

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Flora Normal dalam Hidung

Flora normal yang hidup pada kulit dan mukosa yang bersifat sementara mengolonisasi nasofaring orang sehat. Keberadaannya selalu ditemukan pada setiap individu walaupun sedang dalam keadaan tidak sakit. Flora normal pada nasofaring meliputi batang gram negatif, *Streptococcus sp*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*. Namun biasanya keberadaan bakteri ini tetap menjadi sebuah masalah karena dapat menjadi sumber penularan dan penyebaran pada orang lain (Hikmawati, 2010).

Sejumlah besar spesies bakteri terdapat pada saluran pernapasan bagian atas (nasofaring). Hal itu dapat terlihat dengan adanya *Staphylococcus epidermidis* dan *Corynebacteria*, dan sering (pada sekitar 20% dari populasi umum) dengan *Staphylococcus aureus*. Faring (tenggorokan) biasanya diserang oleh Gram-negatif streptococci. Kadang-kadang patogen seperti *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* dan *Neisseria meningitidis* juga menginfeksi faring. Saluran pernapasan bagian bawah (trakea, bronchi, dan jaringan paru) hampir bebas dari mikroorganisme, dikarenakan tindakan pembersihan yang efisien dari epitel bersilia pada saluran tersebut. Setiap bakteri yang mencapai saluran pernapasan bagian bawah akan tersapu ke atas oleh aksi selaput mukosiliar yang melapisi saluran pernapasan dan dikeluarkan melalui

mekanisme batuk atau bersin. Jika epitel saluran pernafasan menjadi rusak seperti pada bronkitis atau pneumonia virus, individu dapat menjadi rentan terhadap infeksi oleh bakteri patogen seperti *H. influenzae* atau *S. pneumoniae* yang turun dari nasofaring (Todar, 2009).

B. Rinitis Alergi

Definisi menurut WHO ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*) tahun 2001, rinitis alergi adalah kelainan pada hidung dengan gejala bersin-bersin, keluar ingus (rinore) yang encer dan banyak, rasa gatal dan tersumbat setelah mukosa hidung terpapar alergen yang diperantarai oleh IgE. Rinitis alergi merupakan penyakit imunologi yang paling sering ditemukan. Berdasarkan studi epidemiologi, prevalensi rinitis alergi diperkirakan berkisar antara 10-20% dan secara konstan meningkat dalam dekade terakhir (Ciprandi dkk., 2005).

Rinitis bukanlah penyakit yang fatal, tetapi gejalanya dapat berpengaruh pada kesehatan orang dan dapat menurunkan kualitas hidup yang bermakna pada penderitanya (Suprihati, 2005). Biasanya rinitis alergi timbul pada usia muda (remaja dan dewasa muda). Pada usia remaja atau dewasa, prevalensi rinitis alergi adalah sama banyak antara laki-laki dan perempuan. Keluarga atopi mempunyai prevalensi lebih besar daripada nonatopi (Karjadi, 2001).

Prevalensi rinitis alergi di Amerika Utara sekitar 10-20%, di Eropa sekitar 10-15%, di Thailand sekitar 20%, di Jepang sekitar 10% dan 25% di New Zealand. Insidensi dan prevalensi rinitis alergi di Indonesia belum diketahui dengan pasti. Di suatu daerah di Jakarta mendapatkan prevalensi sebesar 23,47%, sedangkan di Bandung memperoleh insidensi sebesar 1,5%. Berdasarkan survei

dari ISSAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), pada siswa SMP umur 13-14 tahun di Semarang tahun 2001-2002, prevalensi rinitis alergi sebesar 18% (Suprihati, 2005).

Gejala rinitis alergi yang khas ialah terdapatnya serangan bersin berulang. Sebenarnya bersin merupakan gejala yang normal, terutama pada pagi hari atau bila terdapat kontak dengan sejumlah besar debu. Hal ini merupakan mekanisme fisiologik, yaitu proses membersihkan sendiri (*self cleaning process*). Bersin dianggap patologik bila kejadiannya lebih dari 5 kali setiap serangan, sebagai akibat dilepaskannya histamin (Supardi & Iskandar, 2004).

Rinitis alergi merupakan suatu penyakit inflamasi yang diawali dengan tahap sensitisasi dan diikuti dengan reaksi alergi. Reaksi alergi terdiri dari dua fase meliputi *immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai 1 jam setelahnya, dan *late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang berlangsung 2-4 jam dengan puncak 6-8 jam (fase hiperreaktivitas) setelah pemaparan dan dapat berlangsung dalam 24-48 jam (Jawetz dkk, 2001).

Pada tahap sensitisasi atau kontak pertama dengan alergen, makrofag atau monosit yang berperan sebagai sel penyaji APC (*Antigen Presenting Cell*) akan menangkap alergen yang menempel di permukaan mukosa hidung. Setelah diproses, antigen akan membentuk fragmen pendek peptida dan bergabung dengan molekul HLA kelas II membentuk kompleks peptida MHC kelas II (*Major Histocompatibility Complex*) yang kemudian dipresentasikan pada sel T *helper* (Th0). Kemudian sel penyaji akan melenas sitokin seperti interleukin 1 (IL-1)

yang akan mengaktifkan Th0 untuk berproliferasi menjadi Th1 dan Th2. Th2 akan menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, dan IL-13. IL-4 dan IL-13, yang dapat diikat oleh reseptornya di permukaan sel limfosit B sehingga sel limfosit B menjadi aktif dan akan memproduksi imunoglobulin E (IgE).

IgE di sirkulasi darah akan masuk ke jaringan dan diikat oleh reseptor IgE di permukaan sel mastosit atau basofil (sel mediator) sehingga kedua sel ini menjadi aktif. Proses ini disebut sensitisasi yang menghasilkan sel mediator yang tersensitisasi. Bila mukosa yang sudah tersensitisasi terpapar alergen yang sama, maka kedua rantai IgE akan mengikat alergen spesifik dan terjadi degranulasi (pecahnya dinding sel) mastosit dan basofil sehingga terlepasnya mediator kimia yang sudah terbentuk (*Performed Mediators*) terutama histamin. Selain histamin juga dikeluarkan *Newly Formed Mediators* antara lain prostaglandin D2 (PGD2), Leukotrien D4 (LT D4), Leukotrien C4 (LT C4), bradikinin, *Platelet Activating Factor* (PAF), dan berbagai sitokin antara lain IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*). Proses ini disebut sebagai reaksi alergi fase cepat (RAFC) (Nursanti,2011).

Histamin akan merangsang reseptor H1 pada ujung saraf vidianus sehingga menimbulkan rasa gatal pada hidung dan bersin-bersin. Histamin juga menyebabkan kelenjar mukosa dan sel goblet mengalami hipersekresi dan permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi rinore. Gejala lain adalah hidung tersumbat akibat vasodilatasi sinusoid. Selain merangsang ujung saraf vidianus, histamin juga menyebabkan rangsangan pada mukosa hidung sehingga terjadi pengeluaran *Inter Cellular Adhesion Molecule 1* (ICAM1)

Pada RAFC, sel mastosit akan melepaskan molekul kemotaktik yang menyebabkan akumulasi sel eosinofil dan netrofil di jaringan target. Respon ini tidak berhenti sampai disini, tetapi gejala akan berlanjut dan mencapai puncak 6-8 jam setelah pemaparan. Pada RAFL ini ditandai dengan penambahan jenis dan jumlah sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit, netrofil, basofil dan mastosit di mukosa hidung serta peningkatan sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, dan ICAM1 pada sekret hidung. Timbulnya gejala hiperaktif atau hiperresponsif hidung adalah akibat peranan eosinofil dengan mediator inflamasi dari granulnya seperti *Eosinophilic Cationic Protein (ECP)*, *Eosiniphilic Derived Protein (EDP)*, *Major Basic Protein (MBP)*, dan *Eosinophilic Peroxidase (EPO)*. Pada fase ini, selain faktor spesifik (alergen), iritasi oleh faktor non spesifik dapat memperberat gejala seperti asap rokok, bau yang merangsang, perubahan cuaca dan kelembaban udara yang tinggi (Irawati dkk., 2008).

Diagnosis pada rinitis alergi ditegakkan dengan berbagai cara meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

1. Anamnesis

Anamnesis sangat penting, karena sering kali serangan tidak terjadi dihadapan pemeriksa. Hampir 50% diagnosis dapat ditegakkan dari anamnesis saja. Gejala rinitis alergi yang khas ialah terdapatnya serangan bersin berulang. Gejala lain ialah keluar hingus (rinore) yang encer dan banyak, hidung tersumbat, hidung dan mata gatal, yang kadang-kadang disertai dengan banyak air mata keluar (lakrimasi). Keluhan hidung tersumbat merupakan keluhan utama atau satu-satunya gejala yang diutarakan oleh pasien (Irawati dkk., 2008). Pola gejala

(hilang timbul, menetap) beserta onset dan keparahannya juga perlu ditanyakan, Identifikasi faktor predisposisi karena faktor genetik dan herediter sangat berperan pada ekspresi rinitis alergi, respon terhadap pengobatan, kondisi lingkungan dan pekerjaan. Rinitis alergi dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, bila terdapat dua atau lebih gejala seperti bersin-bersin lebih dari lima kali setiap serangan, hidung dan mata gatal, ingus encer lebih dari satu jam, hidung tersumbat, dan mata merah serta berair maka dinyatakan positif (Rusmono & Kasakayan, 1990).

2. Pemeriksaan Fisik

Garis Dennie-Morgan dan *allergic shiner* biasanya didapatkan pada muka, yaitu bayangan gelap di daerah bawah mata karena stasis vena sekunder akibat obstruksi hidung. Selain itu, dapat ditemukan juga *allergic crease* yaitu berupa garis melintang pada dorsum nasi bagian sepertiga bawah. Garis ini timbul akibat hidung yang sering digosok-gosok oleh punggung tangan (*allergic salute*). Pada pemeriksaan rinoskopi ditemukan mukosa hidung basah, berwarna pucat atau livid dengan konka edema dan sekret yang encer dan banyak. Perlu juga dilihat adanya kelainan septum atau polip hidung yang dapat memperberat gejala hidung tersumbat. Selain itu, dapat pula ditemukan konjungtivitis bilateral atau penyakit yang berhubungan lainnya seperti sinusitis dan otitis media (Astuti, 2010).

3. Pemeriksaan Penunjang

a. In vitro

Hitung eosinofil dalam darah tepi dapat normal atau meningkat. Demikian pula pemeriksaan IgE total (*prist-paper radio immunosorbent test*) sering

kali menunjukkan nilai normal, kecuali bila tanda alergi pada pasien lebih dari satu macam penyakit, misalnya selain rinitis alergi juga menderita asma bronkial atau urtikaria. Pemeriksaan yang lebih bermakna adalah dengan RAST (*Radio Immuno Sorbent Test*) atau ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Test*). Pemeriksaan sitologi hidung walaupun tidak dapat memastikan diagnosis tetap berguna sebagai pemeriksaan pelengkap. Ditemukannya eosinofil dalam jumlah banyak menunjukkan kemungkinan alergi inhalan. Jika basofil ditemukan 5 sel/lap mungkin disebabkan alergi makanan, sedangkan jika ditemukan sel PMN menunjukkan adanya infeksi bakteri (Astuti, 2010).

b. In vivo

Alergen penyebab dapat dicari dengan cara pemeriksaan tes cukit kulit, uji intrakutan atau intradermal yang tunggal atau berseri SET (*Skin End-point Titration*). SET dilakukan untuk alergen inhalan dengan menyuntikkan alergen dalam berbagai konsentrasi yang bertingkat kepekatannya. Keuntungan SET yaitu dapat mengetahui alergen penyebab, derajat alergi serta dosis inisial untuk desensitisasi (Sumarman, 2000). Untuk alergi makanan, uji kulit seperti tersebut kurang dapat diandalkan. Diagnosis biasanya ditegakkan dengan diet eliminasi dan provokasi (*challenge test*). Alergen ingestan secara tuntas lenyap dari tubuh dalam waktu lima hari. Karena itu pada *challenge test*, makanan yang dicurigai sebagai alergen diberikan pada pasien setelah berpantang selama lima hari, selanjutnya diamati reaksinya. Pada diet eliminasi, jenis makanan setiap kali dihilangkan dari menu makanan sampai suatu ketika gejala menghilang dengan menjadikan suatu jenis makanan (Irawati 2002)

C. *Streptococcus sp.*

Streptococcus sp adalah bakteri bulat gram positif yang mempunyai ciri khas berpasangan atau membentuk rantai selama pertumbuhannya. Organisme ini banyak terdapat di alam. Beberapa kelompok *Streptococcus sp* merupakan flora normal manusia, dan kelompok lainnya berhubungan dengan penyakit-penyakit penting yang sebagian disebabkan oleh infeksi *Streptococcus sp* maupun proses sensitisasi terhadap bakteri ini. *Streptococcus sp* merupakan kelompok bakteri yang heterogen, dan tidak ada sistem yang dapat mengklasifikasikannya (Noviardi, 2010).

Streptococcus sp merupakan bakteri fakultatif anaerob. Bakteri ini tumbuh optimum pada suhu 37°C. Klasifikasi bakteri *Streptococcus sp* adalah Kingdom (*Bacteria*), Phylum (*Firmicutes*), Class (*Bacilli*), Ordo (*Lactobacillales*), Family (*Streptococcaceae*), Genus (*Streptococcus*). Pembelahan sel bakteri ini terjadi sepanjang satu sumbu sehingga pertumbuhannya membentuk rantai. Uji biokimiawi terhadap *Streptococcus sp* adalah oksidase dan katalase negatif, *Streptococcus sp* menghemolisis darah pada media agar darah. Hemolisis yang terjadi dapat berbentuk β -hemolisis (hemolisis sempurna yang ditandai media di sekitarnya jernih) dan α -hemolisis (hemolisis kurang sempurna). Bakteri *Streptococcus sp* memiliki koloni dengan ciri-ciri berwarna putih susu, mempunyai bentuk bulat cembung dan menghemolisis darah (Supriyadi, 2009).

Banyak dari spesies *Streptococcus* yang dapat menyebabkan penyakit infeksi pada hewan dan manusia. Pada hewan, *Streptococcus sp* dan *Enterococcus sp* adalah contoh dari spesies yang dapat menyebabkan infeksi pada ikan budi

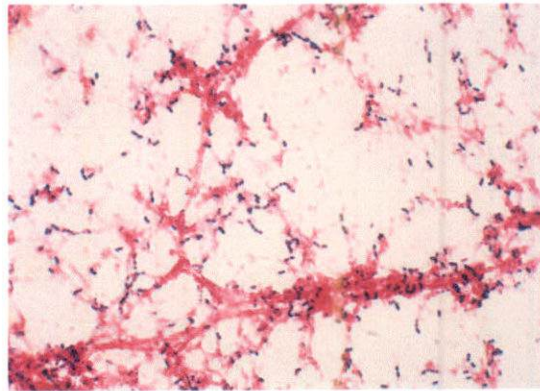
daya seperti ikan nila. Sedangkan pada manusia bisa menyebabkan infeksi nasofaring, endokarditis, infeksi kulit, infeksi saluran kemih, dan infeksi rongga mulut (Noviardini, 2010).

Streptococcus viridans merupakan bakteri gram positif, anaerob fakultatif, tidak bergerak, berbentuk koloni yang tersusun dalam bentuk rantai, diameter 0,6-1,0 μm dan tumbuh cepat pada suhu 37°C. Bakteri ini merupakan flora normal pada tenggorokan, kulit, selaput otak, saluran kemih serta merupakan penyebab penting dari penyakit saluran pernapasan manusia (endokarditis subakut) (Jawetz dkk., 2001).

S. viridans tidak menghasilkan hemolisin yang mudah larut (β -hemolisis) pada agar darah dan tidak menghasilkan karbohidrat C spesifik, sehingga pada beberapa spesies menimbulkan α -hemolisis. Beberapa spesies lagi tidak menghemolisis sel darah disebut sebagai *indifferent* (α) *Streptococcus* (Tim Mikrobiologi FK Universitas Brawijaya, 2003).

Streptococcus pneumoniae merupakan flora normal di hidung dan faring yang mudah ditransmisikan terutama pada anak, baik melalui droplet dari orang ke orang. Transmisi dari *S. pneumoniae* ini meningkat bersamaan dengan infeksi saluran nafas ketika sekresi, batuk dan bersin ini meningkat. Menurut beberapa penelitian kolonisasi *S. pneumoniae* di nasofaring terjadi pada neonatus dan banyak pada balita di negara berkembang dengan populasi industri. *S. pneumoniae* yang terdapat di nasofaring terdiri *penicillin-sensitive S. pneumoniae* (PSSP) strains dan *Penicillin-Nonsusceptible S. pneumoniae* (PNSP) strains. Beberapa tahun terakhir ini, *Penicillin-Nonsusceptible*

S. pneumoniae strains membutuhkan perhatian lebih dikarenakan peningkatan angka kejadiannya (Nugroho, 2010).



Gambar 1. Mikroskopik pengecatan gram *S. pneumoniae* pada kultur agar darah (Sumber: Todar, 2011).

D. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan rinitis alergi dengan antihistamin oral dan kortikosteroid intranasal. Antihistamin dibagi dalam 2 golongan yaitu golongan antihistamin generasi-1 (klasik) dan generasi -2 (non sedatif). Antihistamin generasi-1 bersifat lipofilik, sehingga dapat menembus sawar darah otak (mempunyai efek pada SSP) dan plasenta serta mempunyai efek kolinergik. Kemudian pemakaian antihistamin perlu mempertimbangkan selain keefektifannya juga keamanan. Untuk pengobatan alergi dipakai antihistamin generasi kedua yang selain efektif, aman dan hampir bebas efek samping, namun memerlukan biaya mahal serta pemakaian jangka lama akan berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita. Ketiga obat (loratadin, setirizin dan feksofenadin) selain mempunyai efek antihistamin juga anti-inflamasi alergika, artinya dapat menghambat migrasi eosinofil. Seperti

diketahui eosinofil berperan penting pada inflamasi alergi yang terjadi pada rinitis alergika.

E. Komplikasi

Rinitis alergi adalah penyakit alergi yang sering dijumpai di seluruh dunia. Rinitis alergi bukan hanya menyebabkan keadaan yang menyusahkan, tetapi juga memberi kontribusi variasi komplikasi seperti sinusitis, otitis media dan asma (Klaewsongkram et al, 2003). Telah diketahui, bahwa alergi memberikan kontribusi terhadap otitis media. Tetapi bukti yang ada bertentangan. Beberapa studi tidak menerangkan prevalensi yang lebih besar pada penderita atopi dan alergi pada otitis media dibandingkan dengan subjek kontrol yang normal sehingga hal tersebut mungkin bisa terjadi bahwa perubahan patologis yang berhubungan dengan rinitis dapat mengakibatkan obstruksi di tuba Eustachius dengan disfungsi dan efusi telinga tengah. Hal ini terlihat bahwa otitis media serosa bukan suatu penyakit alergi tetapi sering merupakan komplikasi dari alergi hidung, khususnya pada anak-anak. Hubungan antara alergi dan sinusitis ada dua. Yang pertama, alergi mungkin memberikan kontribusi terhadap obstruksi pada ostium sinus, dalam hal ini mewakili faktor predisposisi. Yang kedua, rinitis alergi perenial memiliki beberapa bentuk sinusitis kronis, khususnya sekret hidung dan obstruksi. Rinitis alergi dan asma bronkial sering terjadi bersamaan, sebagai contoh, pasien yang menderita RA musiman berat akan menimbulkan gejala mengi musiman yang memuncak dan rasa terikat di dada. Hal ini penting untuk terapinya yang berhubungan dengan asma. Lebih dari itu, pengobatan rinitis

dengan perbaikan jalan nafas pada hidung juga dapat memperbaiki gejala asma (Durham, 1997; Dhingra, 2007).

F. Amoksisilin

Amoksisilin merupakan senyawa obat dengan pemberian serbuk hablur, putih, praktis dan tidak berbau, berasa pahit dan tidak stabil pada temperatur di atas 37°C. Amoksisilin sukar larut dalam air dan methanol, tidak larut dalam benzene, dalam tetraklorida, dan dalam kloroform (Martina, 2010).

Amoksisilin merupakan antibiotika β -laktam berspektrum luas yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Amoksisilin dapat di rusak oleh β -laktamase sehingga amoksisilin tidak efektif untuk melawan bakteri yang memproduksi β -laktamase (Martina, 2008).

Amoksisilin adalah hidroksi dengan aktivitas sama dengan ampisilin dan mempunyai spectrum yang luas. Amoksisilin dikembangkan untuk memberikan perlawanan terhadap beberapa spesies bakteri gram negatif terutama *H. influenza*, *Escherichia coli*, dan *Proteus mirabilis*. Amoksisilin resistennya ditunjukkan dengan baik dalam genera *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, dan *fuso bacterium* serta bakteri anaerob gram positif. Namun demikian amoksisilin dapat menyebabkan efek samping pada gastrointestinal, hipersensitifitas, dan perkembangan strain resisten serta inaktivasi dengan beta-laktamase (Aryati, 2006).

Amoksisilin-klavulanat adalah kombinasi antibakteri oral yang terdiri dari antibiotika β -laktam amoksisilin dan penghambat β -laktamase kalium

klavulanat. Kalium klavulanat melindungi amoksisilin agar tidak terhidrolisis oleh enzim β -laktamase sehingga memperpanjang kerja amoksisilin (Martina, 2008)

Kombinasi amoksisilin dan kalium klavulanat lebih toksik daripada amoksisilin maupun kalium klavulanat yang diberikan secara tunggal. Kelebihan kombinasi ini dapat menyebabkan hipersensitifitas neuromuskular dan ketidakseimbangan elektrolit sehingga terjadi gangguan ginjal. Sedangkan pemberian dosis sub terapi dapat menyebabkan resistensi (Martina, 2008).

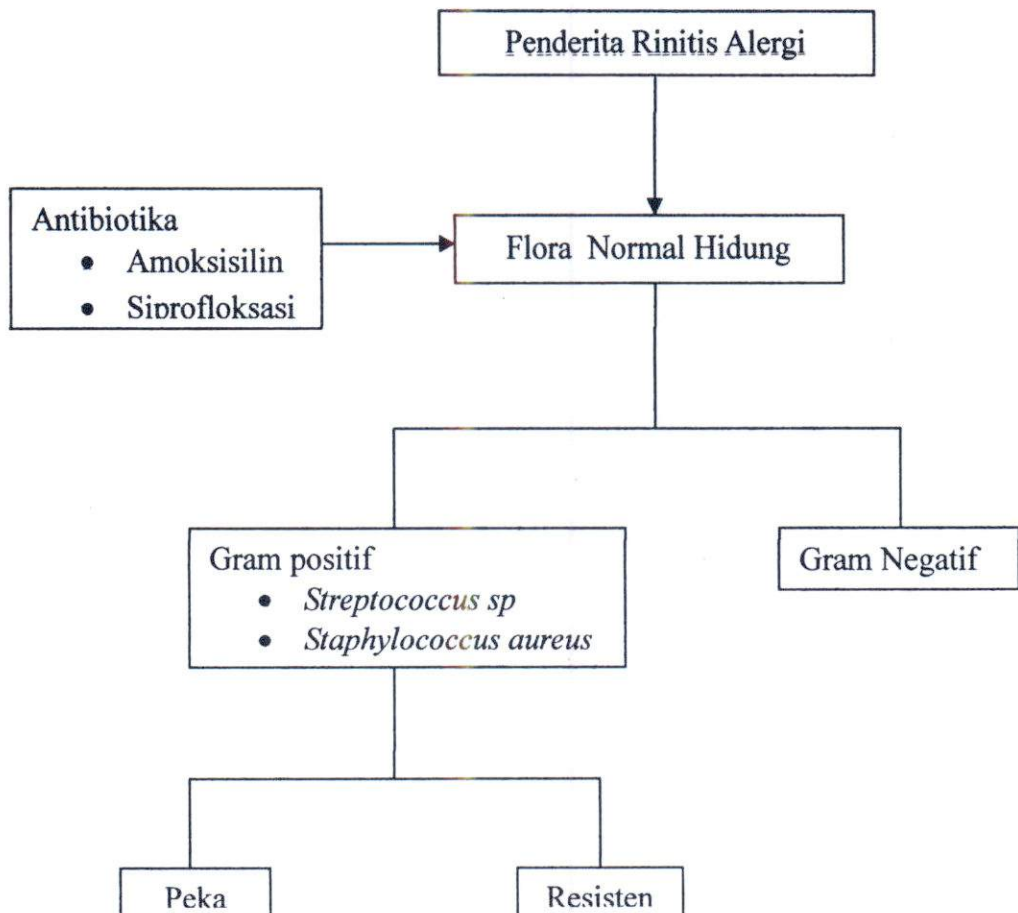
G. Siprofloksasin

Siprofloksasin merupakan golongan fluorokuinolon dengan mekanisme kerja mengganggu aktivitas enzim DNA-gyrase yang berfungsi mempertahankan struktur superkoil DNA. Gangguan pada enzim ini akan berakibat pada perubahan struktur superkoil DNA menjadi bentuk melingkar sehingga tidak dapat diekspresikan. Sifat siprofloksasin ini di harapkan dapat di manfaatkan untuk mengendalikan plasmid. Pada kadar rendah agen ini dapat menghambat replikasi plasmid tanpa mengganggu kromosom bakteri (Rintiswati dkk., 1998).

Obat golongan kuinolon seperti siprofloksasin bekerja dengan cara mengubah struktur DNA bakteri dengan mengganggu aktivitas DNA-gyrase pada subunit alpha sehingga tidak membentuk superkoil negatif. Dengan gangguan tersebut DNA tidak berhasil direplikasi (Rintiswati dkk., 1998).

Antibiotika yang mempunyai efek sama dengan siprofloksasin adalah *coumermycin*, *asam nalidixat*, *axolinic acid*, dan *novobiocin*. Obat tersebut telah terbukti menghambat DNA-gyrase (Rintiswati dkk., 1998).

H. Kerangka Konsep



I. Hipotesis

1. Bakteri *Streptococcus sp* isolat usap hidung pada penderita rinitis alergi masih peka terhadap antibiotika amoksisilin.
2. Bakteri *Streptococcus sp* isolat usap hidung pada penderita rinitis alergi masih peka terhadap antibiotika siprofloksasin.