



Curriculum vitae

Nama : DR. Dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, K-P, SpP(K)
Tempat/tgl lahir : Ujung Pandang, 12 April 1959
Agama : Islam
Email : nurahmad_59@yahoo.co.id
Jabatan : Ketua Divisi Pulmonologi Dept. Ilmu Penyakit
Dalam/ Ketua Departemen Pulmonologi &
Kedokteran Respirasi FK UNHAS

Riwayat pendidikan :Dokter Umum FK UNHAS 1985
Spesialis Penyakit Dalam FK UNHAS 2000
Spesialis Paru FKUI 2008
Konsultan Paru 2010
S3 Ilmu Kedokteran FK UNHAS 2015

AIR POLLUTION RELATED OXYDATIVE STRESS INDUCE ASTHMA ATTACK : THE ROLE OF MONTELUCAST

Nur Ahmad Tabri

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

- ▣ Asma adalah salah satu penyakit kronik yang paling umum dan memiliki beban sosial ekonomi yang cukup besar, termasuk biaya langsung yang berkaitan dengan penggunaan perawatan kesehatan dan biaya tidak langsung yang berkaitan dengan waktu yang hilang dari pekerjaan atau sekolah



Definisi asma

Asma merupakan penyakit heterogen, umumnya ditandai dengan **inflamasi** saluran napas kronik.

Asma diketahui berdasarkan riwayat gejala pernapasan seperti mengi, sesak napas, dada tertekan dan batuk yang bervariasi sepanjang waktu dan dalam intensitas, bersamaan dengan keterbatasan aliran udara ekspirasi.

Allergic

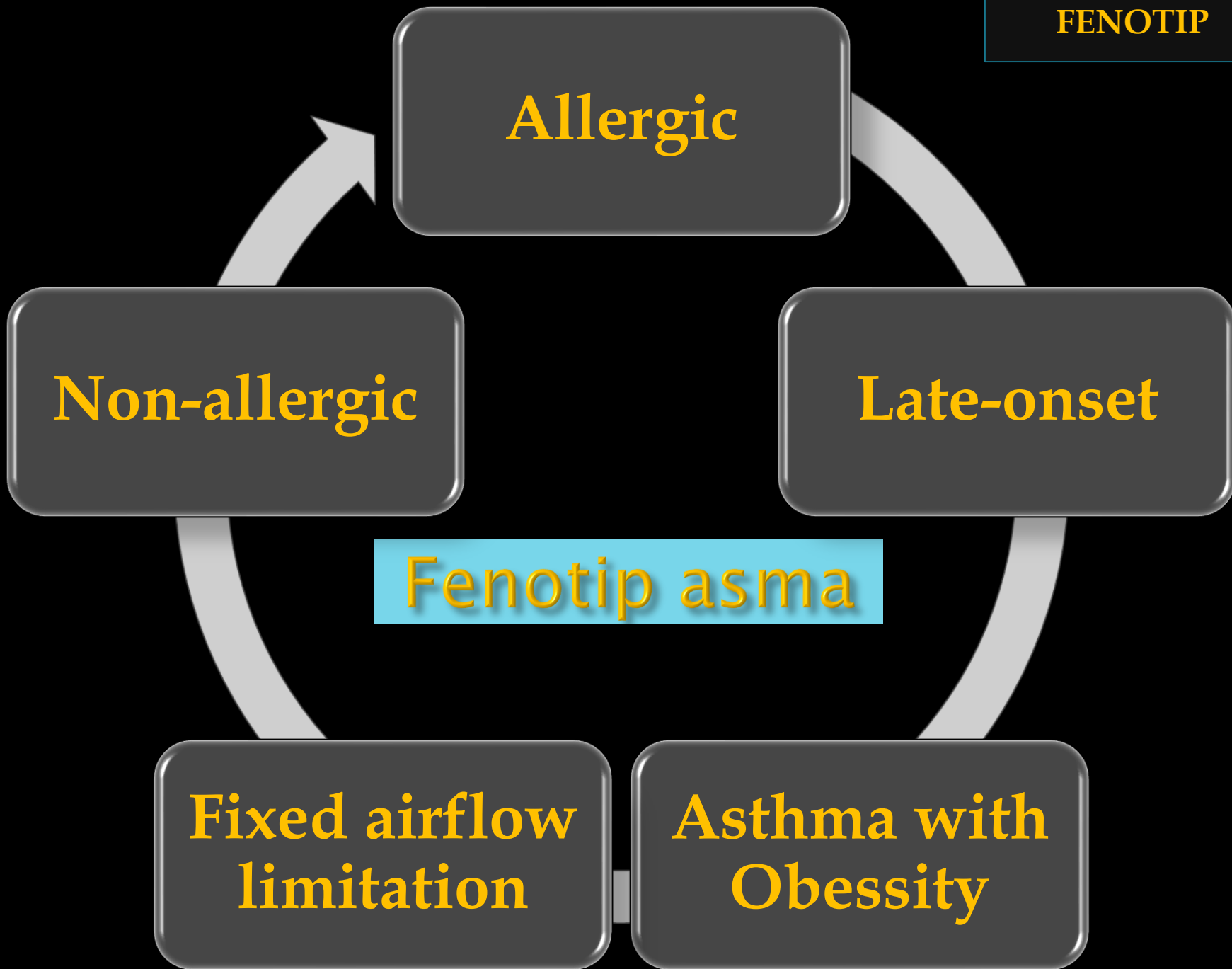
Non-allergic

Late-onset

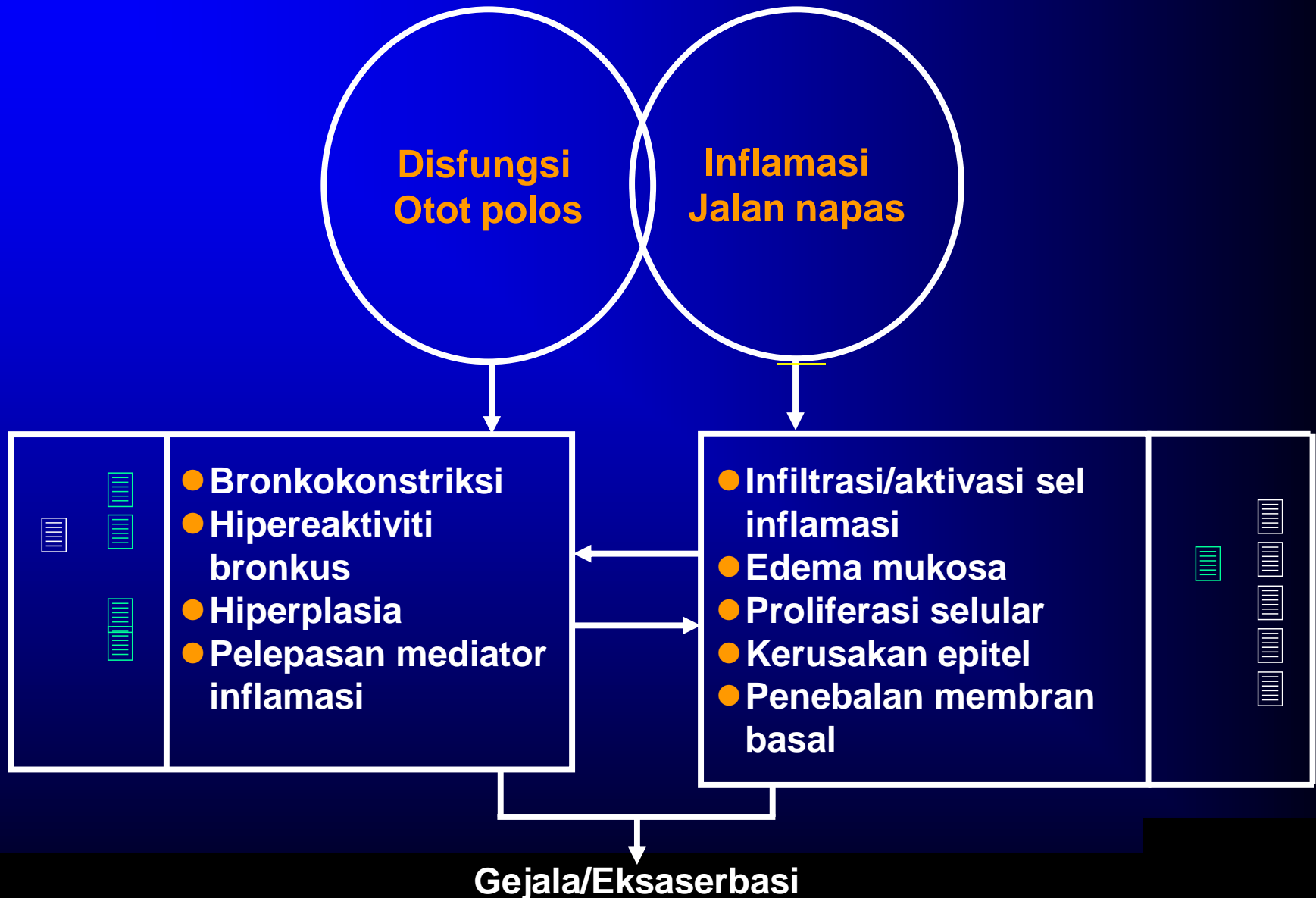
Fenotip asma

**Fixed airflow
limitation**

**Asthma with
Obesity**



PATOGENESIS & PATOFISIOLOGI ASMA

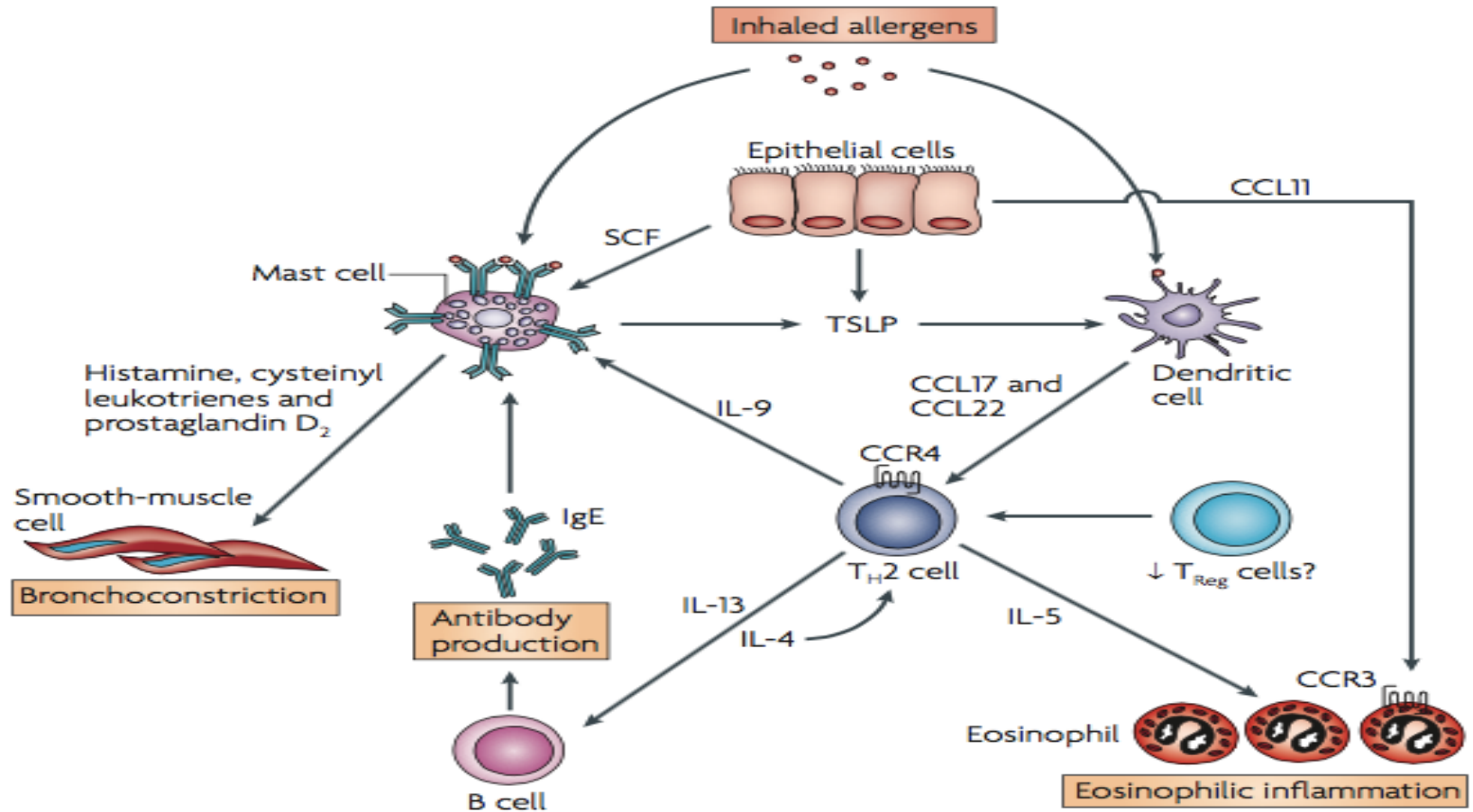


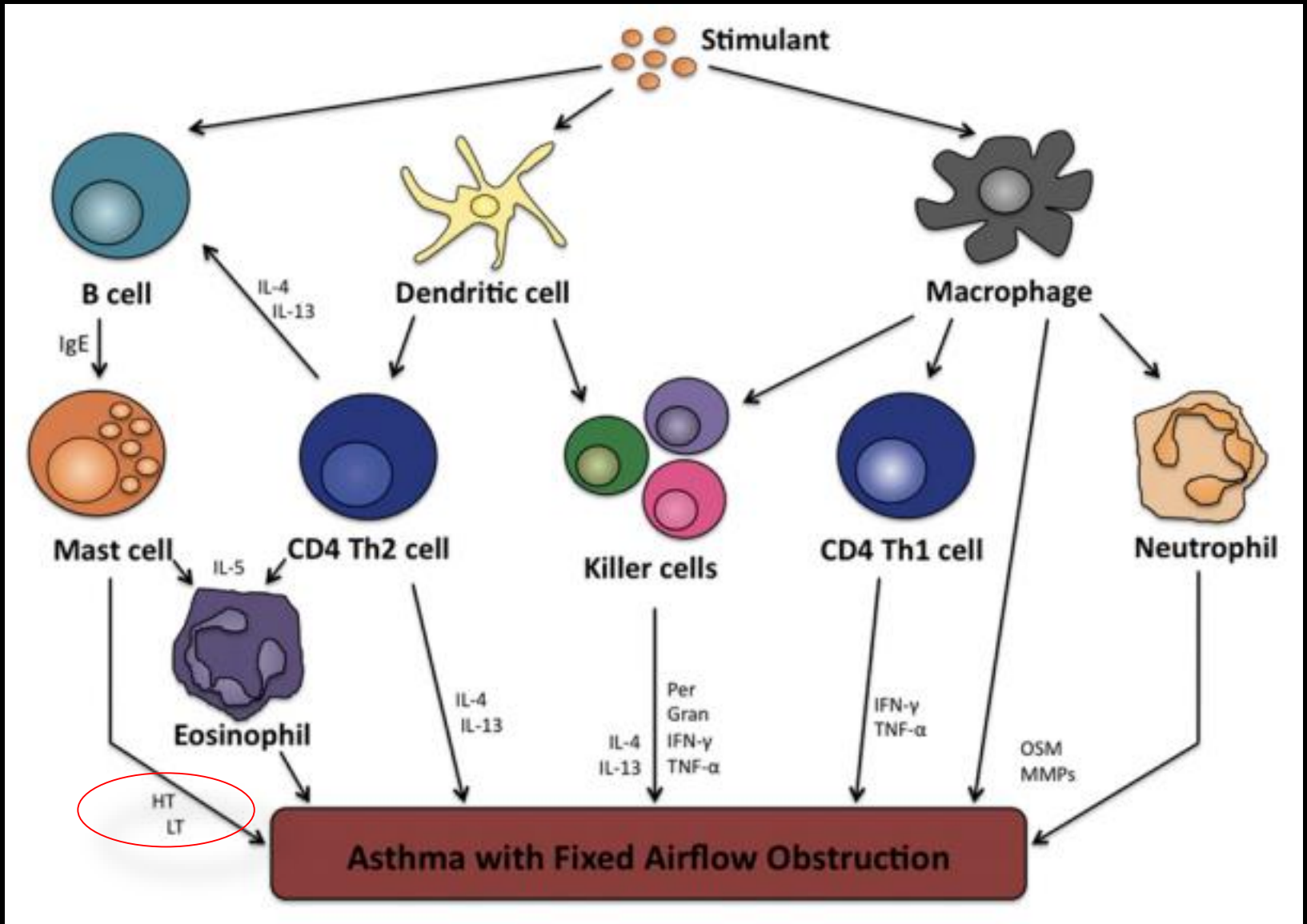
FAKTOR PENCETUS

- Alergen (debu rumah, bulu binatang)
- Makanan (bumbu, penyedap, pengawet)
- Infeksi saluran napas
- Perubahan cuaca
- Zat kimia dan obat-obatan
- Aktivitas berlebihan
- Bahan iritan
- Bau yang merangsang
- Emosi

- ▣ Manajemen asma jangka panjang meliputi penggunaan obat yang bertujuan menghambat proses inflamasi
- ▣ Asma ditandai dengan inflamasi kronik yang melibatkan peningkatan angka eosinofil aktif, sel mast, makrofag serta limfosit T pada mukosa dan lumen saluran napas

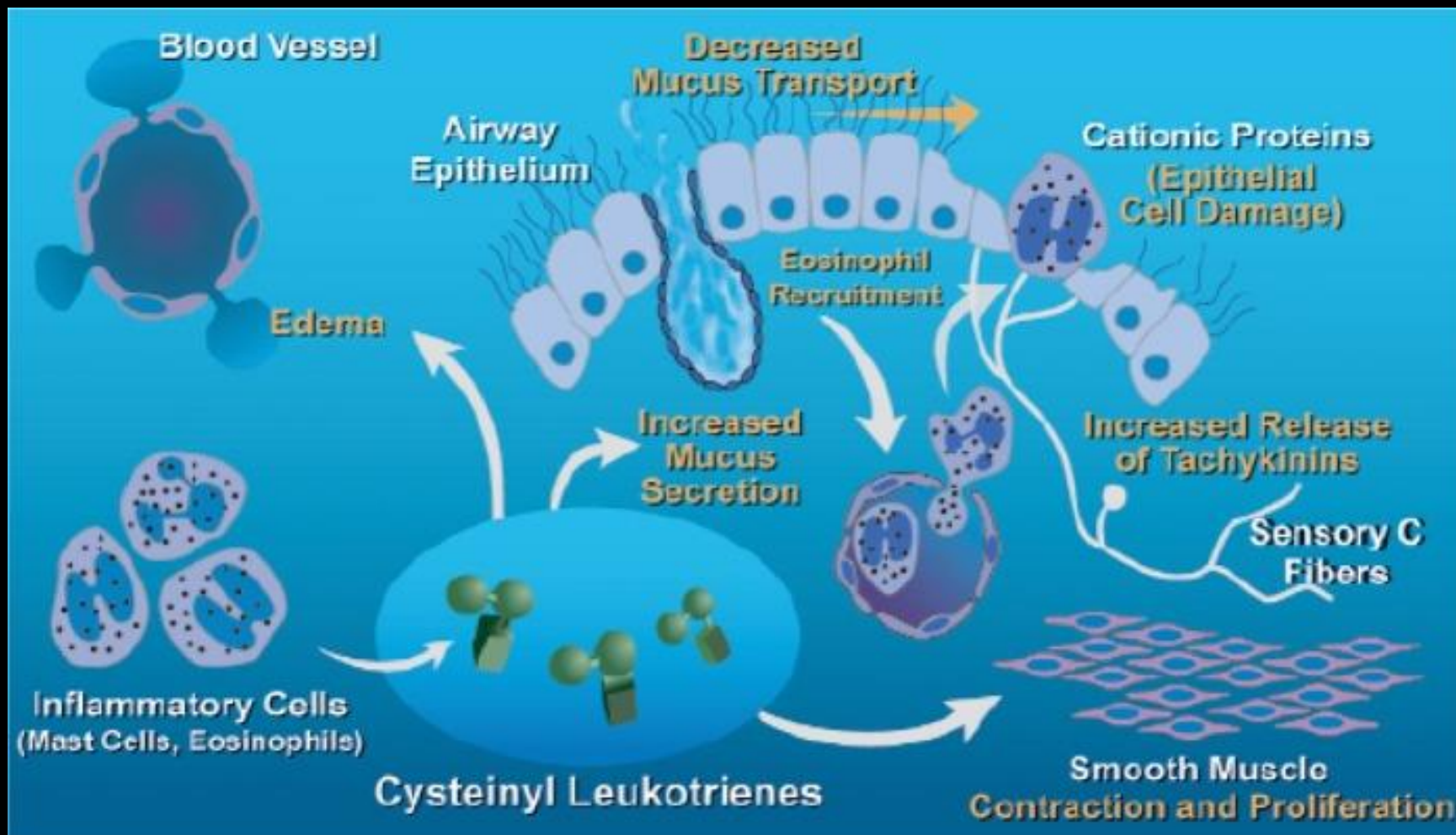
Pathophysiology of asthma





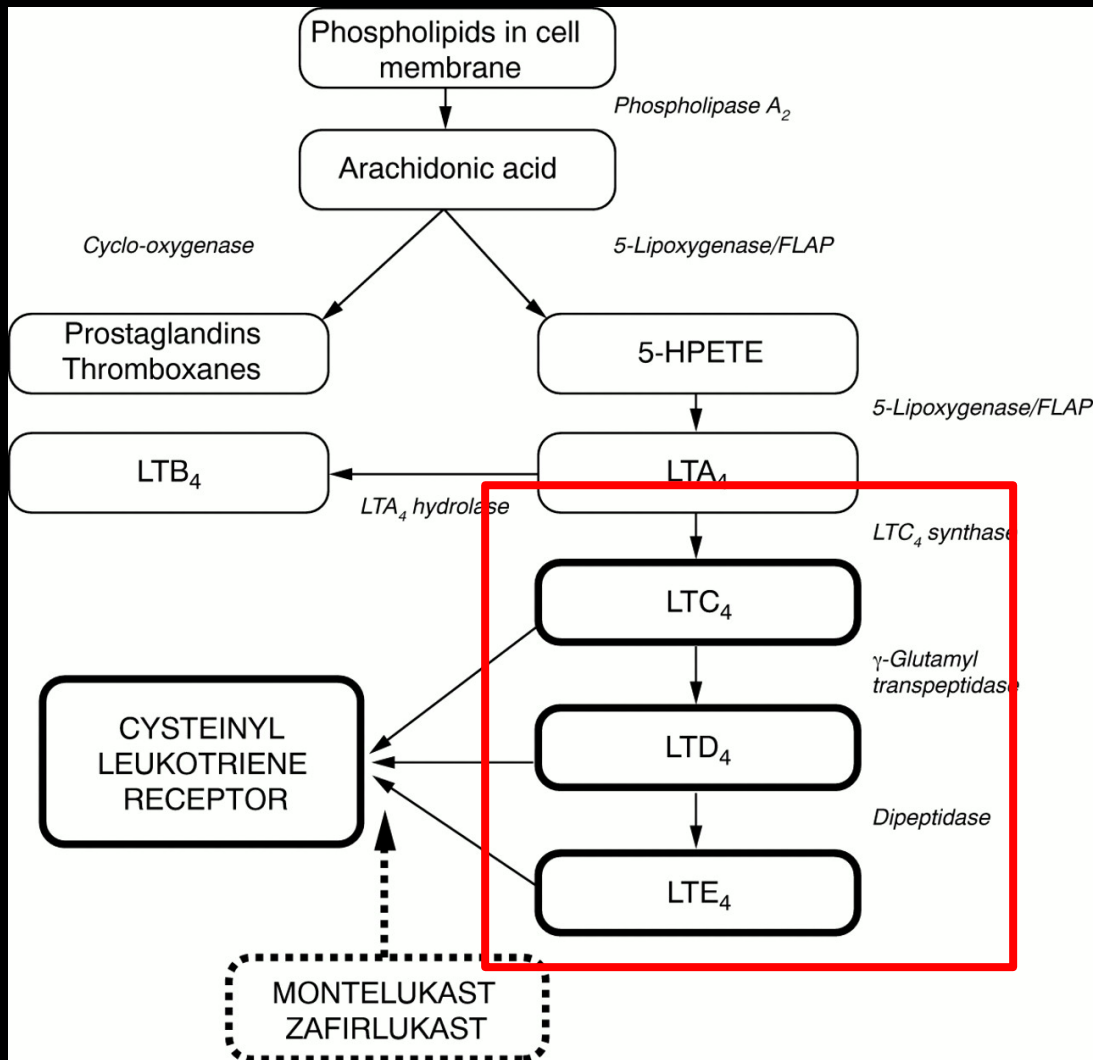
Tubby et al. Immunological basis of reversible and fixed airways disease. Clinical science. 2011

- ▣ Leukotrien memiliki peran pada patofisiologi asma yaitu memiliki efek bronkokonstriksi dan reaksi inflamasi
- ▣ Leukotrien dapat menyebabkan bronkokonstriksi otot polos, meningkatkan sekresi mukus dan memicu kebocoran plasma yang menyebabkan edema



- ▣ Pada fase akut inflamasi di saluran napas leukotrien sistein juga berperan dalam proses *remodelling* saluran napas dan menyebabkan progresivitas penurunan fungsi paru

Leukotriene receptor antagonists (LTRA)



FLAP, 5-lipoxygenase activating protein;
HPETE, 5-hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid.

- ▣ Polusi udara → menurunkan kualitas udara
- ▣ Polusi → campuran toksik, seperti particulate matter (PM), gas iritan, dan benzene
- ▣ PM → PM 10 dan PM_{2,5}
- ▣ Ultrafine particles → berbahaya karena dapat terdeposisi di alveolar, mengandung bahan kimia, dapat masuk ke peredaran darah dan menimbulkan inflamasi

- ▣ Emisi kendaraan, mesin diesel merupakan sumber utama ultrafine particles.
- ▣ Sumber tambahan → asap rokok, asap pembakaran sampah, memasak, pembakaran lilin, dan reaksi kimia dari alat-alat rumah tangga.
- ▣ Paparan jangka panjang → meningkatkan risiko kanker, penyakit pernapasan, dan arteriosklerosis.

- ▣ Papanan jangkaka pendek → bronchitis, eksaserbasi dari asma dan PPOK dan perburukan papnyakit respirasi lainnya.
- ▣ Polusi udara dapat mencetuskan terbentuknya ROS
- ▣ ROS yang terbentuk mencetuskan reaksi inflamasi dan bersama dengan sel-sel inflamasi dapat mencetuskan kerusakan sel dan DNA

- ▣ Asma merupakan penyakit yang dapat mengalami kondisi akut terutama bila terdapat pajanan dari bahan iritan sehingga terjadi reaksi inflamasi di saluran napas.
- ▣ ROS yang terbentuk dapat mencetuskan pembentukan leukotrien LTC₄ yang berperan dalam mekanisme asma.

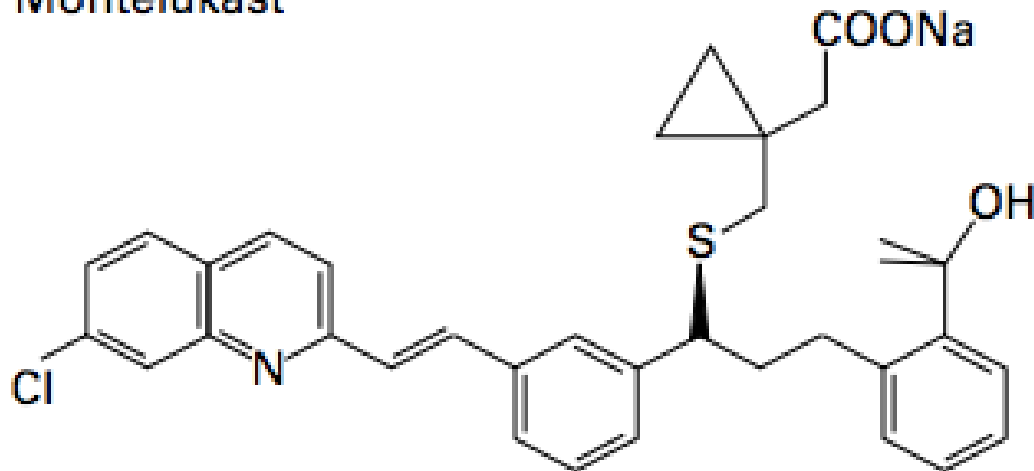
- ▣ *Leukotriene receptor antagonist* bekerja dengan cara menghambat reseptor leukotrien yang berada di otot polos saluran napas, mengurangi jumlah eosinofil dan meringankan gejala obstruksi saluran napas
- ▣ *Leukotriene receptor antagonist* juga memiliki mekanisme kerja kombinasi sebagai bronkodilator dan antiinflamasi

- ▣ Salah satu pendekatan farmakologi dalam penatalaksanaan asma adalah dengan cara mengurangi efek leukotrien. Efek leukotrien dikurangi dengan cara menghambat reseptor leukotrien dan mengganggu biosintesis leukotrien

LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST

- ▣ Zafirlukast
- ▣ Montelukast
- ▣ Pranlukast

Montelukast



- ▣ Montelukast → diabsorpsi dengan cepat secara oral
- ▣ Sebagian besar dikeluarkan lewat feses
- ▣ Sediaan montelukast :
 - 10 mg tablet salut selaput
 - 5 mg tablet kunyah
 - 4 mg tablet kunyah

} Sekali sehari

- ▣ Studi metaanalisis menyatakan penggunaan LTRA dapat mengurangi risiko eksaserbasi 50% dan mengurangi kebutuhan terapi asma tambahan

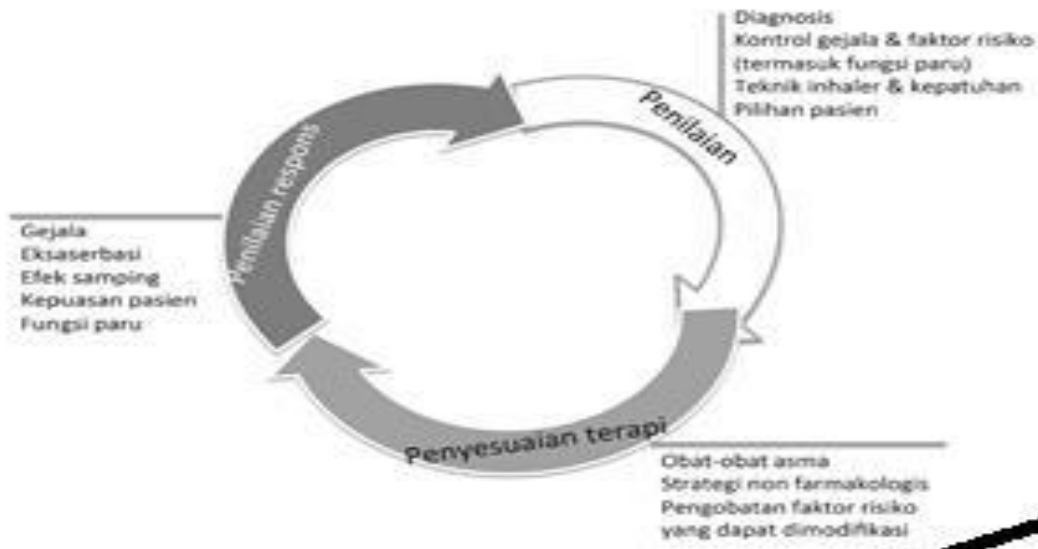
Recommendations for montelukast in different asthma phenotypes.

Montelukast is recommended in:

- exercise-induced asthma
- asthma with allergic rhinitis

Montelukast may be recommended in:

- asthma in obese patients
 - asthma in smokers
 - aspirin-sensitive asthmatics
 - viral-induced wheezing episodes
-



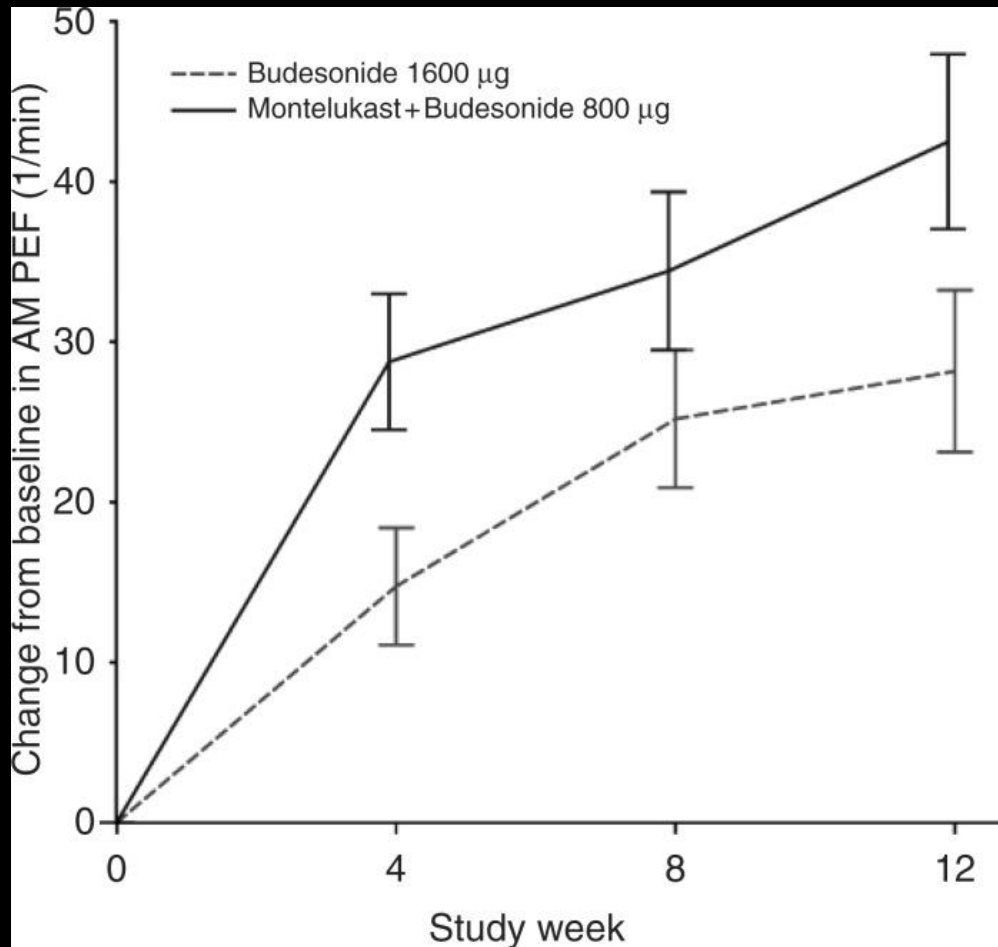
Pilihan pengontrol

Pilihan pengontrol lain

Pelega

	Langkah 1	Langkah 2 ICS dosis rendah	Langkah 3 LABACs dosis rendah	Langkah 4 LABACs dosis sedang/tinggi	Rujuk untuk terapi tambahan misalnya Tiotropium Omalizumab Mepolizumab
	Pertimbangkan ICS dosis rendah	Teofilin dosis rendah LTRA	ICS dosis rendah/sedang ICS dosis rendah +LTRA (atau teofilin)	Penambahan Tiotropium ICS dosis tinggi +LTRA (atau teofilin)	Tambahkan kortikosteroid oral dosis rendah
	Penambahan SABA jika perlu		Penambahan SABA jika perlu atau Formoterol/ICS dosis rendah		

- ▣ *Systematic review* yang dilakukan oleh Joos dkk
→ montelukast sebagai terapi tambahan dengan kortikosteroid inhalasi dapat meningkatkan kontrol pasien asma ringan sampai sedang dibandingkan dengan penggunaan kortikosteroid sebagai monoterapi.
- ▣ Montelukast lebih aman digunakan untuk terapi jangka panjang dan dapat dijadikan terapi alternatif untuk pasien asma



Effect of montelukast on pulmonary function in subjects with asthma and rhinitis: *post hoc* analysis of the COMPACT study. PEF, peak expiratory flow rate. (Reproduced with permission from Price *et al.* [2006].).

Peran Montelukast pada asma akut

- ▣ Penggunaan LTRA pada penatalaksanaan asma akut menurut GINA masih memiliki keterbatasan bukti
- ▣ Zhang dkk melakukan metaanalisis penggunaan montelukast untuk mencegah dan pengobatan asma eksaserbasi pada pasien dewasa.

Metaanalisis ini menyimpulkan montelukast dapat mengurangi gejala eksaserbasi ringan-sedang pada pasien asma persisten ringan sampai sedang namun dari penelitian ini didapatkan efikasi montelukast masih lebih inferior dibanding pemberian kortikosteroid inhalasi atau kombinasi kortikosteroid dan LABA inhalasi

- ▣ Penelitian lain oleh Zubairi dkk yang melibatkan 100 pasien asma juga tidak mendapatkan hasil yang bermakna pemberian montelukast oral untuk pasien asma eksaserbasi akut



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma (Review)

Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Ducharme FM

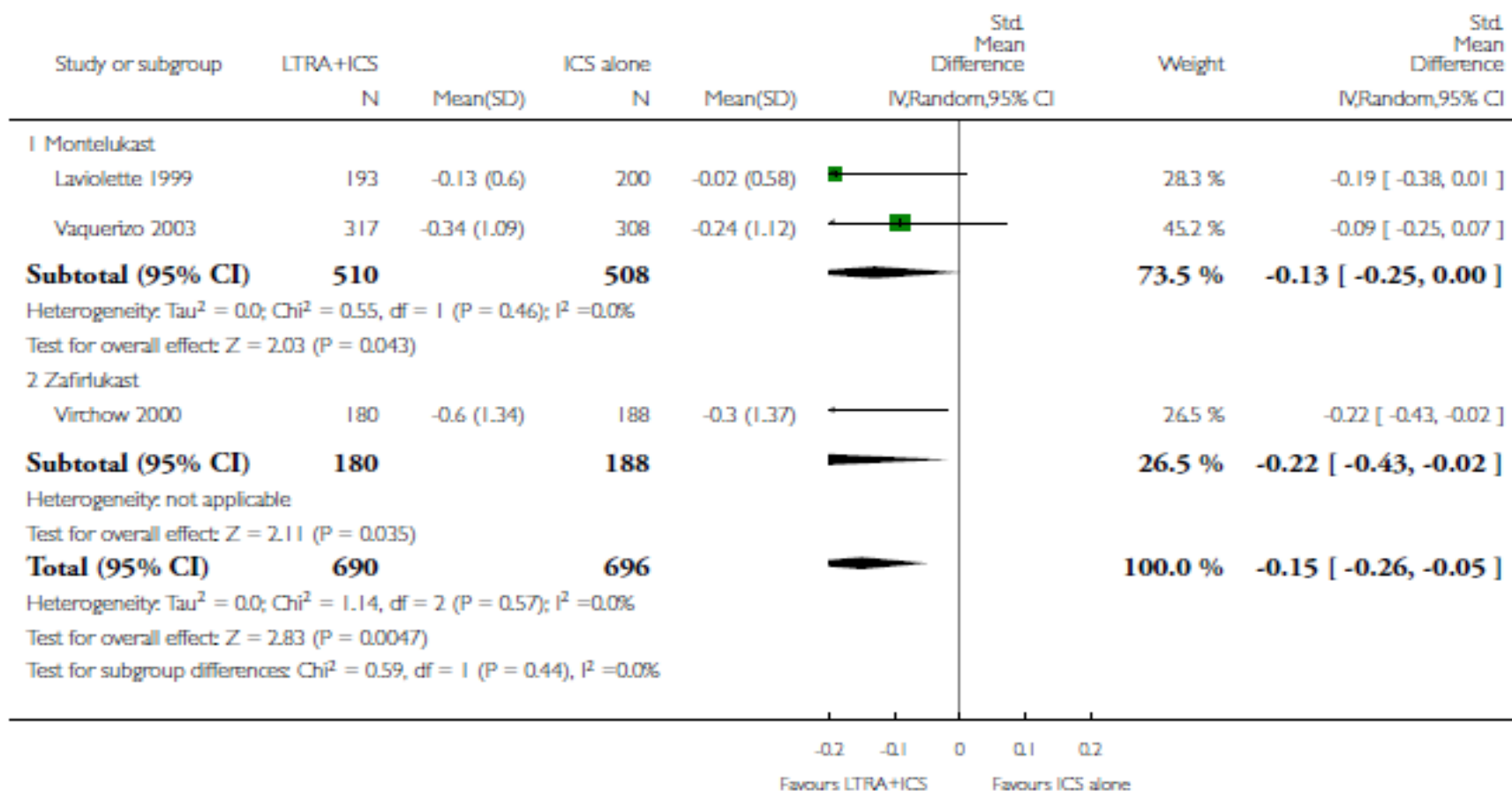
Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma (Review)
Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Analysis 1.9. Comparison 1 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus SAME dose of inhaled corticosteroids, Outcome 9 Change from baseline in mean asthma symptom score (daytime).

Review: Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma

Comparison: 1 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus SAME dose of inhaled corticosteroids

Outcome: 9 Change from baseline in mean asthma symptom score (daytime)

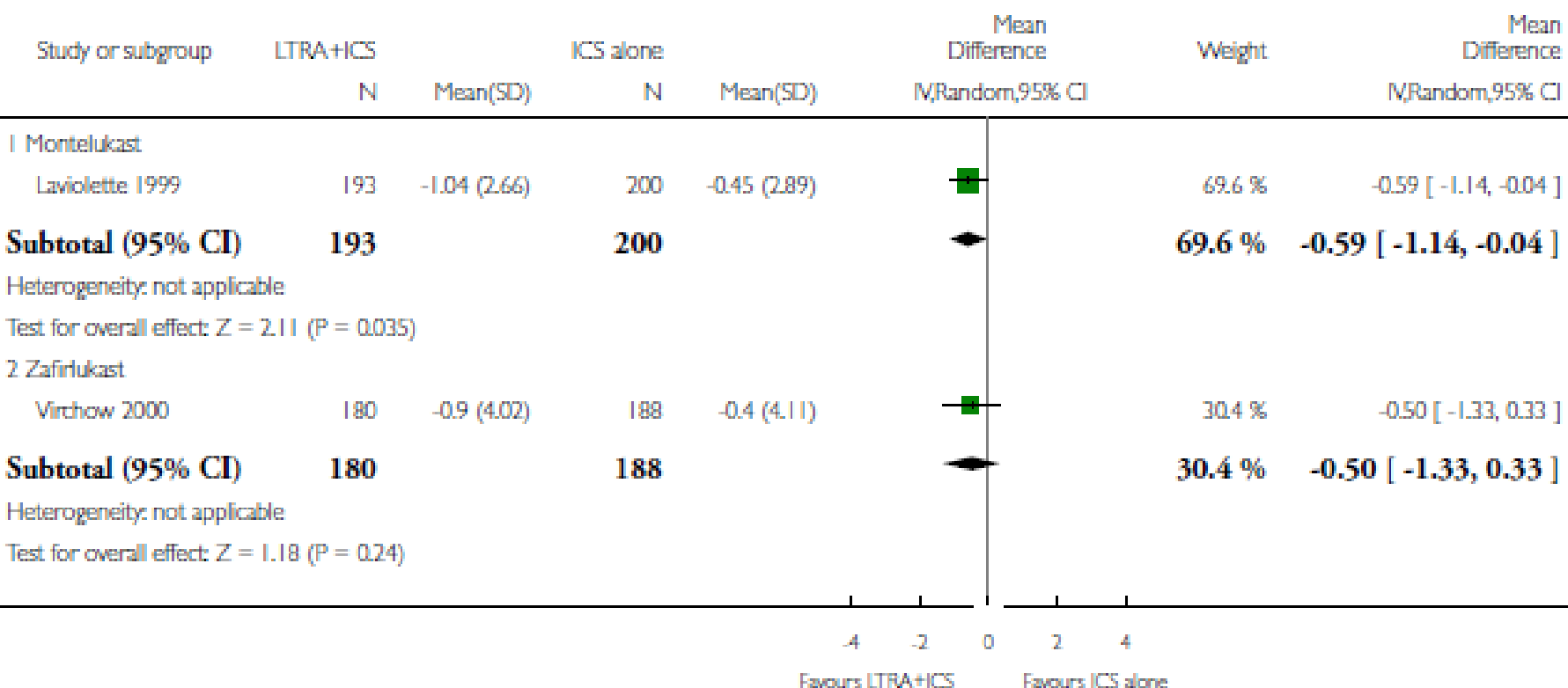


Analysis 1.11. Comparison 1 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus SAME dose of inhaled corticosteroids, Outcome 11 Change in night-time awakenings (episodes/wk).

Review: Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma

Comparison: 1 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus SAME dose of inhaled corticosteroids

Outcome: 11 Change in night-time awakenings (episodes/wk)



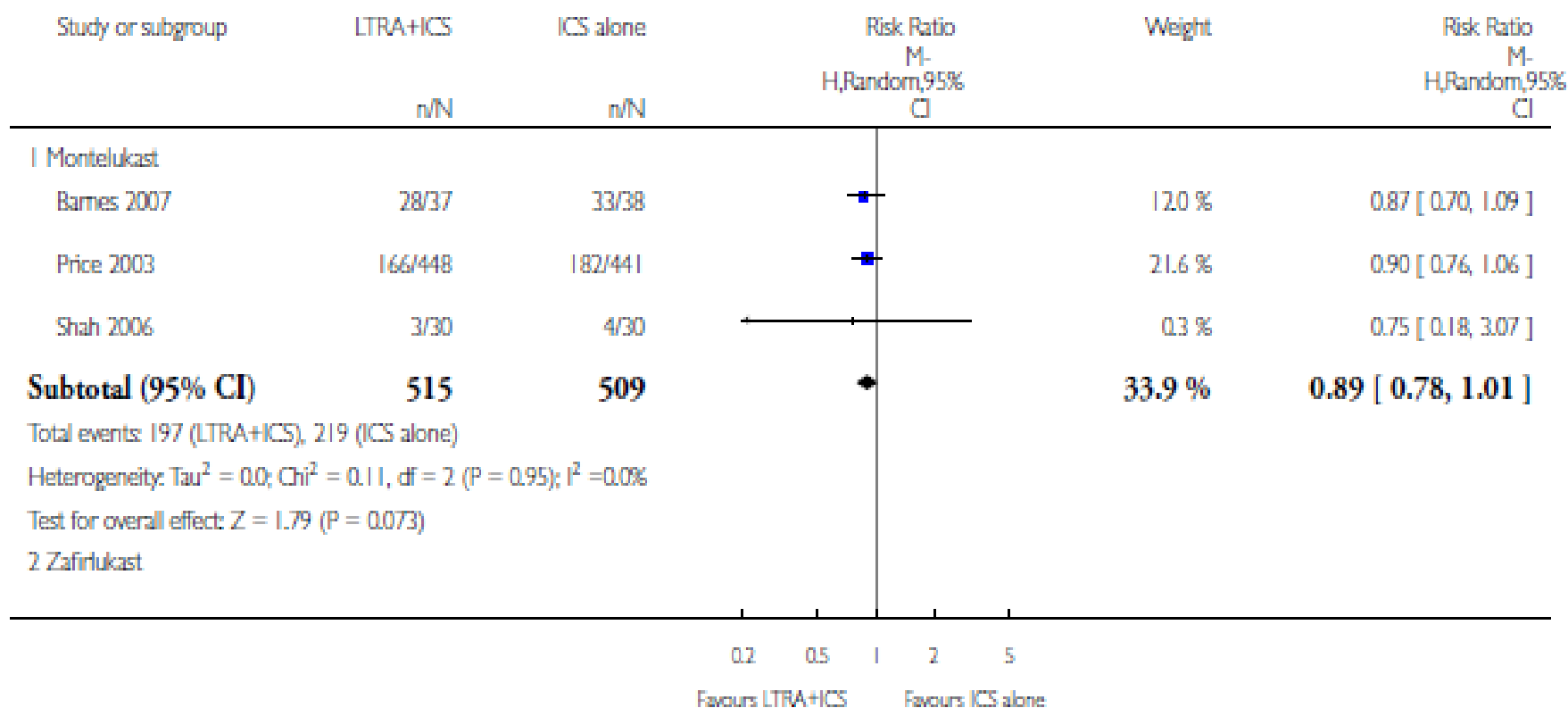
(Continued . . .)

Analysis 2.17. Comparison 2 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus HIGHER dose of inhaled corticosteroids, Outcome 17 Overall adverse effects.

Review: Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma

Comparison: 2 Anti-leukotrienes and inhaled corticosteroids versus HIGHER dose of inhaled corticosteroids

Outcome: 17 Overall adverse effects





Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Authors' conclusions

For adolescents and adults with persistent asthma, with suboptimal asthma control with daily use of ICS, the addition of anti-leukotrienes is beneficial for reducing moderate and severe asthma exacerbations and for improving lung function and asthma control compared with the same dose of ICS. We cannot be certain that the addition of anti-leukotrienes is superior, inferior or equivalent to a higher dose of ICS. Scarce available evidence does not support anti-leukotrienes as an ICS sparing agent, and use of LTRAs was not associated with increased risk of withdrawals or adverse effects, with the exception of an increase in serious adverse events when the ICS dose was tapered. Information was insufficient for assessment of mortality.

Kesimpulan

- ▣ Polusi udara dapat mencetuskan terjadinya inflamasi pada asma serta memperberat kondisi bronkokonstriksi pasien
- ▣ montelukast sebagai terapi tambahan dengan kortikosteroid inhalasi dapat meningkatkan kontrol pasien asma ringan sampai sedang dibandingkan dengan penggunaan kortikosteroid sebagai monoterapi
- ▣ LTRA dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada asma, namun efikasi pada asma akut masih membutuhkan penelitian lebih lanjut

TERIMA KASIH

