



TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI MONTELUKAS SEBAGAI TERAPI TERAPEUTIK PADA PASIEN COVID-19 DENGAN PROGNOSIS BURUK AKIBAT KOMORBIDITAS PENYAKIT OBESITAS

Irsyadina Hasana Bharata¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien yang mengalami obesitas lebih rentan terinfeksi dan mengalami komplikasi karena jaringan adiposa yang berlebih pada pasien tersebut dapat menjadi reservoir patogen. Komplikasi akibat inflamasi yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas terjadi akibat peningkatan tingkat sirkulasi dari banyak sitokin dan protein yang dilepaskan oleh adiposit.

Pembahasan: Sebuah obat reseptor antagonis terhadap sisteinil leukotrien, montelukas, telah dikenal sebagai obat yang berfungsi untuk mengobati penyakit asma dan alergi rhinitis. Berbagai macam sitokin yang dilepaskan oleh jaringan adiposit atau akibat respon infeksi virus, seperti IL-1 β dan IL-8 terbukti dapat dikurangi peningkatannya ketika diberikan terapi penggunaan montelukast dibandingkan dengan plasebo. Dengan kemampuan montelukas, terapi pemberian obat ini kepada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas berpotensi dapat memberikan efek terapeutik.

Simpulan: Sebagai bentuk respons cepat terhadap risiko peningkatan jumlah penderita obesitas pada masa pandemi COVID-19, diperlukan suatu terapi yang dapat memberikan efek terapeutik pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas. Montelukas, reseptor antagonis sisteinil leukotrien berpotensi untuk digunakan sebagai terapi terapeutik terhadap pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas karena efek dan sifat yang dapat dimilikinya.

Kata kunci: Montelukas, Obesitas, COVID-19, Prognosis

ABSTRACT

Introduction: Several studies have shown that obese patients are more susceptible to infection and complications because excess adipose tissue in these patients can be a reservoir of pathogens. Inflammatory complications that occur in COVID-19 patients with comorbid obesity occur due to increased circulating levels of cytokines and proteins released by adipocytes

Discussion: A receptor antagonist drug against cysteine leukotriene, montelukast, has been known as a drug that works to treat asthma and allergic rhinitis. Various cytokines released by adipocytes or in response to viral infection, such as IL-1 β and IL-8 are shown to be reduced when treated with montelukast compared to placebo. With the ability of montelukast, this drug therapy for COVID-19 patients who are obese has the potential to have a therapeutic effect.

Conclusion: As a form of rapid response to the risk of increasing the number of obese people during the COVID-19 pandemic, a therapy that can provide a therapeutic effect on COVID-19 patients with comorbid obesity is needed. Montelukast, a cysteine leukotriene receptor antagonist, has the potential to be used as a therapeutic therapy for COVID-19 patients with comorbid obesity because of its effects and properties.

Keywords: Montelukast, Obesity, COVID-19, Prognosis

PENDAHULUAN

Tidak menguntungkan untuk menjadi penderita obesitas pada masa pandemi *Coronavirus disease-2019* (COVID-19). Hal ini disebabkan oleh peningkatan risiko terjadinya inflamasi akibat badai sitokin yang akan menjadi semakin intens pada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas. Jaringan adiposa *visceral* memiliki kemampuan untuk mengakumulasi sel-sel imun yang akan mengaktifkan sinyal parakrin sehingga dapat melepaskan berbagai macam sitokin yang aktif secara biologis, seperti IL-1 β , IL5, IL6 dan IL-8 yang dapat mengakibatkan peradangan lokal, paru, dan sistemik^[1-2]. Peradangan akibat pelepasan berbagai macam sitokin aktif ini akan menimbulkan respon imun ekstrem berupa badai sitokin yang lebih intens apabila penderita obesitas juga terinfeksi virus

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)^[3].

Peningkatan jumlah varian baru COVID-19 yang menyebabkan berbagai macam respons terhadap tubuh, mulai dari tanpa gejala (asimtomatis) hingga bergejala berat bahkan menimbulkan kematian. Oleh karena itu, diperlukan identifikasi faktor prognosis sebagai tindakan awal penanganan pasien COVID-19. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien yang mengalami obesitas lebih rentan terinfeksi dan mengalami komplikasi karena jaringan adiposa yang berlebih pada pasien tersebut dapat menjadi reservoir patogen^[4]. Komplikasi akibat inflamasi yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas dapat terjadi akibat peningkatan tingkat sirkulasi dari banyak sitokin dan protein yang

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

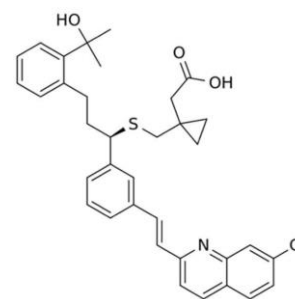
dilepaskan oleh adiposit^[5]. Inflamasi yang berasal dari jaringan adiposa kemudian dapat menyebabkan sebuah perubahan kondisi metabolisme sistemik. Hal ini akan memicu terjadinya dislipidemia, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes sehingga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi ketika terinfeksi SARS-CoV-2^[6]. Oleh karena itu, obesitas dapat menjadi suatu faktor yang mampu memprediksi prognosis buruk pada pasien COVID-19.

Perubahan gaya hidup pada masa pandemi COVID-19 memaksa masyarakat untuk mengurangi aktivitas fisik. Kebijakan pemerintah untuk membatasi pertemuan tatap muka secara langsung menyebabkan waktu masyarakat lebih banyak dihabiskan di rumah. Hal ini cenderung mengakibatkan berkurangnya mobilitas dan aktivitas fisik yang dilakukan masyarakat. Pada masa karantina akibat pandemi COVID-19, masyarakat rentan mengalami peningkatan massa tubuh sehingga berisiko mengalami obesitas. Peningkatan prevalensi penderita obesitas di seluruh dunia dapat memperburuk risiko peningkatan tingkat keparahan yang ditimbulkan pada pasien COVID-19. Hal ini menyebabkan sebuah terapi terapeutik yang tersebar luas, aman, serta terjangkau sangat diperlukan untuk mencegah risiko peningkatan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang mengalami obesitas. Selain itu, terapi terapeutik ini juga diperlukan sebagai suatu respons cepat menanggapi risiko terjadinya peningkatan prevalensi penderita obesitas pada masa pandemi COVID-19.

PEMBAHASAN

Obesitas merupakan suatu penyakit metabolik yang dapat menjadi faktor risiko dan prognosis independen untuk menentukan tingkat keparahan penyakit dan tindak lanjut perawatan medis pasien COVID-19. Diperlukan obat yang mampu memberikan efek terapeutik untuk memodulasi imun pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas^[3]. Akan tetapi, proses pembuatan sebuah obat baru untuk menangani kasus ini tidak dapat menjadi sebuah jalan keluar yang efektif karena membutuhkan biaya yang tidak murah dan membutuhkan waktu lebih banyak. Solusi yang lebih efektif untuk memberikan efek terapeutik pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas adalah dengan mengupayakan penggunaan obat-obatan yang telah tersebar luas di pasar komersial. Obat-obatan yang mampu menekan aktivitas sitokin yang meningkat dapat menjadi prioritas utama untuk dijadikan agen terapi terapeutik terutama untuk prognosis buruk pada pasien COVID-19.

Sebuah obat reseptor antagonis terhadap sisteinil leukotrien montelukas dan telah dikenal sebagai obat yang berfungsi untuk mengobati penyakit asma dan alergi rhinitis. Berbagai macam sitokin mediator proinflamasi, seperti IL-6, 8, 10, TNF- α , serta persinyalan NF- κ B telah terbukti dapat dikurangi peningkatannya ketika diberikan terapi menggunakan montelukas^[7]. Dengan kemampuan montelukas, terapi pemberian obat ini kepada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas berpotensi dapat memberikan efek terapeutik.



Gambar 1. Struktur Kimia Montelukas ($C_{35}H_{36}ClNO_3S$)^[8]

Montelukas dalam Menangani Respons Inflamasi pada Pasien COVID-19 dengan Obesitas

Respons berlebih dari jaringan adiposit *visceral* dapat memberikan efek buruk pada respons imun, seperti merusak kemotaksis dan mengubah proses diferensiasi makrofag^[5]. Hal ini akan menyebabkan ketidakseimbangan sekresi antiinflamasi dan proinflamasi sekresi adipokin yang berasal dari jaringan lemak *visceral* toraks, seperti epikardium dan mediastinum sehingga akan memperparah kondisi badai sitokin yang terjadi pada pasien obesitas yang terinfeksi SARS-CoV-2. Peningkatan risiko terjadinya reaksi inflamasi dapat terjadi akibat peningkatan kadar sitokin dan protein yang dilepaskan oleh adiposit^[9].

Kadar adiponektin dilaporkan mampu memprediksi kematian pada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas dengan kondisi kritis di ruangan *Intensive Care Unit* (ICU). Respons inflamasi dari jaringan adiposit *visceral* akan menyebabkan regulasi positif dan sekresi sitokin yang lebih besar, seperti IL-6 yang menyebabkan respons inflamasi^[10]. Selain itu, jaringan adiposa juga dapat berperan menjadi reservoir untuk aktivasi sitokin IL-6 dan sebagai persinyalan kaskade infeksi virus. Penyebaran virus dari organ tubuh yang berdekatan dengan jaringan adiposa akan membutuhkan waktu berhari-hari sehingga dapat menimbulkan efek penundaan badai sitokin dan akan menyebabkan kerusakan jaringan pada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas^[11,12]. Montelukas yang memiliki kemampuan untuk mengurangi pelepasan sitokin pada jaringan adiposit dapat menjadi terapi yang memberikan efek terapeutik pada proses respons inflamasi pasien COVID-19 yang mengalami obesitas.

Montelukas sebagai Modulator Imun

Montelukas telah teruji klinis oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat sebagai obat yang digunakan untuk mengobati asma, bronkospasme, dan alergi rhinitis. Montelukas, yang merupakan reseptor antagonis dari sisteinil leukotrien mampu berperan sebagai sistem modulator imun. Sisteinil leukotrien (Cys-LTs), leukotrien C4 (LTC4), LTD4, dan LTE4 merupakan suatu komponen aktif dari *slow-reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A). Keseluruhan komponen ini

dapat menyebabkan kontraksi otot polos dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah^[13]. Intervensi montelukas dapat mengurangi respon yang ditimbulkan oleh komponen aktif sisteinil leukotrien.

Efektivitas Montelukas sebagai Terapi Terapeutik pada Pasien COVID-19

COVID-19 menyerang sel tubuh manusia melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang dapat menyebabkan pneumonia dan meningkatkan prevalensi kematian pada waktu infeksi melalui perlekatan dengan *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE2) manusia^[14,15]. Montelukas, obat yang bersifat selektif antagonis terhadap sisteinil leukotrien (Cys-LTs) telah dikenal juga sebagai salah satu obat antiasma oleh *food and drug administration* (FDA)^[16] (singh2021). Montelukas mampu memberikan efek antiinflamasi dengan menghambat persinyalan NF-kB dan respon stres oksidatif^[17] sehingga dapat memberikan efek terapeutik ketika diberikan pada pasien COVID-19 yang mengalami reaksi hipersensitivitas di saluran napas. Pemberian montelukas dalam dosis tinggi dapat mengurangi ekspresi protein di paru-paru sehingga memberikan efek antiinflamasi melalui penekanan sitokin T-helper tipe-2. Hal ini dilakukan berdasarkan penelitian yang menginjeksikan 25 mg/kg montelukas kepada mencit. Pemberian montelukas juga diketahui memiliki efek penurunan frekuensi dan keparahan mengi pada pasien yang mengalami mengi setelah infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) akibat infeksi virus, seperti SARS-CoV-2^[18]. Montelukas diperkirakan dapat memiliki efek membatasi perkembangan penyakit pada infeksi SARS-CoV-2, berdasarkan jalur masuk virus melalui reseptor ACE ke dalam sel dan dapat mengembangkan tingkat keparahan penyakit selama masa infeksi. Hal ini menunjukkan bahwa montelukas dapat berfungsi secara efektif untuk mengurangi tingkat keparahan penyakit selama masa infeksi atau sebelum terjadi masa kritis pada pasien COVID-19 yang berisiko mengalami masa kritis, terutama pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas.

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang menimbulkan efek sangat merugikan di seluruh dunia, umumnya termanifestasi sebagai sindrom gangguan pernapasan akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS)^[19]. Prognosis COVID-19 telah dibuktikan memburuk secara konsisten pada usia lanjut^[20] dan prognosis buruk juga dapat dilihat pada pasien COVID-19 yang memiliki komorbiditas penyakit obesitas. Keadaan yang memicu peningkatan tingkat keparahan infeksi virus SARS-CoV-2 pada penderita obesitas, diantaranya adalah spekulasi terjadinya peningkatan konsentrasi ACE2, inflamasi kronis, dan terjadinya restriksi fungsional pada paru-paru penderita obesitas. Reseptor ACE2 merupakan koreseptor SARS-CoV-2 yang digunakan sebagai jalur masuk virus ke dalam sel manusia^[21]. Reseptor ini dapat meningkat jumlahnya pada jaringan adiposa yang berarti kondisi obesitas dapat menyebabkan peningkatan jumlah koreseptor SARS-CoV-2. Hal ini

meningkatkan risiko terjadinya infeksi dan memperparah kondisi badai sitokin apabila terjadi pada pasien COVID-9 dengan komorbiditas penyakit obesitas.

Strategi perawatan untuk pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas memerlukan obat yang efektif melawan virus. Terdapat hubungan yang kuat antara agen proinflamasi yang terdapat pada pasien dengan sindrom metabolik, seperti obesitas yang memerlukan obat untuk menghambat sekresi sitokin berlebihan dan aktivasi makrofag dalam tubuh. Sejauh ini, belum terdapat penelitian yang membuktikan keefektifan secara klinis penggunaan kortikosteroid, salah satu agen yang telah lama digunakan sebagai agen antiinflamasi, untuk pasien COVID-19 dengan sindrom metabolik. Namun, penggunaan agen tersebut berisiko membahayakan^[22,23] karena dapat memicu terjadinya infeksi sekunder. Berdasarkan potensi dan efek yang dapat diberikan montelukas, diperlukan pertimbangan untuk memberikan terapi pemberian montelukas secara global pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas. Hal ini berpotensi dapat menurunkan prevalensi baik tingkat keparahan penyakit maupun mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas di ruang instalasi gawat darurat (IGD).

SIMPULAN

Pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami peningkatan tingkat keparahan penyakit akibat infeksi SARS-CoV-2. Sebagai bentuk respons cepat terhadap risiko peningkatan jumlah penderita obesitas pada masa pandemi COVID-19, diperlukan suatu terapi yang dapat memberikan efek terapeutik pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas. Montelukas, reseptor antagonis sisteinil leukotrien berpotensi untuk digunakan sebagai terapi terapeutik terhadap pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas karena efek dan sifat yang dimilikinya. Dengan mempertimbangkan potensi montelukas, diharapkan terapi terapeutik untuk pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas dapat segera ditetapkan. Selain itu, angka harapan hidup dan kualitas perawatan pasien COVID-19 dapat meningkat ketika terapi terapeutik terhadap pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas ditetapkan.

SARAN

Diperlukan pertimbangan lebih lanjut untuk menggunakan montelukast sebagai terapi terapeutik terhadap pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit obesitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2021 Jul 13];117(6):2751–60. Available from: <https://www.pnas.org/content/117/6/2751>
- Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 17 [cited 2022 Sep 24];10(3):121971. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200663/>
- Almerie MQ, Kerrigan DD. The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 23];143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492562/>
- de Lucena TMC, Santos AF, de Lima BR, Borborema ME, Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 24];14(4):597–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417709/>
- Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Sep 23];29(3):83–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30547890/>
- Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obesity Reviews* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 13];21(6):e13034. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13034>
- Sanghai N, Tranmer GK. Taming the cytokine storm: repurposing montelukast for the attenuation and prophylaxis of severe COVID-19 symptoms. *Vol. 25, Drug Discovery Today*. Elsevier Ltd; 2020. p. 2076–9
- Merck. Singulair - Merck.com [Internet]. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://www.merck.com/research/singulair/>
- Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Vol. 29, European Cytokine Network*. John Libbey Eurotext; 2018. p. 83–94
- Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 24];28(7):1178–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314871/>
- Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 22 [cited 2022 Sep 24];10(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200663/>
- Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jan 29 [cited 2022 Sep 24];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063863/>
- Kanaoka Y, Austen KF. Roles of cysteinyl leukotrienes and their receptors in immune cell-related functions. In: *Advances in Immunology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 65–84
- Chen X, Zhang X, Pan J. Effect of Montelukast on Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) and Related Mechanisms. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 23];25:1886–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862773/>
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? - PubMed. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 13];38(2):337–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202240/>
- Dey M, Singh RK. Possible Therapeutic Potential of Cysteinyl Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Vol. 106, Pharmacology*. S. Karger AG; 2021. p. 469–76
- Funk CD, Ardakani A. A Novel Strategy to Mitigate the Hyperinflammatory Response to COVID-19 by Targeting Leukotrienes. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 6;11
- Fidan C, Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 23];142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416408/>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered,

- retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 24];8(5):475–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>
20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Sep 23];323(16):1574–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385/>
 21. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 5;10
 22. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Sep 24];395(10223):473–5. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620303172/fulltext>
 23. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2022 Sep 24];395(10230):1111. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620306917/fulltext>