



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Efektivitas dan Peran Montelukast (LTRA) pada Pasien Asma Kronis

Adhitya,¹ Effendi²¹Rumkit Tk IV Singaraja, Bali, ²RS Bhayangkara, Kupang, Nusa Tenggara Timur, Indonesia**ABSTRAK**

Asma merupakan penyakit saluran napas kronik dengan gejala obstruksi akibat respons inflamasi. Pedoman tatalaksana asma saat ini menyatakan kortikosteroid sebagai terapi lini pertama untuk mengontrol penyakit. Namun, kortikosteroid memiliki banyak efek samping. Berdasarkan patofisiologi asma yang beragam, beberapa obat lain dapat digunakan untuk mengontrol asma, salah satunya adalah montelukast yang termasuk golongan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA).

Kata kunci: Asma, *leukotriene receptor antagonist*, montelukast

ABSTRACT

Asthma is a chronic respiratory disease with airway obstruction as the main symptom, caused by inflammation responses. Asthma management guidelines state that corticosteroid is the mainstay therapy for asthma. But, corticosteroid has many side effects. Based on the pathophysiology of asthma, other drugs can be used to control asthma, one of them is montelukast which belongs to *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) group. **Adhitya, Effendi. The Role and the Effectivity of Montelukast (LTRA) in Chronic Asthma Management**

Keywords: Asthma, *leukotriene receptor antagonist*, montelukast

LATAR BELAKANG

Asma merupakan penyakit saluran napas kronik yang umum ditemukan, dapat bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas sampai berat dan menetap, sehingga dapat menimbulkan disabilitas.¹ Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemen.¹

Asma ditandai dengan gejala obstruksi aliran napas karena hiperresponsivitas saluran napas yang mudah konstriksi sebagai respons terhadap stimulus inflamasi. Gejala-gejala tersebut dapat berupa mengi, napas pendek, dada sesak, dan batuk yang bervariasi waktu dan intensitasnya, disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi.²⁻⁴

Prevalensi asma meningkat hingga 3 kali lipat dalam 3 dekade terakhir pada negara-negara industri, dan akan makin meningkat.³ Asma diderita oleh 9-20% anak-anak dan 1-3% dewasa di Amerika, lebih banyak

ditemui pada anak-anak dengan status sosioekonomi tinggi, keluarga yang lebih kecil, dan higienis berlebihan. Penderita asma di Republik Rakyat Tiongkok mencapai 5%,³ sedangkan di Indonesia sebanyak 4,5% dari total penduduk.⁵ Prevalensi yang tinggi tersebut diperkirakan karena peningkatan akses terhadap layanan kesehatan, penyakit asma lebih dikenal, pelaporan epidemiologi yang lebih baik, atau peningkatan alergen lingkungan karena industrialisasi dan polusi.³ Selain hal-hal tersebut, genetik juga menjadi salah satu faktor predisposisi asma.⁴

Tatalaksana asma di Asia masih belum optimal karena adanya mitos dan kesalahpahaman atas pengobatan barat dan penggunaan kortikosteroid yang menyebabkan ketidaktaatan pengobatan.³ Selain itu, penggunaan herbal dan tradisional lainnya untuk penyakit atopi masih populer.³ Montelukast yang termasuk golongan *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) sebagai

obat nonsteroid berperan lebih baik dalam mengontrol berbagai penyakit atopi.³

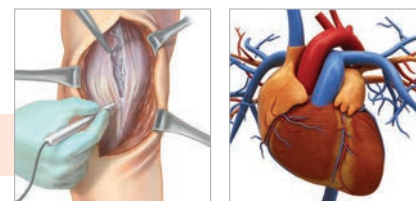
PATOFISIOLOGI

Asma adalah penyakit inflamasi kronik saluran napas yang dipengaruhi berbagai sel inflamasi seperti sel mast, eosinofil, sel limfosit T, makrofag, neutrofil, dan sel epitel.^{1,3} Inflamasi saluran napas tersebut menyebabkan keadaan hiperresponsif, limitasi aliran udara, gejala-gejala pernapasan, dan penyakit kronik seperti pada asma.³ Inflamasi dapat berupa inflamasi akut ataupun kronik.

1. Inflamasi akut yang terjadi saat serangan asma dapat dibagi menjadi reaksi asma tipe cepat dan reaksi asma tipe lambat.¹

■ Pada reaksi asma tipe cepat, alergen yang terikat pada IgE akan menempel pada sel *mast* yang kemudian akan mengalami degranulasi dan mengeluarkan mediator inflamasi seperti histamin, protease, leukotrien, prostaglandin, dan PAF. Mediator – mediator tersebut akan

Alamat Korespondensi email: ¹adhitya.taslim@yahoo.com, ²Tanfendi@hotmail.com



menyebabkan kontraksi pada otot polos bronkus, sekresi mukus, dan vasodilatasi.

■ Pada reaksi tipe lambat, provokasi oleh alergen akan melibatkan eosinofil, sel T CD4+, neutrofil, dan makrofag dalam waktu 6-9 jam.

2. Inflamasi kronik melibatkan limfosit T, eosinofil, makrofag, sel mast, sel epitel, fibroblas, dan otot polos bronkus¹

Sel Th1 dan Th2 memiliki mediator inflamasi yang dapat mempengaruhi fungsi jalan napas. Sitokin-sitokin yang dihasilkan oleh Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-13) berperan dalam overproduksi IgE, kehadiran eosinofil, dan timbulnya hiperresponsif saluran napas. Sitokin-sitokin tersebut juga mengurangi regulator limfosit T yang menghambat sel-sel Th2 dan malah meningkatkan sel NK yang melepaskan sitokin-sitokin Th1 dan Th2 dalam jumlah banyak. Aktivasi sel mast mukosa melepaskan mediator bronkokonstriktor seperti histamin, *cysteinyl leukotrien*, dan prostaglandin D2. IgE merupakan antibodi yang bertanggung jawab terhadap aktivasi reaksi alergi dan berperan penting dalam patogenesis penyakit alergi serta timbul dan persistennya inflamasi. *Cysteinyl leukotrienes* merupakan bronkokonstriktor poten yang dihasilkan terutama oleh sel mast. Sel mast memiliki banyak reseptor IgE yang kemudian melepaskan mediator-mediator yang menginisiasi bronkospasme akut dan sitokin-sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan inflamasi jalan napas.³

■ Selain sel Th1 dan Th2, leukotrien merupakan mediator proinflamasi yang memiliki peran penting dalam patogenesis asma. Leukotrien dihasilkan dari metabolisme fosfolipid pada makrofag, eosinofil, dan sel mast di alveolus. Leukotrien kemudian akan berikatan dengan reseptor *cysteinyl leukotrienes* (CysLT) tipe 1 dan tipe 2 di membran sel. CysLT tipe 1 terutama terdapat pada sel otot polos di paru. Aktivasi reseptor CysLT tersebut dapat memicu terjadinya penurunan fungsi silia, peningkatan sekresi mukus, peningkatan permeabilitas kapiler, dan dapat meningkatkan jumlah eosinofil. Hal-hal tersebut kemudian memicu proliferasi jalan napas yang berujung pada *remodelling* jalan napas. Selain itu, CysLT merupakan agen bronkokonstriktor sangat poten, lebih poten dibandingkan histamin. Sintesis leukotrien tersebut tidak dapat dihalangi dengan kortikosteroid. Montelukast sebagai LTRA dapat berikatan dengan reseptor leukotrien, sehingga dapat mencegah proses fisiologis, dan proses yang berujung pada

bronkokonstriksi dapat dicegah.⁶

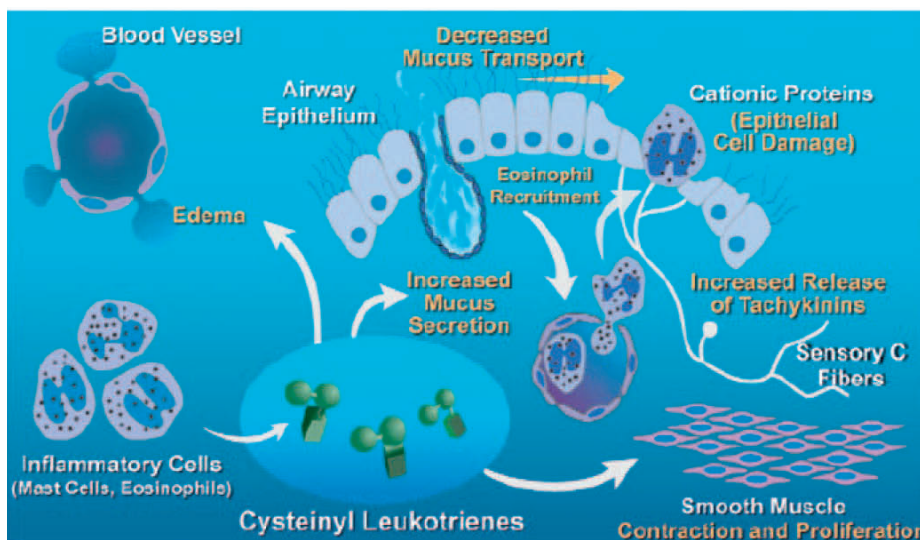
Peranan LTRA pada Asma

Meskipun *leukotriene receptor antagonist* (LTRA) dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada asma persisten ringan hingga sedang, studi-studi menyimpulkan kortikosteroid inhalasi dosis rendah tetap lebih superior sebagai kontroler dibandingkan LTRA.^{3,7} GINA (*Global Initiative for Asthma*) menyatakan kortikosteroid inhalasi dosis rendah merupakan pilihan terapi utama sebagai kontroler, dengan LTRA sebagai *add-on therapy*, terutama pada penderita asma yang tidak memberikan respons baik dengan kortikosteroid inhalasi.^{2,6} Meskipun efektivitas montelukast inferior dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi, montelukast sebagai monoterapi dapat dipertimbangkan pada pasien asma persisten ringan dengan fungsi

paru mendekati normal.⁶

Tatalaksana eksaserbasi dan pengontrolan asma harus dipertimbangkan sebagai penyakit saluran napas yang kompleks dan memiliki berbagai faktor patofisiologi. Seiring dengan dipahaminya proses inflamasi pada asma yang melibatkan respons seluler dan humoral, *cysteinyl leukotrien* telah menjadi salah satu target terapi untuk menghalangi proses inflamasi tersebut.³

Antagonis reseptor leukotrien menunjukkan peningkatan dan efek yang menjanjikan pada kontrol asma.⁴ Salah satu LTRA yang digunakan untuk mengontrol dan meredakan gejala asma adalah montelukast. Montelukast memblokir aksi leukotrien D4 dan juga sebagai ligan sekunder pada leukotrien C4 dan E4 pada reseptor *cysteinyl leukotrienes*

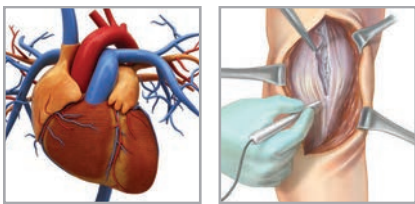


Gambar. Patogenesis asma⁶

Tabel. Klasifikasi asma.¹

Derajat Asma	Gejala	Gejala Malam	Faal Paru
Intermiten	Bulanan Gejala <1x/minggu Tanpa gejala di luar serangan Serangan singkat	<2 kali sebulan	APE > 80% VEP ₁ > 80% nilai prediksi Variabiliti APE < 20%
Persisten ringan	Mingguan Gejala > 1x/minggu, tetapi < 1x/hari Serangan dapat mengganggu aktivitas dan tidur	>2 kali sebulan	APE > 80% VEP ₁ > 80% nilai prediksi Variabiliti APE 20 – 30%
Persisten sedang	Harian Gejala setiap hari Serangan mengganggu aktivitas dan tidur Membutuhkan bronkodilator setiap hari	>1x / minggu	APE 60 – 80% VEP ₁ 60 – 80% nilai prediksi Variabiliti APE > 30%
Persisten berat	Gejala terus - menerus Aktivitas fisik terbatas Sering kambuh	Sering	APE < 60% VEP ₁ < 60% nilai prediksi Variabiliti APE > 30%

Ket : APE: angka puncak ekspirasi; VEP1: volume ekspirasi paksa detik pertama



CysLT1 di paru dan bronkus.³ Dengan cara kerja seperti ini, montelukast tidak berguna sebagai tatalaksana serangan asma akut.^{3,4} Montelukast menjadi satu-satunya LTRA yang dapat digunakan pada anak-anak dengan asma.³

Montelukast (LTRA) sebagai Terapi pada Asma Kronik

Montelukast yang merupakan antagonis reseptor leukotrien sisteinil yang selektif dapat mengurangi inflamasi dan resistensi saluran napas pada asma, serta mencegah bronkokonstriksi. Montelukast terdaftar sebagai profilaksis dan tatalaksana kronik untuk asma atopi pada dewasa dan anak-anak.⁴

Montelukast tersedia dalam formulasi oral dan dapat digunakan pada pasien dari umur 2 tahun. Montelukast memiliki onset cepat (2-4 jam) dan durasi hingga 24 jam, sehingga memungkinkan untuk dikonsumsi satu kali sehari.⁴ Montelukast dapat dikonsumsi secara oral oleh dewasa dengan dosis 10 mg per hari saat waktu tidur, sebagai tatalaksana asma atopi dengan atau tanpa rinitis alergi. Dosis 10 mg adalah dosis maksimal pada dewasa, dan pemberian dosis di atas 10 mg tidak memberikan keuntungan apapun.⁴ Untuk tatalaksana pasien asma pada anak-anak, montelukast sebaiknya diberikan:

- 6 - 14 tahun: 5 mg per hari via oral saat waktu tidur.⁴
- 2 - 5 tahun : 4 mg per hari via oral saat waktu tidur.⁴

Montelukast memiliki bentuk granul untuk dikonsumsi oleh pasien pediatri yang dapat diberikan langsung ke dalam mulut atau dikombinasi dengan makanan halus pada suhu ruangan, tetapi tidak dapat dicampur dengan cairan, serta harus dikonsumsi dalam 15 menit setelah paket dibuka.

Efek terapi montelukast mulai timbul dalam satu hari. Montelukast sebaiknya dikonsumsi terus walaupun asma yang diderita telah terkontrol, juga terus dikonsumsi saat asma yang diderita memburuk.⁴ Penting untuk diingat bahwa montelukast tidak diindikasikan sebagai terapi dalam serangan asma akut.⁴ Montelukast tidak direkomendasikan sebagai monoterapi pada pasien asma persisten sedang. Penggunaan montelukast sebagai alternatif terapi dari kortikosteroid inhalasi

dosis rendah pada anak dengan asma persisten ringan hanya dapat dipertimbangkan pada pasien tanpa riwayat serangan asma serius yang memerlukan kortikosteroid oral dan pada pasien yang tidak dapat menggunakan kortikosteroid inhalasi.⁴

Montelukast memiliki efek samping seperti reaksi hipersensitivitas (*rash*), artralgia, eosinofilia pulmo, gangguan gastrointestinal, gangguan tidur, infeksi saluran napas, neuropsikiatri (depresi, insomnia, iritabilitas, ansietas, serta pikiran bunuh diri dan halusinasi), kejang, dan peningkatan enzim hati, Churg-Strauss sindrom, dengan sakit kepala faringitis, nyeri abdomen, dispepsia, dan batuk menjadi yang tersering. Agitasi menjadi gejala tersering *withdrawal* montelukast,^{3,4} sedangkan kecenderungan bunuh diri tidak terbukti bermakna pada penggunaan montelukast.⁷

Efektivitas Montelukast (LTRA) Dibandingkan dengan Kortikosteroid Inhalasi

Montelukast sebagai LTRA yang memblokir efek leukotrien sisteinil pada saluran napas dapat dipertimbangkan menjadi tambahan terapi bagi pasien asma yang sedang menggunakan kortikosteroid inhalasi.^{1,2,4} Penggunaan kortikosteroid inhalasi tetap menjadi lini pertama pada asma kronik.^{1,4} Walaupun penggunaan montelukast lebih aman, montelukast lebih inferior dari kortikosteroid inhalasi, sehingga tidak dapat digunakan sebagai pilihan utama terapi pada asma persisten yang berat.³

Menurut studi-studi sistematis *review* dan meta-analisis yang ada, montelukast ataupun LTRA lain dapat dipertimbangkan ketika kombinasi kortikosteroid inhalasi dengan *long-acting beta 2-agonist* (LABA) gagal memberikan kepuasan dalam mengontrol gejala, atau ketika gagal dalam pemberian LABA.³ Dalam penggunaan tersebut, montelukast menggantikan peran LABA dan dikombinasikan dengan kortikosteroid inhalasi karena memiliki efikasi sejenis LABA.³ Meskipun demikian, montelukast dan LTRA lain dapat diberikan pada pasien asma persisten ringan, atau dikombinasikan dengan pengobatan asma lainnya pada semua tingkat keparahan penyakit untuk kontrol asma jangka panjang.^{1,3} Studi-studi lainnya juga menunjukkan montelukast dan LTRA lainnya dapat memberikan keuntungan

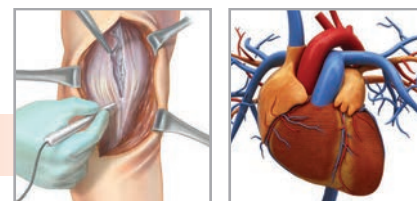
konsisten dalam mengontrol gejala-gejala asma, sehingga LTRA dapat digunakan sebagai alternatif, agen nonsteroid per oral, dalam menangani asma, terutama pada anak-anak yang tidak dapat menggunakan kortikosteroid inhalasi karena nonkomplians atau tidak mampu menoleransi efek samping, atau juga pada anak-anak yang mengalami pertumbuhan yang buruk.⁴

Montelukast memiliki keunggulan dibandingkan kortikosteroid inhalasi seperti dapat diberikan secara oral dalam dosis tunggal dan tidak memiliki efek samping terhadap pertumbuhan, mineralisasi tulang, dan aksis adrenal.⁴

Montelukast dan Fenotip Asma

Terdapat beberapa fenotip asma yang menunjukkan efektivitas montelukast lebih superior dibandingkan dengan penggunaan kortikosteroid inhalasi. Beberapa fenotip asma tersebut antara lain:

- Asma dan rinitis alergi
Rinitis alergi merupakan suatu tanda klinis yang menunjukkan bahwa asma tersebut merupakan asma yang disebabkan karena alergi. Pada studi COMPACT (*Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy*) yang membandingkan penggunaan *budesonide* dengan *budesonide* ditambah montelukast pada penderita asma dengan komorbid rinitis alergi, hasil yang didapatkan adalah penderita dengan *budesonide* + montelukast menunjukkan penurunan angka obstruksi jalur napas yang lebih baik dibandingkan dengan peningkatan dosis *budesonide*.⁸
- Asma dan perokok, baik perokok aktif maupun perokok pasif
Perokok baik aktif maupun pasif menunjukkan adanya penurunan efektivitas pada penggunaan kortikosteroid. Oleh karena itu, pada perokok yang menderita asma penggunaan kortikosteroid tidak menunjukkan hasil seperti pada mereka yang tidak merokok. Selain itu, diketahui bahwa terdapat peningkatan dari *cysteinyl leukotrienes* pada perokok, sehingga dapat memperburuk kondisi asma pasien-pasien tersebut. Pada suatu studi yang dilakukan oleh Prize, dkk. didapatkan hasil bahwa pada perokok dengan asma, penggunaan *fluticasone propionate* + montelukast memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo untuk mengontrol asma. Selain itu,



pada penderita yang merokok lebih dari 11 bungkus menunjukkan manfaat yang lebih dalam penggunaan montelukast dibandingkan dengan *fluticasone*.⁸

■ Asma pada usia tua

Pada penderita tua, penggunaan inhalasi kortikosteroid merupakan suatu tantangan tersendiri, sehingga banyak penderita usia tua memiliki asma yang tak terkontrol. Jalur penggunaan montelukast yang lebih mudah merupakan salah satu hal yang menyebabkan penderita dalam golongan ini menunjukkan efek yang baik dalam penggunaan montelukast. Pada suatu studi yang dilakukan oleh Bozek, dkk. penggunaan kortikosteroid inhalasi + LABA pada tahun pertama dibandingkan dengan kortikosteroid + LABA + montelukast pada 2/3 pasien pada tahun berikutnya, dengan 1/3 pasien menjadi kontrol. Dari studi tersebut didapatkan hari bebas asma dan penggunaan SABA memiliki perbedaan yang signifikan pada tahun pertama dan tahun kedua, yaitu sebesar 78,4% dan 39,5%. Hal tersebut tidak ditemukan pada 1/3 pasien kontrol.⁸

■ Asma yang dicetuskan oleh aktivitas

Efek protektif montelukast pada penderita asma yang dicetuskan oleh aktivitas pertama kali mulai dikemukakan pada pertengahan tahun 1990. Beberapa studi menunjukkan adanya manfaat untuk penggunaan montelukast pada kelompok pasien ini, mulai

dari anak usia 6 tahun hingga pasien dewasa. Penggunaan montelukast dosis tunggal dalam 24 jam pada penderita asma ringan yang dicetuskan oleh aktivitas memiliki efek protektif setelah 2 jam dan bertahan hingga 24 jam.⁸

■ Asma pada penderita obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya asma. Pasien obesitas yang menderita asma tersebut diketahui memiliki respons yang tidak terlalu baik terhadap kortikosteroid, yang mana merupakan terapi kontrol utama dari asma. Selain itu, penderita obesitas tersebut juga mengalami penurunan respons terhadap bronkodilator. Oleh karena itu, diperlukan terapi tambahan yang terbukti efektif untuk penderita asma dengan obesitas. Pada penderita obesitas terjadi peningkatan *5-lipoxygenasi* (5-LO) yang merupakan komponen kunci dalam pembentukan leukotrien, maka pada penderita obesitas didapatkan peningkatan jumlah leukotrien. Pada suatu studi oleh Peters-Golden, dkk. montelukast mempunyai efek yang lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi pada pasien *overweight* dan obesitas.⁸

SIMPULAN

Walaupun montelukast memiliki efektivitas yang lebih rendah dari kortikosteroid inhalasi, tidak diindikasikan sebagai terapi dalam serangan asma akut dan tidak

direkomendasikan sebagai monoterapi pada pasien asma persisten sedang-berat,³ montelukast dapat dipertimbangkan sebagai monoterapi atau sebagai terapi tambahan kortikosteroid inhalasi pada keadaan tertentu, seperti:

■ Dikombinasikan dengan kortikosteroid inhalasi ketika kombinasi kortikosteroid inhalasi dengan LABA gagal memberikan kepuasan dalam mengontrol gejala, atau ketika gagal dalam pemberian LABA³

■ Monoterapi pada pasien asma persisten ringan tanpa riwayat serangan asma serius yang memerlukan kortikosteroid oral¹⁻⁴

■ Alternatif terapi pada pasien yang tidak dapat menggunakan kortikosteroid inhalasi¹⁻⁴

Montelukast juga memiliki tempat pada pasien anak dengan penyakit mengi akibat virus, asma terkait olahraga, pada anak dengan orang tua fobia steroid dan tidak dapat menggunakan kortikosteroid inhalasi, serta pada penderita asma kronik persisten ringan dewasa dan anak-anak.^{2-4,8}

Montelukast aman digunakan dalam jangka panjang.³ Keuntungan lainnya adalah efek samping yang rendah, *onset* cepat, dan diberikan sekali sehari, sehingga dapat meningkatkan ketaatan pasien.³

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan asma di Indonesia. 2016.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2017.
3. Hon KLE, Leung TF, Leung AKC. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trial and meta-analyses? *Drug Design Development and Therapy* 2014;8:839-50.
4. Lambert L. Montelukast in the treatment of asthma. *S Afr Pharm J*. 2014;81(1):22-4.
5. Departemen Kesehatan RI (Depkes RI). Riset Kesehatan Dasar 2013. 2013.
6. Vora AC. Montelukast – Place in therapy. *JAPI*. 2014;62:46-50.
7. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma - A review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(1):47-58.
8. Marcello C, Carlo L. Asthma phenotypes: The intriguing selective intervention with montelukast. *Asthma research and practice*. 2016;2:1-12