

KAJIAN PUSTAKA MONTELUKAS: PENGOBATAN ASMA PADA ANAK

Selinda Anggia Devi^{1*}, Fauna Herawati²¹⁻²Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

Email Koresponden: selindaanggiadevi@gmail.com

Disubmit: 11 Februari 2023

Diterima: 23 Februari 2023

Diterbitkan: 01 Agustus 2023

Doi: <https://doi.org/10.33024/mnj.v5i8.9286>**ABSTRACT**

Chronic airway inflammation is a major characteristic of asthma. Montelukast is a class of leukotriene receptor antagonists (LTRA) which has the most widely used anti-inflammatory properties because it shows the best effectiveness and safety. Many in vitro and in vivo experimental clinical studies have been published in the last 10 years covering the effectiveness and safety of montelukast in childhood asthma of varying degrees of severity. Montelukast is used as an alternative monotherapy for the ICS class or as an adjunct to enhance the anti-inflammatory and sparing effects of corticosteroids. Montelukast as a treatment for asthma in children can be given in cases of mild to moderate persistent asthma, wheezing due to viruses, asthma due to exercise, and intolerance of steroid use in children. The advantages of montelukast as monotherapy are fast onset in controlling asthma, low side effects, given once daily oral administration without the need for an inhaler thereby increasing pediatric patient compliance.

Keyword: *Asthma, Children, Montelukast, Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist.*

ABSTRAK

Inflamasi saluran napas kronis merupakan karakteristik utama asma. Montelukas merupakan golongan antagonis reseptor leukotrien (LTRA) memiliki sifat antiinflamasi yang paling banyak digunakan karena menunjukkan efektivitas dan keamanan terbaik. Penelitian klinis eksperimental baik in vitro maupun in vivo sudah banyak diterbitkan dalam 10 tahun terakhir mencakup efektivitas dan keamanan montelukas pada asma anak dengan derajat keparahan berbeda-beda. Montelukas digunakan sebagai monoterapi alternatif untuk golongan ICS atau sebagai tambahan untuk meningkatkan efek antiinflamasi dan meminimalisir penggunaan kortikosteroid. Montelukas sebagai pengobatan asma pada anak dapat diberikan pada kasus asma ringan sampai dengan persisten sedang, sesak oleh karena virus, dan asma akibat aktivitas berat, serta kondisi intoleransi steroid. Keuntungan montelukas sebagai monoterapi antara lain memiliki waktu onset cepat dalam mengendalikan asma dengan efek samping rendah pada pemberian oral sehari sekali tanpa penggunaan inhaler sehingga meningkatkan kepatuhan pasien anak.

Kata Kunci: *Asma, Anak, Montelukas, Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist.*

PENDAHULUAN

Asma merupakan suatu kondisi yang kronis dan kompleks berhubungan dengan mediator sistem imun ditandai dengan terjadinya ketidakseimbangan mekanisme jalan napas secara normal sehingga menyebabkan inflamasi, obstruksi, edema, remodeling dan hipersensitivitas pada saluran napas. Munculnya gejala sesak napas yang semakin memburuk, dada sesak, batuk, disertai dengan atau tanpa mengi disebut eksaserbasi asma akut (Maslan & Mims, 2014).

Global initiative for asthma (GINA) tahun 2016 memperkirakan bahwa 300 juta penduduk di seluruh dunia menderita asma dan diprediksi mencapai 400 juta pada tahun 2025 dengan prevalensi 6% pada dewasa dan 10% pada anak. Kejadian dan prevalensi asma lebih tinggi ditemukan pada anak dengan angka morbiditas dan mortalitas lebih besar terjadi pada kasus dewasa. (Dharmage *et al.*, 2019; GINA, 2021)

Inflamasi saluran napas kronis merupakan ciri khas dari asma (Liu *et al.*, 2007). Antagonis reseptor leukotrien (LTRA) memiliki sifat antiinflamasi, namun golongan kortikosteroid inhalasi (ICS) tetap menjadi pilihan sebagai pedoman pengobatan jangka panjang asma (GINA, 2021). Mekanisme kerja ICS adalah mengurangi inflamasi dan hiperresponsif pada bronkiolus (Wolthers, 2009). Sedangkan golongan LTRA yang paling banyak digunakan adalah montelukas karena menunjukkan efektivitas dan keamanan paling baik jika dibandingkan dengan zafirlukas atau pranlukas. Montelukas bekerja dengan menghambat mediator proinflamasi *cysteinyl leukotrienes* (Cys-LT) sehingga dapat menurunkan migrasi eosinofil, bronkokonstriksi, dan hipersekresi

mukosa. Penggunaan montelukas biasanya sebagai monoterapi lini kedua atau kombinasi dengan ICS, tetapi kemungkinan dapat digunakan sebagai pilihan pengobatan monoterapi lini pertama (Dahl *et al.*, 2011). Salah satu keuntungan montelukas adalah administrasi mudah yaitu obat oral sekali sehari jika dibandingkan dengan agen ICS yang merupakan obat hirup dua kali sehari sehingga membutuhkan kepatuhan pasien lebih besar (Myers & Tomasio, 2011).

Meskipun manajemen asma sudah mengalami kemajuan, namun strategi pengobatan optimal pada anak masih belum pasti. Belum diketahui dengan jelas penggunaan montelukas untuk berbagai tingkat keparahan eksaserbasi asma pada anak. Melalui kajian pustaka ini akan didiskusikan penggunaan montelukas dalam pengobatan asma pada anak.

KAJIAN PUSTAKA

1. Modifikasi Leukotrien : LTRA

Patogenesis asma melibatkan berbagai faktor, salah satunya adalah jalur *cysteinyl leukotriene* (Cys-LT) yang menjadi regulator terjadinya proses inflamasi sampai dengan proses remodeling saluran napas. Leukotriene merupakan suatu hasil metabolit lipid asam arakidonat pada membran seluler (Kanaoka & Boyce., 2014). Adanya eosinophil, sel mast, neutrophil, limfosit, makrofag, dan basofil merangsang aktivitas 5-lipoksigenase (5-LO) dan 15-LO memetabolisme AA membentuk LTA₄. Selanjutnya, LTA₄ hidrolase merubah LTA₄ menjadi LTB₄ atau LTC₄ yang kemudian akan dikirim keluar ekstraseluler dan melalui proses katalisasi membentuk LTD₄ (hilangnya glutamin) dan E₄

(hilangnya glisin) (Yokomizo *et al.*, 2018).

Modifikasi leukotrien telah banyak dikembangkan dan masuk tahap uji klinis antara lain memberikan efek penetralan Cys-LT (antagonis reseptor leukotriene) atau dengan menghambat aktivitas enzim sintetik leukotrien (Morina *et al.*, 2016). Tiga agen LTRA (montelukas, zafirlukas, dan pranlukas) merupakan obat poten, selektif dan kompetitif antagonis terhadap Cys-LT dimana montelukas menunjukkan afinitas ikatan paling tinggi diantara ketiganya. Mekanisme kerja LTRA dapat memodulasi berbagai jalur antara lain antagonis Cys-LT, siklus nukleotida fosfodiesterase, 5-LO, faktor inti k β dan prostaglandin (PG) mikro E2 sintase-1 (Kahnt *et al.*, 2013; Theron *et al.*, 2014).

LTRA digunakan sebagai alternatif pengontrol ICS dosis rendah tahap dua yaitu pada pasien yang tidak berkenan atau tidak mampu untuk menggunakan ICS, serta pada pasien yang mengalami efek samping ICS yang tidak dapat ditoleransi. Kombinasi ICS dosis rendah dan LTRA direkomendasikan sebagai terapi alternatif untuk kombinasi ICS dosis rendah dan LABA pada tahap tiga. Kombinasi ICS dosis tinggi dan LTRA direkomendasikan sebagai alternatif untuk kombinasi ICS dosis menengah dan LABA pada tahap empat. Penggunaan LTRA bertujuan untuk meningkatkan respon klinis akibat adanya efek anti-inflamasi tambahan dan mengurangi kebutuhan kortikosteroid sistemik (sudah terbukti dalam uji klinis pragmatis) (GINA, 2021).

2. Montelukas

Montelukas merupakan obat oral golongan Cys-LTRA yang diberikan untuk pengobatan asma pada anak berusia 6 bulan ke atas dengan pemberian sekali sehari

(BNF, 2017). Pemberian dosis dua kali sehari tidak menunjukkan adanya manfaat tambahan dibandingkan dengan sekali sehari (Arnold *et al.*, 2018).

Efek montelukas sudah banyak diteliti dalam memperbaiki jalan napas pada penderita asma. Sebuah studi *in vitro* menyatakan bahwa montelukast menekan aktivasi dan pemulihan sel epitel yang rusak oleh LTE4 dan eosinofil (Trinth *et al.*, 2018), serta dapat menurunkan massa otot polos saluran napas dan sel bronko-alveolar pada hewan coba tikus (Debelleix & Siao-Him, 2018). Administrasi montelukast pada pasien anak yang mengidap asma ringan menunjukkan dapat menekan prokolagen C-peptida terminal yang merupakan mediator untuk menginduksi sputum, sehingga terjadi perbaikan jalan napas (Tenero *et al.*, 2016).

Montelukas diberikan berdasarkan usia dengan maksimum dosis harian adalah 10 mg. Dosis tersebut merupakan penyesuaian dosis berdasarkan perbandingan profil farmakokinetik dosis dewasa (>17 tahun) (Arnold *et al.*, 2018). Tidak ditemukan perbedaan bioavailabilitas antara perbedaan usia muda atau tua, dan tidak berpengaruh secara signifikan dengan adanya makanan secara klinis pada pemberian jangka panjang. Montelukas dalam tubuh tidak menghambat kinerja isoenzim sitokrom P450 (Sweetman, 2014).

Studi pemberian montelukast pada anak menunjukkan bahwa efek samping yang terjadi dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah ringan, antara lain nyeri abdominal, nyeri kepala, hiperkinesia, dan nyeri tenggorokan. Pemberian dosis tunggal montelukas hingga 445 mg pada anak usia 5-17 tahun jarang ditemukan efek samping yang tidak

diinginkan dan belum pernah ditemui efek samping serius atau yang dapat mengancam jiwa (Arnold *et al.*, 2018; BNF, 2017).

3. Montelukas Vs Plasebo Sebagai Pengobatan Asma Pada Anak

Beberapa studi membandingkan efektivitas terapeutik obat montelukast terhadap plasebo pada anak penderita asma dengan tingkat keparahan ringan sampai dengan persisten sedang (Nagao *et al.*, 2017; Qu *et al.*, 2018) disajikan pada Tabel 1. Beberapa penelitian tersebut menunjukkan kejadian frekuensi eksaserbasi lebih rendah dengan durasi sampai waktu kambuhan berikutnya lebih lama secara signifikan pada penggunaan montelukas dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, parameter fungsi paru (FEV1/FVC, PEF, PEF25) dan sistem imun (sel T CD4⁺CD25⁺) menjadi lebih baik dengan faktor inflamasi (IL-4, IL-5, IL-6) yang lebih rendah secara signifikan sehingga pemberian montelukas dapat meningkatkan kualitas hidup pasien

asma dibandingkan tanpa diberi terapi. Montelukas dapat memulihkan obstruksi saluran napas dengan mengurangi konsentrasi Cys-LT pada pasien asma sehingga pemberian obat tersebut efektif untuk asma bronkial akut. Alasan lainnya adalah dapat menghambat akumulasi dan proliferasi sel inflamasi, mengurangi sekresi lendir, dan mempengaruhi aktivasi diferensiasi sel limfosit, menyebabkan penurunan permeabilitas pembuluh darah pada saluran napas, serta memulihkan fibrosis yang terjadi di paru dan remodeling trakea (Qu *et al.*, 2018). Montelukas memiliki potensi langsung pada perbaikan saluran napas pasien asma. Hasil penelitian Tenero *et al.*, menunjukkan bahwa konsentrasi PICP menurun setelah pemberian montelukas secara signifikan karena mekanisme penghambatan deposisi kolagen di saluran udara serta terjadi penurunan konsentrasi eosinofil pada dahak (mengurangi inflamasi saluran napas) (Soh *et al.*, 2014).

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 Studi Montelukas Versus Plasebo Sebagai Pengobatan Asma Pada Anak

Studi	Design	Populasi studi	Intervensi	Ukuran outcome	Kesimpulan
Nagao <i>et al.</i> , 2017	RCT, OL	1 - 5 tahun (n = 93) Asma persisten ringan	MT (4mg) vs placebo, 48 minggu	Frekuensi eksaserbasi	Frekuensi eksaserbasi lebih rendah 0,9 vs 1,9 kali/tahun secara signifikan (p=0,027). Durasi eksaserbasi pertama lebih lama secara signifikan (HR 0,45; 95% CI 0,21 - 0.92; p=0,033).
Qu <i>et al.</i> ,	RCT	7 - 13 tahun (n	MT (5mg) vs	Gejala klinis, fungsi paru	Parameter fungsi paru signifikan

2018	= 56) Asma akut.	placebo, 7 hari	(FEV1/FVC, PEF, PEF25), sel T (CD4 ⁺ CD25 ⁺), faktor inflamasi (IL- 4, IL-5, IL-6, TFN- γ , IL-10, IgE)	lebih tinggi (p<0,05). Sel imun T (CD4 ⁺ CD25 ⁺) meningkat secara signifikan (p<0,01). Faktor inflamasi (IL-4, IL-5, IL-6) lebih rendah dengan TFN- γ , IL- 10, IgE lebih tinggi secara signifikan (p<0,01).
Tenero <i>et al.</i> , 2016	RCT, DB-CT (n = 27)	6 - 14 tahun (n = 27)	MT (5mg) vs placebo, 8 minggu dengan waktu <i>washout</i> 2 minggu.	PICP dan total eosinofil. Penurunan kadar PICP dan total konsentrasi eosinofil pre- dan post pemberian montelukas berbeda signifikan (p<0,011 dan p<0,004).

Keterangan: RCT, Randomized Control Trial; OL, Open Label; DB, Double Blind; CT, Crossover Trial; MT, Montelukas. PICP, *C-peptide terminal procollagen type*; PEF, *Peak Expiratory Flow*

Montelukas Vs Kortikosteroid Inhaler Sebagai Pengobatan Asma Pada Anak

Montelukas efektif dalam mengobati asma bronkial dan menurunkan frekuensi kekambuhan pasien berkaitan dengan karakteristik montelukas yang memiliki lipofilisitas dan absorpsi di tubuh yang baik. Montelukas dapat menghambat reseptor *cysteinyl leukotriene*, produksi histamin dan oksida secara spesifik sehingga menyebabkan infiltrasi eosinofil dan permeabilitas vaskular berkurang, serta terjadi peningkatan pembersihan silia saluran napas dan mengurangi ketahanan saluran napas sehingga mempermudah

pengeluaran dahak. Selain itu, montelukas memiliki efek stimulasi proliferasi limfosit T sehingga meningkatkan sekresi limfosit T yang berkaitan dengan sistem imun pasien.

Onset kerja montelukas cepat dengan efek yang poten pada pengendalian gejala asma. Kualitas hidup pasien meningkat dengan gejala asma yang hilang dengan cepat, sistem imun tubuh menjadi lebih kuat, dan pada penggunaan jangka lama tidak mengalami resistensi obat serta memiliki efek samping relatif ringan jika dibandingkan dengan penggunaan golongan kortikosteroid (Jian & Zhefeng, 2019).

Tabel 2 Studi Efektivitas Montelukas versus Kortikosteroid Inhalasi Sebagai Pengobatan Asma Pada Anak

Studi	Design	Populasi studi	Intervensi	Outcome	Hasil
Jian & Zhefeng,	RCT	<6 tahun (n = 70)	MT vs BD dan IB, 4	Total laju efektif,	Efektif meredakan gejala

2019		Asma eksaserbasi akut ringan- sedang	minggu	waktu meredakan gejala, sitokin Th1/Th2, PEF%pred.	(dispnea, batuk, sesak), meningkatkan fungsi paru dan fungsi imun (IFN- γ dan IL-4) secara signifikan ($p < 0.001$) dalam jangka pendek dan jangka lama, serta menurunkan frekuensi kambuhan.
Kim et al., 2018	RCT, OL	1 - 6 tahun (n = 43)	MT vs BD, 12 minggu	Serum EDN	Mengurangi level serum EDN secara signifikan pada kelompok MT ($p < 0,000$). <i>Asthma control days</i> (ACD) meningkat secara signifikan pada kelompok BD dan MT ($p < 0,000$)

Keterangan: RCT, Randomized Control Trial; OL, Open Label; DB, Double Blind; CT, Crossover Trial; MT, Montelukas.

Serum EDN (*Eosinophil-derived neurotoxin*) merupakan biomarker relatif non invasif sebagai prediktor respon asma pada penelitian Kim et al. Hasil penelitian menunjukkan penurunan konsentrasi EDN yang tidak signifikan pada kelompok budesonide karena budesonide bekerja secara lokal, jika dibandingkan montelukas yang bekerja secara sistemik dimana keseluruhan siklus produksi, perekrutan dan aktivasi eosinofil merupakan proses sistemik (Kim et al., 2018).

KESIMPULAN

Montelukas merupakan obat golongan LTRA yang dapat diberikan monoterapi atau terapi tambahan golongan ICS. Montelukas menjadi pilihan alternatif yang efektif dalam pengobatan asma dan aman digunakan jangka pendek maupun jangka panjang pada anak.

Keuntungan montelukas sebagai monoterapi antara lain memiliki waktu onset cepat dalam mengendalikan asma dengan efek samping rendah pada pemberian oral sehari sekali tanpa perlu inhaler sehingga meningkatkan kepatuhan pasien anak. Montelukas sebagai pengobatan asma pada anak dapat diberikan pada kasus asma ringan sampai dengan persisten sedang, sesak oleh karena virus, asma akibat aktivitas, dan kondisi intoleransi penggunaan steroid pada anak. Penggunaan obat golongan LTRA khususnya montelukas yang bijaksana dapat mengakibatkan pengendalian asma lebih baik, penurunan kunjungan perawatan kesehatan, dan menghemat biaya perawatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arnold DH, Bowman N, Reiss TF, Hartert TV, Seger DL. (2018). Adverse events are rare after single-dose montelukast exposures in children. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 56(1): 25-29.
- Bernstein JM, Lehman H, Lis M, Sands A, Wilding GE, Shultz L, Bankert R and Bobek L. (2012). Humanized mouse model used to monitor MUC gene expression in nasal polyps and to preclinically evaluate the efficacy of montelukast in reducing mucus production. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 121:307-316.
- BNF. British National Formulary 73rd ed. *BMJ Publishing Group*. p155.
- Cui A-H, Zhao J, Liu S-X and Hao Y-S. (2017). Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine (Baltimore)*. 96 (6265).
- Dahl en SE, Dahl en B, Drazen JM., (2011). Asthma treatment guidelines meet the real world. *New England Journal of Medicine*, 364(18): 1769-1770.
- Debelleix S, Siao-Him Fa V., 2018. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. *Pediatr Pulmonol*. 53 (701-9).
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A., (2019). Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in Pediatrics*, 7(JUN): 1-15.
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2021). Global strategy for asthma management and prevention. [Diakses 2021 May 15]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Jian Lv, Zhefeng Z. (2019). Effect of leukotriene receptor antagonist on clinical symptoms, Th1/Th2 cytokines and pulmonary function in children with bronchial asthma. *Int J Clin Exp Med*. 12(12):13890-13895.
- Kahnt AS, Rorsch F, Diehl O. (2013). Cysteinyl leukotriene-receptor-1 antagonists interfere with PGE2 synthesis by inhibiting mPGES-1 activity. *Biochem Pharmacol*. 86 (286-96).
- Kanaoka Y, Boyce JA. (2014). Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol Res*. 6 (288-95).
- Kianmehr M, Haghmorad D, Nosratabadi R, Rezaei A, Alavinezhad A and Boskabady MH. (2017). The effect of *Zataria multiflora* on Th1/Th2 and Th17/T regulatory in a mouse model of allergic asthma. *Front Pharmacol*. 8(458).
- Kim Chang-Keun, Zak C, jin-Sung P., Hisashi N, Tikatoshi O, izuho N, Takao F. (2018). Montelukast reduces serum levels of eosinophil-derived neurotoxin in preschool asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 10(6):686-697.
- Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DY. (2007). Childhood asthma. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia (PA): Saunders. 953-70.
- Maslan J, Mims JW. (2014). What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am*. 47(1):13-22.

- Morina N, Boçari G, Iljazi A. (2016). Maximum time of the effect of antileukotriene - zileuton in treatment of patients with bronchial asthma. *Acta informatica medica*. 24 (16-9).
- Morina N, Haliti A, Iljazi A, Islami D, Bexheti S, Bozalija A and Islami H. (2018). Comparison of effect of leukotriene biosynthesis blockers and inhibitors of phosphodiesterase enzyme in patients with bronchial hyperreactivity. *Maced J Med Sci*. 6: 777-781.
- Myers TR, Tomasio L. (2011). Asthma: 2015 and beyond. *Respiratory Care*, 56(9):1389-1407.
- Nagao Mizuho, Masanori I, Norimasa F, Chizu H, Tetsuro K, Toshio K, Takao F. (2017). Early control treatment with montelukast in preschool children with asthma: A randomized controlled trial. *Allergy International*.
- Qu Xiaoting, Yuan C, Chaoyang Y., (2018). Effect of montelukast on the expression of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in children with acute bronchial asthma. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 16: 2381-2386.
- Rolfes MC, Juhn YJ, Wi C-I and Sheen YH. (2017). Asthma and the risk of rheumatoid arthritis: An insight into the heterogeneity and phenotypes of asthma. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 80: 113-135.
- Soh JY, Ng B, Tan Z. (2014). Ten-year prescription trends of asthma medications in the management of childhood wheeze. *Allergy Asthma Proc* 35: e1- e8.
- Sweetman S. (2009). Martindale The Complete Drug Reference 36th ed. *Pharmaceutical Press*. p1126.
- Sweetman S. (2014). Martindale The Complete Drug Reference 38th ed. *Pharmaceutical Press*. p1233.
- Tenero L, Michele P, Marco S, Annachiara A, Iolanda C, Diego P, Attilio B, Giorgio P. (2016). Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy Asthma Proc* 37: e77-e83.
- Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR., (2014). Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res*. 2014 (608930).
- Trinh HKT, Pham DL, Choi Y. (2018). Epithelial folliculin enhances airway inflammation in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 48 (1464-73).
- Wang S, Tu J and Song Y. (2018). Evaluation of pulmonary reexpansion in a porcine model of bronchial foreign body. *Pediatr Pulmonol*. 53: 278-283.
- Wolthers OD. (2009). Anti-inflammatory treatment of asthma: Differentiation and trial-and-error. *Acta Paediatrica*, 98: 1237-1241.
- Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T. (2018). Leukotriene receptors as potential therapeutic targets. *J Clin Invest*. 128 (2691-701).