

Laporan kasus berbasis bukti

Pengaruh Obesitas terhadap Respon Terapi Serangan Asma

Rahmawati, Darmawan B. Setyanto

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Angka kejadian asma pada anak meningkat begitu pula dengan obesitas. Anak obes dengan asma memberi efek mekanik dan keadaan inflamasi. Pasien asma dengan obesitas memerlukan lama rawat di rumah sakit, durasi pemberian albuterol

Tujuan. Mengetahui apakah obesitas sebagai faktor risiko rendahnya respon terapi pada pasien anak dengan serangan asma.

Metode. Penelusuran pustaka *database* elektronik, yaitu Pubmed, *Cochrane Library*, *Highwire*.

Hasil. Penelitian kasus-kontrol prospektif mendapatkan obesitas tidak berhubungan dengan respon bronkodilator (*odds ratio* [OR]=1,03;interval kepercayaan [IK]95%0,87-1,21). Penelitian potong lintang mendapatkan tidak ada hubungan bermakna antara obesitas dengan penggunaan albuterol maupun luaran lain. Sedangkan studi kohort prospektif menunjukkan BDR (*bronchodilator response*) anak lelaki berbanding lurus dengan peningkatan IMT sedangkan pada anak perempuan sebaliknya. Studi kohort retrospektif mendapatkan pasien asma dengan obesitas memerlukan lama rawat di ruang intensif dan lama rawat inap rumah sakit, durasi pemberian albuterol kontinu ($6,5 \pm 3,8$ vs $4,4 \pm 2,4$ hari, $p=0,0005$) durasi terapi oksigen dan steroid intravena yang lebih panjang dibandingkan pasien dengan berat badan normal.

Kesimpulan. Sebagian hasil penelusuran menunjukkan pengaruh obesitas terhadap terapi serangan asma, tetapi semua literatur yang ada saat ini memiliki *level of evidence* yang rendah. Berdasarkan bukti ilmiah yang dipaparkan di atas, belum cukup bukti untuk menyatakan obesitas sebagai faktor risiko dalam respon pemberian agonis β pada pasien anak dengan asma. **Sari Pediatri** 2018;19(5):295-9

Kata kunci: asma, obesitas, bronkodilator

Obesity on Asthma Attack Therapy Response

Rahmawati, Darmawan B. Setyanto

Background. The prevalence of obesity is increasing also the severity of asthma in children. It has a negative impact on the efficacy of conventional asthma treatment.

Objective. To know whether obesity is a risk factor for fewer responses to treatment in children with acute attack asthma.

Methods. The literature search using electronic data base: Pubmed, *Cochrane Library*, *Highwire*.

Results. Prospective case-control study showed that no significant relationship between obesity and response to bronchodilator (*odds ratio* [OR]=1,03;Confidence Interval [CI]95%0,87-1,21). Cohort prospective study showed that bronchodilator response in boys has a linear correlation with increased Body Mass Index. Other cohort retrospective study showed that obese patients with asthma more need an extended stay in intensive room and duration for treatment (continuous albuterol) compare to patients with normal BMI ($6,5 \pm 3,8$ vs $4,4 \pm 2,4$ days, $p=0,0005$).

Conclusion. Results of research study showed not only inconsistently but also a low level of evidence. Not strong enough to define that obesity as a parameter for a response to asthma treatment in children. **Sari Pediatri** 2018;19(5): 295-9

Key words: asthma, obesity, bronchodilator

Alamat korespondensi: Dr. Rahmawati, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta. Email: rahma_ui@yahoo.com

A asma merupakan masalah respiratorik kronis yang sering dijumpai pada anak. *World Health Organization* memperkirakan 235 juta orang menderita asma dan prevalensinya meningkat setiap tahun. Tahun 2010 diperkirakan terdapat 7 juta anak usia kurang dari 17 tahun menderita asma. Penelitian di beberapa kota di Indonesia menunjukkan prevalens asma anak bervariasi dari 2,6 hingga 16,6%. Asma akan menimbulkan morbiditas hingga mortalitas pada hidup penderita. Tatalaksana asma mencakup penghindaran faktor pencetus, pemberian obat pereda maupun pengendali.^{1,2}

Obesitas meningkat prevalensinya seiring perubahan pola diet. Prevalensi obesitas anak usia sekolah di Brazil antara 10,5%-15,8%. Penelitian multisenter di kota besar Indonesia menunjukkan prevalens obesitas anak usia sekolah cenderung meningkat. Beberapa penelitian prospektif pada anak dengan obesitas memiliki risiko untuk asma 2,2-2,4 kali lebih tinggi dibandingkan anak dengan berat badan normal. Anak asma dengan obesitas menunjukkan kualitas hidup yang lebih rendah, kunjungan instalasi gawat darurat lebih sering, derajat keparahan asma yang tinggi, dan kontrol asma yang buruk.^{1,3-6}

Tujuan dari sajian kasus berbasis bukti ini adalah untuk mencari bukti bahwa obesitas sebagai faktor risiko respon terapi pada pasien anak dengan serangan asma.

Kasus

Seorang anak perempuan, usia 8 tahun, datang ke instalasi gawat darurat rumah sakit dengan keluhan utama sesak yang semakin memberat sejak 5 jam sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien telah terdiagnosis asma sejak berusia 7 tahun. Selama 6 bulan terakhir, pasien mengalami tiga kali serangan dan membaik dengan inhalasi salbutamol. Saat serangan asma, anak masih dapat berbicara dan di antara serangan pasien tidak mengalami gangguan aktivitas maupun tidur. Dua hari SMRS, pasien mengeluhkan batuk pilek dan sesak namun pasien masih dapat beraktivitas di sekolah, tidak mengganggu tidur dan tidak terdengar suara mengi. Satu hari SMRS, batuk pada pasien bertambah hebat, tetapi tidak bertambah sesak. Lima jam SMRS, pasien mengeluhkan sesak dan dada terasa berat. Pasien masih dapat berbicara dengan ibu pasien. Pasien

diberikan inhalasi salbutamol sebanyak dua kali tetapi sesak tidak perbaiki.

Saat datang pasien sadar, napas cepat dan dangkal, tidak ditemukan sianosis. Pasien dapat berbicara penggalan kalimat, lebih suka dalam posisi duduk. Pemeriksaan tanda vital pasien didapatkan takipneu yang disertai *inspiratory effort* dan *expiratory effort* serta saturasi oksigen perifer 93%. Pemeriksaan fisis terdengar mengi di kedua paru. Berat badan (BB), tinggi badan (TB) dan indeks massa tubuh (IMT) pasien adalah 41 kg, 126 cm dan 25,9 (BB menurut TB164% dan IMT menurut usia berada di atas persentil 97 menurut kurva *Center for Disease Control and Prevention* [CDC]2000). Status antropometri dan klinis pasien sesuai dengan obesitas.

Pasien didiagnosis asma serangan sedang episodik jarang, diberikan terapi oksigen 2 liter/menit dengan nasal kanul, inhalasi kombinasi albuterol dan antikolinergik sebanyak 3 kali, serta steroid peroral. Pemantauan dilakukan setelah pemberian terapi kemudian pasien diperbolehkan untuk pengobatan rawat jalan.

Pada beberapa penelitian menyatakan obesitas memengaruhi asma pada pasien anak saat serangan akut maupun dalam mengontrol asma. Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis sebagai berikut: pada anak asma, apakah obesitas dapat memengaruhi respon terapi saat serangan akut?

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis tersebut adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* menggunakan instrumen pencari *PubMed*, *Cochrane Library*, dan *Highwire*. Kata kunci yang digunakan adalah "*obesity*", "*asthma*", "*children*", dan "*response to albuterol OR bronchodilator*". Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan.

Penelusuran awal mendapatkan 25 artikel dan setelah penelaahan judul, abstrak artikel serta penelusuran lebih lanjut secara manual pada daftar pustaka yang relevan didapatkan 5 artikel yang berkaitan dengan masalah klinis, yaitu 3 artikel kohort, 1 artikel kasus kontrol dan 1 artikel potong lintang. *Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for evidence-based medicine levels of evidence*.

Hasil penelusuran literatur

Studi kohort prospektif (*level of evidence 3*)

Kumar dkk⁷ melakukan studi kohort mengenai karakteristik, distribusi dan kaitan variabel demografis terhadap *bronchodilator response* (BDR) pada anak usia 8-15 tahun (usia rerata 11 tahun) di pedesaan China. BDR adalah perubahan *forced expiratory volume* (FEV) setelah diberikan 200 ug albuterol. Penelitian ini membandingkan tiga kelompok yakni 2286 anak dari keluarga dengan asma (697 anak dengan asma [kelompok I], 1589 tanpa asma [kelompok II]) dan 766 anak dari keluarga tanpa asma sebagai kontrol (kelompok III). Perbedaan BDR tampak pada jenis kelamin lelaki dan perempuan dan indeks massa tubuh. Hasil penelitian menunjukkan BDR anak lelaki berbanding lurus dengan peningkatan IMT di kelompok I, sedangkan pada anak perempuan sebaliknya.

Penelitian kohort retrospektif oleh Carroll dkk⁸ mencari bukti hubungan pasien asma dengan obesitas dengan lama rawat dan kebutuhan terhadap terapi intensif. Penelitian ini mendapatkan 22% dari 209 pasien berusia 2-18 tahun yang dirawat di ruang rawat intensif rumah sakit anak Connecticut merupakan pasien dengan obesitas. Pasien asma dengan obesitas memerlukan lama rawat di ruang intensif dan lama rawat inap rumah sakit, durasi pemberian albuterol kontinu ($6,5 \pm 3,8$ vs $4,4 \pm 2,4$ hari, $p=0,0005$) durasi terapi oksigen dan steroid intravena yang lebih panjang dibandingkan pasien dengan berat badan normal. Kelemahan penelitian ini adalah tidak lengkapnya data sehingga penentuan obesitas dilakukan peneliti dengan data berat badan menurut usia.

Penelitian kohort retrospektif oleh Quinto dkk⁹ dilakukan pada 32.321 pasien asma berusia 5-17 tahun di California pada tahun 2004-2008. Penelitian ini bertujuan menilai efek obesitas pada derajat keparahan asma dan pengontrolan asma pada anak dengan luaran pemakaian agonis β pertahun, pemberian kortikosteroid saat serangan, kunjungan gawat darurat dan rawat inap. Sebanyak 49,3% dari pasien pada kohort ini adalah pasien dengan gizi lebih atau obes. Status IMT berhubungan signifikan dengan pemberian agonis β dan kortikosteroid oral baik pada *unadjusted analysis* maupun pada analisis multivariat. Jumlah rerata pemberian agonis β pertahun meningkat seiring meningkatnya IMT ($p<0,001$).

Kasus-kontrol (*level of evidence 4*)

Analisis McGarry dkk¹⁰ terhadap 2 penelitian kasus kontrol (*Study of African American, Asthma, Genes and Environments* [SAGE II] dan *the Gene-Environments and Admixture in Latino Americans* [GALA II]) dilakukan untuk mengetahui pengaruh obesitas terhadap penurunan respon bronkodilator pada 2963 pasien asma berusia 8-21 tahun (rerata usia 12 tahun) yang direkrut dari tahun 2008-2013. Penelitian ini menunjukkan prevalensi obesitas pada remaja Hispanik dan Afrika Amerika 36%. Kelompok remaja dengan obesitas maupun tanpa obesitas memiliki nilai normal fungsi paru. Obesitas tidak berhubungan dengan respon bronkodilator (*odds ratio* [OR]=1,03; interval kepercayaan [IK]95%:0,87-1,21) bila dilakukan analisis yang belum disesuaikan (*unadjusted analysis*). Hal ini berbeda bila dilakukan analisis yang disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, etnis, lokasi rekrutmen, fungsi paru awal dan penggunaan obat pengontrol asma yakni risiko yang bermakna untuk tidak respon terhadap bronkodilator (OR 1,24; IK 95% :1,03-1,49) pada pasien obesitas dibandingkan yang tidak obesitas.

Bettenhausen dkk¹¹ melakukan penelitian potong lintang pada anak usia 5-7 tahun di Kansas dari tahun 2011-2012. Tujuan studi ini untuk melihat hubungan obesitas dengan luaran utama lama rawat inap dalam hitungan jam dan luaran tambahan total pemberian albuterol, pemberian cairan intravena dan steroid. Di antara 788 pasien dirawat karena asma, 518 memenuhi kriteria penelitian, sisanya tereksklusi karena usia, data antropometris yang tidak lengkap, dan ada pemberian terapi sebelumnya di luar rumah sakit. Sepertiga pasien (36,7%) dengan gizi lebih atau obesitas. Penggunaan albuterol yang bervariasi dari cara pemakaiannya (*metered-dose inhaler*, nebulisasi, intermiten, kontinu) dilakukan konversi oleh peneliti dan digabungkan total konversi itu saat pemakaian di IGD dan ruang rawat. Penelitian ini menemukan tidak ada hubungan bermakna antara obesitas dengan penggunaan albuterol maupun luaran lain yang dicari kaitannya oleh peneliti ($p>0,005$). Kelemahan penelitian ini adalah metode yang berupa potong lintang, pemakaian konversi albuterol yang tidak baku, pasien yang tereksklusi karena data tidak lengkap (42 pasien [5,3%]), dan pasien yang mendapat terapi awal di luar rumah sakit.

Pembahasan

Asma adalah gangguan inflamasi kronis jalan napas yang gejalanya berhubungan dengan penyempitan jalan napas yang luas dan inflamasi ini berhubungan dengan hiperreaktivitas jalan napas terhadap rangsangan. Pada asma dijumpai reversibilitas saat diberikan bronkodilator. Pada saat serangan akut pasien diberikan obat pereda dan pada kasus episodik sering atau persisten memerlukan obat pengendali.¹²

Obesitas dalam kaitannya dengan asma, memberi efek mekanik dan keadaan inflamasi. Efek mekanik yang ditimbulkan akan memengaruhi volume paru, kapasitas pernapasan, dan diameter perifer saluran napas. Pengurangan kapasitas fungsional dan volume paru terjadi akibat gangguan gerakan otot polos, hiperreaktif dan obstruksi saluran napas. Beberapa sitokin (leptin, interleukin-6, *tumor necrosis factor- α* , adiponektin) yang ditemukan pada pasien obes sama dengan sitokin yang ditemukan pada pasien asma pada umumnya. Sitokin ini akan meningkatkan hiperresponsif bronkus dan respon atopi. Lang dkk¹³ menyatakan dalam penelitiannya bahwa pengaruh obesitas terhadap asma berbeda dari segi usia dan jenis kelamin. Anak obes usia 6-11 tahun menunjukkan berkurangnya fungsi paru, sedangkan usia 12-17 tahun mengalami obstruksi aliran napas yang besar dan gejala asma. Sementara pasien asma perempuan usia 12-44 tahun menunjukkan *obesity-related asthma impairment* yang besar.^{3,5,13}

Beberapa literatur yang telah dipaparkan memiliki kelemahan. Diagnosis asma pada penelitian Quinto dkk⁹ tidak menggunakan data spirometri, sedangkan penelitian Carroll dkk⁹ dan Bettenhausen dkk¹¹ tidak disebutkan dengan jelas. Diagnosis obesitas pada kohort retrospektif oleh Carroll dkk tidak menggunakan IMT menurut usia akibat tidak lengkapnya data.

Telaah literatur pada 2 kohort dan 1 kasus kontrol menunjukkan kaitan yang bermakna antara obesitas pada pasien asma dengan penurunan respon maupun pemakaian berlebih bronkodilator saat keadaan akut, 1 kohort menunjukkan tidak terjadi penurunan respon bronkodilator pada pasien lelaki dengan asma dan 1 potong lintang tidak adanya hubungan antara IMT dengan penggunaan albuterol. Parameter dan luaran penelitian ini berbeda. Kumar dkk⁷ dan McGarry dkk¹⁰ menilai luaran respon terhadap bronkodilator dengan menggunakan spirometri, Carroll dkk⁸ menilai lama pemberian bronkodilator, sedangkan Quinto

dkk⁹ dan Bettenhausen dkk¹¹ menilai pemberian unit bronkodilator (unit inhalasi dan nebulisasi). Namun, luaran ini menunjukkan kaitan obesitas dengan penurunan respon bronkodilator kecuali penelitian oleh Bettenhausen.¹¹ Penelitian Bettenhausen dkk¹¹ menggabungkan pemakaian albuterol di IGD dan ruang rawat serta mengeksklusi banyak pasien seperti pasien yang data antropometris yang tidak lengkap. Hal ini yang dapat memengaruhi hasil sehingga hasil Bettenhausen dkk¹¹ menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara obesitas dengan pemakaian albuterol. Sementara studi kohort yang dilakukan oleh Kumar dkk⁷ menunjukkan pada pasien lelaki dengan asma tidak ada penurunan respon terhadap bronkodilator hal ini masih mungkin disebabkan adanya perbedaan gender yang memengaruhi respon.

Kesimpulan

Keterkaitan asma dan obesitas pada pasien anak belum sebanyak penelitian pada pasien dewasa. Sebagian hasil penelusuran menunjukkan pengaruh obesitas terhadap terapi serangan asma namun semua literatur yang ada saat ini memiliki *level of evidence* yang rendah. Berdasarkan bukti ilmiah yang dipaparkan di atas, belum cukup bukti untuk menyatakan obesitas sebagai faktor risiko dalam respon pemberian agonis β pada pasien anak dengan asma.

Saran

Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih baik secara metode, parameter yang tervalidasi dan kriteria yang jelas agar data yang didapatkan lebih akurat.

Daftar pustaka

1. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy* 2013;2013:538642.DOI: 10.1155/2013/740973.
2. Kartasmita CB. Epidemiologi asma anak. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB, penyunting. Buku ajar respirologi anak. Jakarta:Ikatan Dokter Anak Indonesia;2008.h.115-9.
3. Camilio DF, Riberio JD, Toro ADC, Baracat ECE, Filho AAB.

- Obesity and asthma: association or coincidence? *J Pediatr* 2010;86:6-13.
4. Sjarif DR. Penelitian multisenter obesitas anak di Indonesia. Dipresentasikan dalam Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak. Bandung: 2005.
 5. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:420-5.
 6. Ginde AA, Santillan AA, Camargo CA. Body mass index and acute asthma severity among children presenting to the emergency departement. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:480-8.
 7. Kumar R, Wang B, Wang X, Chen C, Yang J, Fu L, dkk. Bronchodilator responses in Chinese children from asthma index families and the general population. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1257-63.
 8. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:527-31.
 9. Quinto KKB, Zuraw BL, Poon KYT, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:964-9.
 10. McGarry ME, Castellanos E, Thakur N, Oh SS, Eng C, Davis A, dkk. Obesity and bronchodilator response in African-American and Hispanic Children and adolescents with Asthma. *Chest* 2015;DOI:10.1378/chest.14-2689.
 11. Bettenhausen J, Puls H, Queen MA, Peacock C, Burrus S, Miller C, dkk. Childhood obesity and in-hospital asthma resource utilization. *J Hosp Med.*2015;10:160-4.
 12. Unit Kerja Koordinasi Pulmonologi Ikatan Dokter Anak Indonesia. Konsensus Nasional Asma Anak. *Sari Pediatri* 2000;2:50-67.
 13. Lang JE, Hassain JJ, Dixon AE, Shade D, Wise RA, Peters SP, dkk. Does age impact the obese asthma phynotype? *Chest* 2011;140:1524-33.