

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Magnesium Sulfat untuk Asma Anak

**Handoyo**

Dokter Umum RSUD Landak Kabupaten Landak, Kalimantan Barat, Indonesia

**ABSTRAK**

Asma adalah penyakit kronik saluran napas yang paling sering terjadi pada anak-anak. Sampai saat ini belum ada obat untuk menyembuhkan asma. Magnesium merupakan antagonis kalsium fisiologis yang berperan dalam relaksasi otot polos. Tinjauan pustaka ini mengkaji magnesium sulfat sebagai salah satu pilihan terapi eksaserbasi akut asma yang aman dan mudah didapat.

**Kata kunci:** Asma anak, magnesium sulfat

**ABSTRACT**

Asthma is a chronic airway disease mostly found in pediatric population. There is no cure for this disease until now. Magnesium is a calcium antagonist which has a role in smooth muscle relaxation. This article reviews the use of safe and easily available magnesium sulfate for acute asthma exacerbation. **Handoyo. Magnesium Sulfate for Childhood Asthma**

**Keywords:** Magnesium sulfate, pediatric asthma

**PENDAHULUAN**

Asma, suatu penyakit saluran napas, dapat terjadi pada semua golongan usia. WHO (*World Health Organization*) memperkirakan sekitar 334 juta penduduk dunia hidup dengan asma, dan angka kerentanan disabilitas masih tinggi.<sup>1</sup> Saat ini asma bukan hanya penyakit yang terjadi di negara maju, sebagian besar penderita asma tinggal di negara dengan pendapatan menengah ke bawah, bahkan insidens asma meningkat pesat di negara-negara tersebut.<sup>1</sup>

*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* mengadakan survei terhadap 798.685 anak dari 97 negara dari tahun 2000 hingga 2003, menemukan bahwa 14% anak di dunia memiliki gejala asma.<sup>1</sup> Angka ini meningkat di negara berkembang diduga lebih karena faktor lingkungan dan gaya hidup dibandingkan faktor keturunan; faktor-faktor seperti paparan dini asap rokok, lingkungan kotor dan lembap, hewan di sekitar rumah, serta kebiasaan pemberian antibiotik sejak usia muda diduga menjadi penyebab

meningkatnya insidens asma pada anak-anak di negara berpendapatan menengah ke bawah.<sup>1,2</sup>

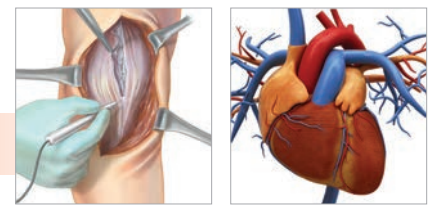
Hingga saat ini asma belum dapat disembuhkan. Tatalaksana penyakit ini berfokus pada kontrol klinis dan mencegah eksaserbasi, sehingga pasien kronis bergantung kepada obat-obatan. *The World Health Organization Essential Medicines Lists* (WHO EML) memasukkan dua kortikosteroid hirup (*beclometasone* dan *budesonide*) dan satu bronkodilator hirup (*salbutamol*) untuk asma. Namun survei dari *Global Asthma Network* menunjukkan, banyak negara tidak menyediakan obat-obat tersebut secara gratis ataupun bersubsidi, terutama di negara berkembang.<sup>3</sup> Tinjauan pustaka ini bertujuan mengkaji magnesium sebagai salah satu pilihan untuk penanganan serangan asma di pusat kesehatan karena mudah ditemui dan murah.

**ASMA PADA ANAK**

Asma adalah penyakit heterogen dengan

karakteristik inflamasi saluran napas kronik. Asma ditandai dengan gejala gangguan saluran napas seperti mengi, napas pendek, dada terasa sesak, dan/atau batuk, serta hambatan aliran udara ekspirasi yang bervariasi.<sup>4,5</sup> Pada hampir sebagian besar negara, asma merupakan penyakit kronik yang paling sering ditemukan pada anak-anak.<sup>2,5</sup> Penyakit ini banyak terjadi pada anak dengan riwayat keluarga atopi.<sup>2</sup> Gejala dan eksaserbasinya dicetuskan oleh banyak hal seperti infeksi virus, aktivitas fisik, alergen di dalam ataupun di luar rumah, asap rokok, dan kualitas udara yang buruk.<sup>2,4,5</sup>

Banyak bayi dan anak usia pra-sekolah berusia di bawah lima tahun mengalami gejala berulang gangguan bronkus yang ditandai dengan mengi dan batuk. Hal ini biasanya berhubungan dengan infeksi saluran napas bagian atas (ISPA), yang pada kelompok usia ini terjadi sekitar 6-8 kali setahun.<sup>4</sup> Beberapa infeksi virus (*respiratory syncytial virus* dan *rhinovirus*) berhubungan dengan mengi berulang pada anak-anak. Namun, mengi



pada usia ini disebabkan oleh banyak hal, dan tidak semua mengi menunjukkan asma. Oleh karena itu, diagnosis asma pada kelompok usia ini sulit; diagnosis dini, pemantauan perjalanan penyakit, dan pengobatan gejala penting pada anak yang dicurigai menderita asma.<sup>1,2,4</sup>

**MAGNESIUM**

Magnesium adalah kation terbanyak keempat di tubuh, terbanyak kedua di intrasel setelah kalium. Magnesium memiliki fungsi penting sebagai kofaktor pada lebih dari 300 reaksi enzimatik, dan terlibat pada beberapa proses seperti pengikatan reseptor hormon, mengatur kanal kalsium, kontraksi otot, aktivitas neuronal, tonus vasomotor, eksitabilitas jantung, dan pelepasan neurotransmitter. Pada banyak fungsi tersebut, magnesium berperan sebagai antagonis fisiologis kalsium.<sup>6</sup>

Pada 1912, Trendelenburg mengamati efek bronkodilatasi magnesium pada hewan sapi, dan pada 1936, Rosello dan Pla menunjukkan hal yang sama pada manusia.<sup>7</sup> Penggunaan magnesium pada asma pertama kali dilaporkan oleh Haury VG pada tahun 1940.<sup>8</sup>

Mekanisme aksi magnesium pada asma mungkin bersifat multifaktorial. Ion magnesium memiliki efek inhibisi pada kontraksi otot polos, pelepasan histamin oleh sel *mast*, dan pelepasan asetilkolin

pada sistem saraf kolinergik.<sup>6,7</sup> Relaksasi otot polos pembuluh darah yang dimediasi prostaglandin dan *isoprenaline* dipengaruhi oleh magnesium, dan magnesium dapat meningkatkan potensi beta agonis pada *adenylcyclase*.<sup>6</sup> Paparan magnesium pada neutrofil teraktivasi penderita asma dewasa menurunkan produksi superoksida, menunjukkan bahwa magnesium dapat memodulasi proses inflamasi dan menurunkan pelepasan radikal bebas.<sup>6</sup> Efek seluler magnesium sangat beragam, mungkin menyebabkan variasi respons.

**Magnesium untuk Asma**

Penelitian *in vitro* menggunakan trakea kelinci dilakukan untuk mengetahui apakah magnesium sulfat memiliki efek menghambat kontraksi otot polos trakea dan meneliti mekanisme kerjanya. Magnesium menyebabkan relaksasi penuh saat bahan penyebab kontraksi adalah KCl, namun tampak sisa kontraksi saat KCl diganti dengan asetilkolin. Mengingat asetilkolin dan KCl menyebabkan influx kalsium ke dalam sel pada kanal kalsium yang berbeda, magnesium diduga menghambat influks kalsium dengan cara menduduki *voltage-dependent calcium channels*.<sup>9</sup>

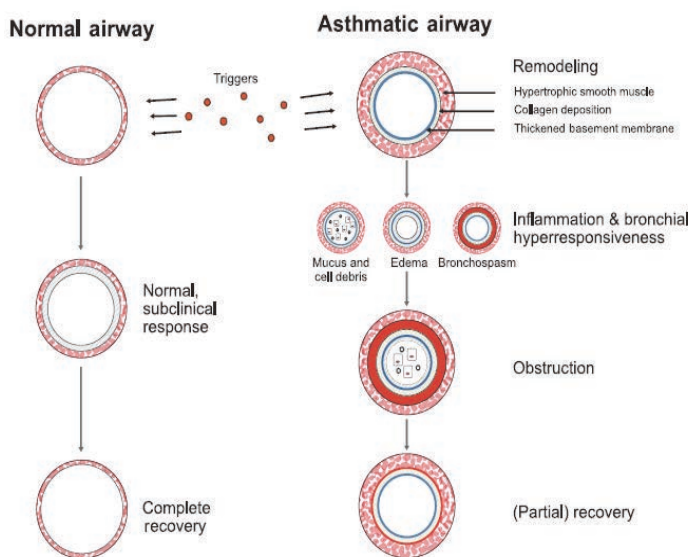
Sebanyak 9 penelitian, 8 acak tersamar ganda dan 1 *retrospective chart review* dipublikasikan.<sup>7</sup> *Retrospective chart review* mencatat pada 40 pasien asma antara usia 2 bulan dan 5 tahun

yang dirawat di ruang rawat intensif anak di Florida, magnesium dapat mencegah kebutuhan bantuan ventilasi tambahan. Tidak dilaporkan adanya kejadian kardiovaskular yang tidak diinginkan. Lima uji acak menggunakan magnesium sulfat intravena dengan dosis 25-75 mg/kgBB dengan total 182 pasien asma usia 1 sampai 18 tahun.<sup>10-14</sup> Beberapa anak mendapat pengobatan tambahan seperti steroid, aminofilin, dan albuterol. Empat dari lima studi menunjukkan pemberian magnesium IV efektif.<sup>11-14</sup> Studi terbaru menunjukkan magnesium sulfat dosis lebih tinggi menyebabkan perbaikan fungsi paru lebih cepat dan lebih lama, serta tingkat perbaikan pada pasien anak yang tidak merespons terhadap  $\beta$ 2-agonis menjadi lebih tinggi.<sup>14</sup> Satu studi tidak menemukan perbedaan perbaikan klinis antara kelompok magnesium dan plasebo pada penggunaan magnesium IV sebagai terapi tambahan asma serangan sedang dan berat.<sup>10</sup>

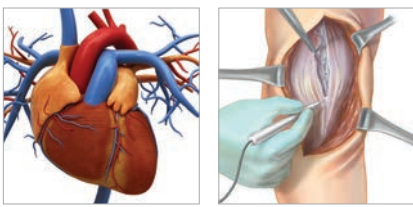
Magnesium sulfat inhalasi juga diteliti pada 2 uji acak tersamar ganda terhadap total 102 anak. Pada satu studi subjek penelitian adalah anak berusia 5 sampai 17 tahun,<sup>15</sup> dan pada studi lainnya usia rata-rata anak 10,8 tahun.<sup>16</sup> Nebulasi dengan magnesium sulfat menunjukkan efek bronkodilatasi jangka pendek.<sup>15,16</sup>

Eksaserbasi asma berhubungan dengan defisiensi magnesium. Pada salah satu studi,<sup>17</sup> 300 mg magnesium oral diberikan setiap hari untuk pencegahan asma selama 2 bulan kepada 37 pasien usia 7 hingga 19 tahun. Kedua kelompok perlakuan dan plasebo mendapat inhalasi flutikason dan salbutamol sesuai kebutuhan. Anak pada kelompok magnesium lebih jarang mengalami eksaserbasi asma dan menggunakan salbutamol lebih sedikit dibandingkan kelompok plasebo. Reaktivitas bronkus terhadap metakolin dan respons alergi kulit yang diinduksi alergi juga menurun.

Sebuah uji meta-analisis<sup>18</sup> menguji 5 percobaan efektivitas magnesium sulfat IV pada anak dengan total 182 pasien.<sup>10-14</sup> Hasil menunjukkan magnesium sulfat IV efektif mengurangi angka rawat (*hospitalization rate*) dengan reduksi risiko absolut sebesar 0,26 (95% interval kepercayaan 0,12 s/d 0,39). Jika digunakan sebagai terapi tambahan, ditemukan pengurangan gejala asma dan penurunan risiko sebesar 85% atas konstiksi



**Gambar.** Seperti pada dewasa, terjadi *remodelling* pada saluran napas anak penderita asma. Inflamasi dan hipereaktivitas menyebabkan sumbatan saluran napas. Patofisiologi perubahan ini reversibel, dapat sembuh parsial.<sup>5</sup>



bronkus persisten dengan PEFR kurang dari 60%. Beberapa uji klinis pada dewasa dan anak terangkum dalam 2 ulasan *Cochrane Database*.<sup>19,20</sup> Rowe, *et al*,<sup>19</sup> mengamati efek magnesium sulfat IV pada 665 pasien dari tujuh uji acak terkontrol berasal dari populasi pediatrik, menyimpulkan magnesium sulfat aman dan bermanfaat untuk pasien asma eksaserbasi berat. Blitz, *et al*,<sup>20</sup> meneliti total 296 pasien dari enam uji acak terkontrol tatalaksana eksaserbasi asma dengan MgSO<sub>4</sub> inhalasi saja atau dengan kombinasi beta agonis, dua uji berasal dari populasi pediatrik; disimpulkan nebulisasi magnesium sulfat sebagai tambahan pada inhalasi  $\beta$ 2-agonis untuk tatalaksana eksaserbasi asma akut bermanfaat memperbaiki fungsi paru dan cenderung menurunkan angka rawat di rumah sakit, terutama pada asma eksaserbasi berat.

*MAGNESium Trial in Children (MAGNETIC)* meneliti penggunaan magnesium sulfat inhalasi untuk tatalaksana asma akut pada anak. Hasil studi ini mendukung penggunaan nebulasi MgSO<sub>4</sub> isotonik diberikan tiga kali dalam satu jam pertama sebagai tambahan pada terapi standar serangan asma akut eksaserbasi berat. Tidak ditemukan efek merugikan dari penambahan magnesium sulfat pada salbutamol dan *ipratropium bromide*. Respons ini terutama pada anak dengan serangan yang lebih berat dan kekerapan eksaserbasi yang lebih sering.<sup>21</sup>

Uji *Cochrane* menguji 5 studi melibatkan 182 anak mengenai penggunaan magnesium sulfat intravena untuk tatalaksana serangan asma akut pada anak di ruang gawat darurat. Anak yang mendapat MgSO<sub>4</sub> lebih sedikit menjalani rawat inap dibandingkan dengan yang mendapat plasebo. MgSO<sub>4</sub> intravena dapat menurunkan angka rawat inap pasien

anak yang datang ke unit gawat darurat dengan serangan asma eksaserbasi sedang dan kuat. Kelemahan studi ini adalah jumlah studi terbatas dan subjek yang terlibat sedikit.<sup>22</sup>

#### Magnesium pada Tatalaksana Asma

*Victorian Pediatric Clinical Network* mengeluarkan *guideline* magnesium sulfat diberikan secara intravena dengan dosis 50 mg/kg dalam 20 menit, dan jika anak harus dirawat di ICU magnesium diteruskan dengan dosis 30 mg/kg/jam dengan infus kontinu.<sup>23</sup>

Panduan *the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)* menyarankan penggunaan magnesium sulfat intravena dibandingkan inhalasi pada pasien asma anak eksaserbasi akut. Magnesium sulfat IV sebagai terapi tambahan dengan dosis 25–75 mg/kg diberikan dalam 20 menit; dosis ini aman dan ditoleransi baik. Jarang ditemukan hipotensi karena relaksasi otot polos pembuluh darah yang reversibel.<sup>24</sup>

*British Thoracic Society (BTS)* mencantumkan penggunaan magnesium sulfat pada *British Guideline on the Management of Asthma*. BTS menyarankan penambahan 150 mg magnesium sulfat inhalasi pada setiap nebulasi dengan salbutamol dan *ipratropium bromide* dalam satu jam pertama pada serangan asma eksaserbasi berat anak di atas usia 2 tahun dengan saturasi oksigen kurang dari 92%. Magnesium sulfat IV adalah pilihan yang aman untuk serangan asma akut, tetapi belum digunakan secara rutin.<sup>25</sup>

*Global Initiative for Asthma (GINA)* 2016 membagi tatalaksana asma mejadi 2 kelompok, yaitu kelompok anak usia 5 tahun ke bawah dan kelompok anak usia 6 tahun ke atas, remaja, dewasa. Untuk kelompok 6

tahun ke atas GINA tidak merekomendasikan pemberian magnesium rutin pada eksaserbasi asma; jika diberikan sekali dengan dosis 2 gram dalam 20 menit di ruang gawat darurat, dapat menurunkan angka rawat inap pada beberapa kelompok pasien yaitu dewasa dengan prediksi FEV<sub>1</sub> <25–30% saat datang, dewasa dan anak yang gagal merespons terapi awal dan ditemukan hipoksemia persisten, serta anak-anak dengan FEV<sub>1</sub> (*first expiratory volume 1*) gagal mencapai 60% setelah penanganan selama 1 jam.<sup>4</sup>

Nebulasi salbutamol biasa diberikan bersamaan dengan garam fisiologis, namun dapat juga diberikan dengan magnesium sulfat isotonis; efikasinya belum jelas, namun menunjukkan perbaikan fungsi paru pasien eksaserbasi asma berat (FEV<sub>1</sub> <50%).<sup>4</sup>

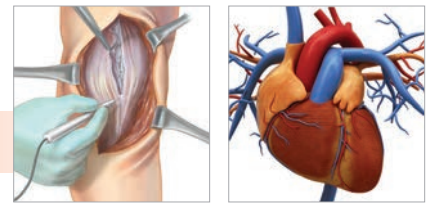
Magnesium sulfat isotonis dapat diberikan bersamaan dengan salbutamol dan *ipratropium bromide* pada satu jam pertama secara nebulasi untuk anak usia  $\geq$  2 tahun sampai 5 tahun dengan asma eksaserbasi berat (saturasi oksigen <92%), terutama jika gejalanya kurang dari 6 jam.<sup>4</sup> Magnesium sulfat intravena dosis tunggal 40-50 mg/kg (maksimum 2 g) dengan infus lambat (20–60 menit) juga dapat digunakan.<sup>4</sup>

#### SIMPULAN

Asma masih menjadi masalah kesehatan serius karena merupakan penyebab utama disabilitas pada anak-anak dan penderitanya cenderung terus meningkat di negara berkembang. Magnesium sulfat intravena dan inhalasi dapat menjadi pilihan yang aman dan terjangkau untuk tatalaksana tambahan pasien anak dengan serangan asma akut eksaserbasi berat di unit gawat darurat.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Marks G, Pearce N, Strachan D, Asher I. Global burden of disease due to asthma. In: *The Global Asthma Report 2014*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2014. p 14-39.
2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
3. Bissell K, Perrin C. Access to quality-assured, affordable asthma medicines. In: *The Global Asthma Report 2014*. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2014. p 53-7.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016 update* [Internet]. 2016. Available from: <http://ginasthma.org>
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (icon) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67:976–97.
6. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999;83(2):302-20.
7. Bichara MD, Goldman RD. Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician* 2009;55(9):887–9.
8. Kelly WH. Magnesium sulfate for severe acute asthma in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2003;8:40-5.



9. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med.* 2001;14(3):301-7.
10. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med.* 2000;36(6):572-8.
11. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 1996;129(6):809-14.
12. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr.* 1997;34(5):389-97.
13. Gürkan F, Haspolat K, Bosnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med.* 1999;6(3):201-5.
14. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(10):979-83.
15. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, Thomas R. Comparison of nebulized magnesium sulfate plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. *J Emerg Med.* 2004;27(1):21-5.
16. Meral A, Coker M, Tanac R. Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol sulfate in bronchial asthma. *Turk J Pediatr.* 1996;38(2):169-75.
17. Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, Condino-Neto A, Ribeiro JD. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):54-60.
18. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):74-7.
19. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001490.
20. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003898.
21. Powell CV, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al. MAGNEsium Trial In Children (MAGNETIC): A randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess.* 2013;17(45):1-216.
22. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(4):CD011050.
23. The Royal Children's Hospital Melbourne. Asthma acute clinical practice guidelines [Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 13]. Available from: [http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/asthma\\_acute/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/asthma_acute/)
24. Jones BP, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma.* 2016;53(6):607-17.
25. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma [Internet]. 2014. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>