

APAKAH ASMA DAN DIABETES PENYAKIT IATROGENIK?

Secara internasional ada epidemi diabetes dan asma yang di beberapa negara seperti Inggris telah ada selama beberapa dekade. Mereka adalah dua penyakit kronis yang paling sering terjadi pada anak-anak. Sebagai hasil dari mempelajari catatan kesehatan anak-anak di Inggris, saya berpendapat bahwa epidemi ini terutama merupakan hasil dari paparan obat terhadap antibiotik. Peningkatan insiden kedua penyakit juga meniru peningkatan resep antibiotik di Inggris dan internasional.

Tahun	Resep	Gejala
1980	Keflex (Sefaleksin)	
1981	Seprin	URTI
1981	Sirup piriton diberikan oleh ahli kimia untuk <i>demam</i>	<i>Ibu ingin antibiotik</i> . Tidak ada yang diberikan
1981	Pen-V	URTI Batuk ++
1981	Panggilan darurat	Grizzly menolak untuk makan atau minum
1981	Bactrim	
1982	Bactrim	
1982	Keflex	URTI Batuk ++ Katarak +
1982	Amoxil	<i>Mengi</i>
1982	Penbritin	URTI
1983	Keflex	<i>Batuk dada</i> . Muntah
1983	Amoxil	URTI
1983	Erythroped	<i>Montok</i>
1983	Amoxil	Panggilan darurat keluar
1983	Krim hidrokortison	
1983	Erythroped (eritromisin)	Panggilan darurat keluar
	Maxolon	URTI Muntah Dari makanan
1983	Keflex	Panggilan darurat keluar. Faringitis
1983	Krim hidrokortison	
1983	Sirup Vallergan	<i>Ruam alergi</i> . Sebab?
1984	Keflex	Panggilan darurat URTI
1984	Keflex	URTI Batuk
1984	Alupen Sefaleks	
1984	Keflex	
1984		Batuk
1984	Erythroped	Bronkitis
1984	Krim diproson	
1984	Vallergan	
1984	Ceporex	Bronkitis
1985	Ceporex	<i>Batuk dada</i>
	Krim diproson	Eksim di punggung
1985	Amoxil	<i>Dada mengi</i>
1985	Amoxil	<i>Bronkitis mengi</i>
1985	Sirup triludan	<i>Hayfever</i>
1985	Keflex	<i>Asma</i>
	Ventolin	
1985	Distaclor Ventolin	
1985	Amoxil Ventolin	URTI
1985	Amoxil	URTI
1985	Krim hidrokortison	6mths gatal wajah
1985	Krim fucidin	Impetigo
1986	Ceporex	URTI
1986	Keflex Ventolin	<i>Mengi asma</i>
1986	Ventolin	<i>Asma</i>
1986	Ventolin	
1986	Ventolin	
1986	Erythroped	Cacar air

Tabel 1. Obat yang diresepkan untuk anak di Inggris sebelum didiagnosis menderita asma. Antibiotik dicetak tebal.

Pada saat anak yang riwayat resepnya dirinci dalam tabel 1 berusia enam tahun, ia telah menerima total 30 program antibiotik. Setelah hanya *satu* kursus Keflex pada tahun 1980 anak kembali ke dokter dengan infeksi saluran pernapasan atas (URTI). Sefalosporin dinyatakan dalam farmakope American Hospital Formulary Service Drug Information¹, yang pada tahun 2017 terdiri dari 3823 halaman, dan diterbitkan oleh American Society of Health-System Pharmacists, sebagai penyebab efek buruk dari '*efusi pleura, infiltrat paru, gangguan pernapasan, batuk dan rinitis*' sehingga sefalosporin harus dianggap beracun bagi sistem pernapasan.

Memang banyak obat yang diketahui menunjukkan toksisitas paru. Penyakit paru-paru yang diinduksi obat dapat menyebabkan asma bronkial dan reaksi toksik dan alergi². Toksisitas cenderung tergantung dosis sehingga efeknya mungkin tidak menjadi jelas sampai beberapa kursus telah diambil. Efek dari mengambil kursus berulang obat atau mengambil berbagai obat biasanya tidak dipelajari dalam uji klinis. Seperti yang dikatakan petugas informasi obat dari perusahaan obat Inggris Beechams kepada saya pada tahun 1991, 'perusahaan obat tidak akan mencari masalah'. Selain itu, ini hanya akan meningkatkan biaya dan banyak uang diinvestasikan dalam obat sebelum datang ke pasar.

Ketika Anda melihat ke bawah tabel 1, harus menjadi jelas bahwa URTI sering terjadi setelah anak telah mengambil antibiotik, dan dalam beberapa tahun gejala berkembang menjadi mengi dan asma. Semakin muda seorang anak ketika terkena obat, semakin besar kemungkinannya untuk menderita efek samping karena sistem tubuh yang belum matang yang terlibat dalam penyerapan, metabolisme dan penghapusan obat-obatan³.

Setelah dua kursus pertama antibiotik Keflex dan Septrin pada tahun 1980/81, anak tersebut menderita demam untuk pertama kalinya, meskipun tampaknya seorang apoteker harus mendiagnosis demam ketika gejalanya mungkin disebabkan oleh paparan Septrin. Namun, demam telah dikaitkan dengan antibiotik dalam meta-analisis oleh Ahmadizar et al. 2018⁴. Anak terus diresepkan antibiotik dengan hasil bahwa pada tahun 1982 *mengi* dilaporkan untuk pertama kalinya setelah kursus Pen-V dan dua kursus Bactrim.

Bactrim terdiri dari dua bahan kimia, sulphamethoxazole dan trimethoprim dan di antara daftar panjang efek samping adalah '*infiltrat paru, batuk, sesak napas*⁵'. Daftar panjang

efek toksik lainnya sangat mengesankan. Efek samping yang jarang termasuk masalah pernapasan dan pembengkakan tenggorokan⁶. Artikel lain yang ditinjau secara medis oleh Dokter Farmasi menyatakan bahwa efek samping yang kurang umum adalah masalah pernapasan⁷.

Mayo Clinic, rumah sakit peringkat teratas di Amerika, menyatakan bahwa kesulitan bernapas adalah efek samping⁸ dan bahwa 'Anda harus segera menghubungi dokter jika Anda mengalami sesak napas atau kesulitan bernapas'. Situs webnya memiliki daftar efek samping dan interaksi obat terpanjang yang pernah saya lihat untuk amoksisilin. Mungkin ini karena di Amerika selalu ada pengacara yang siap menuntut atas dasar pro-bono atau tidak menang, tanpa biaya.

Pada tahun 1983, anak itu diresepkan krim hidrokortison mungkin untuk ruam 'alergi' yang tidak dicatat. Ruam atau gatal pasti sudah bertahan karena vallergran untuk mengobati gatal kemudian diresepkan oleh dokter yang menanyakan penyebab ruam. Efek samping penisilin tidak akan begitu dikenal pada 1980-an, dan BNF⁹ 1981 mengatakan bahwa penisilin dapat menyebabkan ruam, tetapi ini tidak disebutkan dengan informasi dosis dan tidak ada yang mengatakan bahwa obat harus dihentikan jika pasien datang dengan ruam. Bahkan saat ini, ruam yang terjadi segera setelah pemberian penisilin dianggap karena hipersensitivitas pasien, alih-alih menganggapnya karena paparan racun. Menariknya, paparan poison ivy juga dapat menyebabkan ruam, tetapi ini juga dianggap sebagai reaksi alergi. Setelah lebih banyak antibiotik pada tahun 1984 dan 1985, anak tersebut dilaporkan mengi dan dirawat karena demam dan akhirnya didiagnosis menderita asma pada tahun 1985.

Sayangnya, Ventolin^{10,11} dan Advair¹² yang biasa digunakan untuk mengobati asma memiliki efek samping yang meliputi batuk, peradangan saluran pernapasan atas dan dada sesak atau nyeri yang merupakan gejala asma. Leaflet Informasi Pasien MHRA (PIL) untuk larutan nebulizer salbutamol di situs web Produk MHRA¹³ di bawah kemungkinan efek samping, termasuk *mengi, kesulitan bernapas, batuk dan bronkospasme*.

Advair dikaitkan dengan 80 persen kematian terkait asma di AS, sebuah kesimpulan berdasarkan meta-analisis dari 19 percobaan yang diterbitkan. Mayo Clinic juga mengatakan bahwa mengambil inhaler dapat '*menyebabkan bronkospasme paradoks, yang berarti pernapasan atau mengi Anda akan bertambah buruk*'. Fakta bahwa menghirup

banyak debu dan bahan kimia diketahui menyebabkan asma akibat kerja, menurut pendapat saya harus menyebabkan orang mempertanyakan keamanan menghirup bahan kimia.

Lembar Data Keamanan Bahan Kimia oleh ThermoFisher untuk salbutamol sulfat¹⁴ yang akan digunakan di laboratorium, menyatakan bahwa bahan kimia tersebut dapat menyebabkan kesulitan bernapas dan dalam kasus inhalasi, pindah ke udara segar dan dalam kasus kontak kulit segera cuci dengan banyak air selama 15 menit.

Anak kedua (tabel 2) menunjukkan obat yang diresepkan untuk anak yang lahir pada tahun 1983 dan menghadiri praktik medis di Inggris. Anak itu diinduksi dan telah menerima 18 program antibiotik sebelum didiagnosis dengan insulin dependent diabetes (T1D) pada usia 8 tahun. Seperti anak yang paparan obatnya dirinci dalam tabel 1, catatan medis anak ini tidak menunjukkan apa pun yang luar biasa selain dari resep antibiotik yang produktif.

Kesamaan dengan anak yang dirinci dalam tabel 1 menunjukkan bahwa URTI didiagnosis sebagai virus setelah Amoxil pada tahun 1984 tanpa tes diagnostik, dan ruam setelah Amoxil pada tahun 1984 dan otitis media yang tidak diselesaikan dengan Erythroped atau Amoxil. Telah dilaporkan bahwa anak-anak yang diobati dengan amoxycillin untuk sakit telinga menderita infeksi berulang 2-6 kali lebih banyak¹⁵.

Tanggal	Resep	Kondisi dirawat
1983		Pengunjung kesehatan untuk dihubungi
1983		Eksim
1983	Amoxil	Otitis media. Kesakitan
1983		Telinga ok
1983	Amoxil	Sakit telinga, telinga R merah, debit L
1984	Amoxil	Batuk, dingin, mata lengket
1984	Kloromicetin	
1984		Dada jernih
1984	Pen-V	Tonsilitis sub-akut. Gendang telinga L merah
1984	Amoxil	R otitis media
1984		Viral URTI
1984	Amoxil	Telah pergi, menggunakan Amoxil selama 4 hari. <i>Ruam?</i> Rubella? Lanjutkan Amoxil
1984		Ruam saat panas. Eksim alergi?
1984	Erythroped	Dada jernih
1986	Amoxil	Sakit telinga yang buruk. Sedikit khawatir tentang pendengaran
1986		Nyeri?
1986	Laktulosa	Masih sembelit
1987	Kloromicetin	Konjungtivitis. Kelenjar leher L
1987	Cephorex	Tonsilitis. L otitis media
1987	Distaclor	Laringitis. Kelompok
1987	Dimotane	Suara serak? Gendang telinga merah
1987	Erythroped	L otitis media
1987	Amoxil	R otitis media
1987	Amoxil	Tonsilitis. Otitis media sub-akut bilateral.
	Dimotane	
1988		Kiprah ke dalam
1988		Sakit kepala 2 hari yang lalu. ?terkait dengan Muntah. Pada pemeriksaan dengan sangat baik
1988	Amoxil	L otitis media

1989	Amoxil Bactroban	
1990	Amoxil	R otitis media
1990	Ventolin	Batuk di malam hari ?saat beraktivitas
1990		Hentikan Ventolin. Batuk, tenggorokan agak meradang.
1990	PenV	Tonsilitis
1990	Amoxil	R otitis media. Faringitis
		Haus++. Gula darah 35.5mmol

Tabel 2. Obat yang diresepkan untuk anak di Inggris sebelum diagnosis T1D.

Pada tahun 1986 ada sedikit kekhawatiran tentang pendengaran setelah kursus Erythroped. Lebih dari 200 obat bersifat ototoksik dan ada banyak kasus gangguan pendengaran akibat eritromisin¹⁶. Eritromisin tidak diuji untuk toksisitas pendengaran sebelum rilis untuk penggunaan klinis yang diuji bukan untuk toksisitas vestibular.



Gambar 2 Anak kecil menyuntikkan insulin

Tabel 3 menunjukkan daftar resep untuk seorang anak di pedesaan Inggris yang lahir pada tahun 1961, yang didiagnosis dengan T1D pada tahun 1970 pada usia 8 tahun. Tiga puluh tiga obat dari total 134 adalah antibiotik, dan seperti anak yang ditunjukkan pada tabel 1, setelah resep untuk antibiotik dan berbagai obat lain, gejala berkembang dari batuk menjadi mengi, dahak hijau, batuk menggonggong, otitis media, asma dan akhirnya diabetes.

Anak hanya menerima PenicillinV dan Phenergan sebelum usia 2 tahun diikuti oleh obat-obatan yang tercantum dalam tabel 3. Achromycin, antibiotik yang paling sering diresepkan untuk anak, dikomersialkan pada akhir 1940-an hingga awal 1950-an, sedangkan amoksisilin masuk ke pasar pada tahun 1972.

Prednison	Achromycin	Mysteclin
Robitussin	Prednison	Penbritin (ampisilin)
Phenergan	Prednison	Prednison
Euglate	Achromycin	Achromycin
Phenergan	Alupen	Achromycin
Alupen	Euglate	Efedrin
Aminofilin	Prednison	Ledermisin
Dimotane	Spincaps intal	Aminofilin
Alupen	Kloromicetin	Prednison
Achromycin (tetrasiklin)	Achromycin	Prednison
Candu	Prednison	Achromycin
Prednison	Achromycin	Aminofilin
Alupen	Achromycin	Alupen
Efedrin	Penidural (penisilin)	Achromycin
Achromycin	Strepto?	Prednison
Alupen	Alupen	Alupen
Wel?	Alupen	Ledermisin
Sampel oxytetracycline	Avomine	Robitussin
Robitussin	Euglate	Prednison
Penidural (penisilin)	Solfex	Alupen
Euglate	Dimotane	Achromycin
Achromycin	Achromycin	Efedrin
Lkodein	Alupen	Alupen
Tedral	Phenergan	Alupen
Alupen	Achromycin	Efedrin
Efedrin	Achromycin	Prednison
Prednison	Phenergan	Robitussin
Alupen	Efedrin	Robitussin
Phenergan	Alupen	Aminofilin
Prednison	Phenergan	Achromycin
Robitussin	Achromycin	Alupen
Erythroped	Phenergan	Achromycin
Dimotane	Robitussin	Achromycin
Efedrin	Dimotane	Robitussin
Phenergan	Robitussin	Prednison
Prednison	Achromycin	Achromycin
Efedrin	Prednison	Robitussin
Aerotrol	Obat mujarab koledil	Achromycin
Alupen	Achromycin	Alupen
Robitussin	Adrenalin	Achromycin

Tabel 3. Obat yang diresepkan untuk anak yang lahir pada tahun 1961 di Inggris dan didiagnosis menderita diabetes T1D pada usia 8 tahun.

Karena lahir di daerah pedesaan, saya bertanya-tanya apakah resep yang produktif ada hubungannya dengan fakta bahwa anak itu mengunjungi dokter yang membagikan. Dokter pedesaan lebih cenderung memiliki apotek sendiri, sehingga pasien yang tinggal lebih dari satu mil dari apotek dapat pergi dengan obat yang diresepkan. Dokter yang mengeluarkan dibayar biaya untuk setiap item yang dibagikan dan juga dapat menghasilkan keuntungan dari obat tersebut. Mereka telah dilaporkan oleh Profesor Goldacre pada tahun 201917 sebagai resep obat bermerek yang lebih mahal, karena mereka dapat memperoleh keuntungan dari perbedaan antara pembayaran NHS dan harga grosir. Dokter di daerah pedesaan mungkin juga memiliki lebih sedikit pasien tetapi masih memiliki biaya overhead untuk dipenuhi sehingga mungkin secara tidak sadar termotivasi untuk meresepkan.

Pada tahun 1991, insiden T1D lebih rendah di Irlandia Utara yang dilayani oleh NHS, daripada di Republik Irlandia di selatan, di mana orang dulu harus membayar £ 20 untuk mengunjungi dokter, tidak seperti Irlandia Utara di mana kunjungan ke dokter gratis. Di Hokkaido Jepang di mana layanan medis pada tahun 1991 sangat mahal, tingkat T1D pada anak-anak adalah salah satu yang terendah di dunia.

Jika seseorang mempertanyakan kemanjuran antibiotik, seseorang akan menemukan bahwa telah ditunjukkan oleh Profesor Little dalam 202118 di *Lancet* bahwa pemberian antibiotik tidak lebih baik daripada tidak memberikan obat.

Berdasarkan pemeriksaan catatan kesehatan anak-anak diabetes dan non-diabetes di Inggris pada tahun 1991 dan pemeriksaan struktur obat bahan kimia yang dilaporkan menyebabkan diabetes, dan publikasi yang menghubungkan antibiotik dengan asma, saya percaya bahwa asma dan diabetes adalah penyakit iatrogenik.

REFERENSI

1. AHFS 2017, diterbitkan oleh American Society of Health-System Pharmacists. Sefalosporin; Efek samping lainnya; halaman 56; 18:12.06.
2. Medici T, Fontana S. Penyakit paru-paru obat. *Swiss Med Wschr* 1977; **107**: 162–171.
3. Elzagallaai A, Greff M, Rieder M. Reaksi obat yang merugikan pada anak-anak: Pedang bermata dua terapi. *Clin Pharmacol Ther* 2017; **101**(6): 725–735.
4. Ahmadizar F, Vijverberg S, Arets H et al. Paparan antibiotik awal kehidupan meningkatkan risiko mengembangkan gejala alergi di kemudian hari: Sebuah meta-analisis. *Alergi* 2018; **73**(5); 967–1146.
5. AHFS 2017, diterbitkan oleh American Society of Health-System Pharmacists. Bactrim; Efek samping lainnya; halaman 403; 8:12.20.

6. Amoksisilin menyebabkan masalah pernapasan. Berita Medis. Efek samping yang jarang terjadi: masalah pernapasan dan pembengkakan di tenggorokan.
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/amoxicillin-side-effects>.
7. Healthline.com. Efek samping dari amoksisilin (Amoxil, trimox). Ditinjau secara medis oleh Femi Aremu, PharmD.
8. Mayoclinic.org. Obat-obatan dan suplemen; Amoksisilin (rute oral).
9. BNF 1981 Nomor 1. Asosiasi Medis Inggris dan Masyarakat Farmasi Inggris Raya. ISBN: 0 85369 140 1. ISSN: 0260–535X.
10. Mayoclinic.org. Ventolin.
11. products.mhra.gov.uk. Leaflet Informasi Pasien (PIL). Salbutamol.
12. Ramanujan K. Cornell Chronicle 9 Juni 2006. Inhaler asma yang umum menyebabkan hingga 80 persen kematian terkait asma, peneliti Cornell dan Stanford menegaskan.
<https://news.cornell.edu/stories/2006/06/common-asthma-inhaler-causing-deaths-researchers-assert>.
13. products.mhra.gov.uk. Leaflet Informasi Pasien (PIL). Salbutamol.
14. Lembar Data Keselamatan ThermoFisher, Salbutamol sulfat.
15. Schmidt M, Smith L, Sehnert K. Di luar antibiotik. Buku Atlantik Utara, ISBN 1 55643 134X.
16. Rybak L, Ramkumar V, Mukherjea D. Ototoksisitas antibiotik non-aminoglikosida. Depan Neurol 2021. Bagian Neuro-Otologi Vol 12.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652674>.

17. Goldacre B, Reynolds C, Powell-Smith A dkk. Apakah dokter dalam praktik pengeluaran dengan konflik kepentingan keuangan meresepkan obat yang lebih mahal? Analisis cross-sectional dari data resep perawatan primer Inggris. *BMJ Terbuka* 2019; **9**: E026886.

18. Little P, Francis N, Stuart B. Antibiotik untuk infeksi saluran pernapasan bawah pada anak-anak yang hadir dalam perawatan primer di Inggris (ARTIC PC): percobaan double-blind, acak, terkontrol plasebo. *Lancet* 2021; **398** (10309): 1417–1426.