon menginfeksi Dis* 2021; **72**(9); 1546–1554.
- 19 SebuahVersa dkk. Hubungan paparan antibiotik bayi dengan hasil kesehatan anak. *Mayo Clin Pro* 2021; **96**(1):66–77.
- 20 Institut Kesehatan Masyarakat Norwegia 03.10.2022. Infeksi dan penggunaan antibiotik selama kehamilan terkait dengan asma masa kanak-kanak.
- 21 Lu Y, Wang Y, Ingin J, Lowe A, Grzeskowiak L, Hu Y. Awal kehidupan antibiotik paparan dan lintasan asma masa kanak-kanak: kohort kelahiran berbasis populasi nasional. *Antibiotik (Basel)* 2023; **12**(2):314.
- 22 Bentouhami H, Bungwa M, Casas L, Coenen S, Weyler J. Kejadian asma pada anak-anak dan awal kehidupan penggunaan antibiotik sistemik: sebuah studi kepadatan insiden. *Alergi Asma Clin Immunol* 2023; **19**, Pasal No:18.
- 23 Montanaro A. Asma akibat kerja karena menghirup antibiotik dan obat-obatan lainnya. *Dalam Asma Kerja* 1992; 205–211. Hanley dan Belfus, Philadelphia 1992. Editor Bardana EJ, Montanaro A, O'Hallaren MT.
- 24 Gervais S. Asma akibat kerja karena alergi penisilin. *Paru-paru dan Jantung*, 1966; Vol. XXII, No.5; 555–564.
- 25 Paggiaro P, Loi A dan Toma. Asma bronkial dan dermatitis karena spiramisin pada peternak ayam. *Alergi Klinis Nov* 1979; **9**(6):571.
- 26 Medici T, Fontana S. Penyakit paru-paru obat. *Swiss Med Wschr* 1977, **107**:162–171.