

Editorial 2

## ASMA DAN SINDROM METABOLIK

**Mariani Rasjid HS**

Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako

*Email : Marianirasyid@gmail.com*

### ABSTRAK

Kejadian Asma pada orang tua semakin meningkat, tetapi etiologi asma pada usia tua tidak dipahami dengan jelas. Studi terbaru telah melaporkan hubungan epidemiologi antara sindrom metabolik (*MetS*) dan asma. Metabolic syndrome (*MetS*) adalah sindrom yang melibatkan setidaknya tiga gangguan dislipidemia, resistensi insulin, obesitas dan / atau hipertensi. *MetS* telah dikaitkan dengan beberapa penyakit kronis di usia dewasa. Telah diusulkan bahwa pasien dengan *MetS* dan gangguan endokrinologis harus dianggap sebagai entitas yang berbeda di mana perawatan farmakologis harus disesuaikan dengan individu. Studi terbaru telah membahas isu-isu baru tentang bagaimana pengendalian endokrin harus dikelola bersama dengan terapi asma.

**Kata Kunci : kompres hangat, jahe merah, penyakit sendi, pemberdayaan, keluarga**

### ABSTRACT

*The burden of asthma in the elderly is increasing, but the etiology of asthma in the elderly is not clearly understood. Recent studies have reported the epidemiological link between metabolic syndrome (MetS) and asthma. Metabolic syndrome (MetS) is a syndrome that involves at least three disorders dyslipidemia, insulin resistance, obesity and/or hypertension. MetS has been associated with several chronic diseases in the adulthood. It has been proposed that patients with MetS and endocrinological disorders should be considered a different entity in which pharmacologic treatment should be adjusted according to the individual. Recent patents on the field have addressed new issues on how endocrine control should be managed along with asthma therapeutics.*

**Kata Kunci : warm compress, red ginger, joint disease , empowerment,**

## PENDAHULUAN

Asma adalah suatu penyakit inflamasi kronik dari saluran pernapasan yang melibatkan banyak sel terutama sel mast, eosinofil dan limfosit T, makrofag, neutrofil dan sel epitel. Pada individu yang rentan, inflamasi ini menimbulkan gejala episodik berulang berupa mengi (*wheezing*), sesak napas (*breathlessness*), dada terasa tertekan (*chest tightnes*) dan batuk (*cough*) khususnya pada malam atau pagi hari, di mana gejala ini sering dihubungkan dengan hambatan aliran udara yang luas tetapi variabel yang sering reversibel secara spontan atau dengan pengobatan.<sup>1</sup>

Prevalensi asma meningkat di seluruh dunia selama setengah abad terakhir. Selama satu dekade terakhir, banyak studi telah mengkonfirmasi bahwa obesitas merupakan faktor risiko kejadian asma pada orang dewasa, dengan bukti dari fenotip asma yang berbeda terkait dengan obesitas. Obesitas merupakan komponen utama dari sindrom metabolik yang meningkat secara signifikan terhadap risiko penyakit kardiovaskular.<sup>2</sup>

Sindrom metabolik (*MetS*) adalah suatu istilah untuk kelompok faktor risiko penyakit jantung dan diabetes mellitus tipe-2 (DM). Faktor risiko tersebut terdiri dari dislipidemia atherogenik, naiknya tekanan darah, naiknya plasma glukosa, keadaan protrombotik, dan keadaan pro peradangan. Reaven (1988) menyatakan bahwa *MetS* bukanlah suatu penyakit, tetapi merupakan sekumpulan kelainan metabolisme, yang ditandai dengan obesitas visceral, meningkatnya kadar trigliserida, glukosa, rendahnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan hipertensi. Ada 2 penyebab utama *MetS* yang saling berinteraksi, yaitu obesitas dan kerentanan metabolisme endogenus.<sup>3</sup>

## ASMA

Asma menurut GINA tahun 2017 adalah penyakit heterogen yang ditandai oleh inflamasi kronis saluran napas dengan gambaran riwayat gejala pernapasan seperti mengi, napas pendek, dada sesak dan batuk. Gejala timbul dengan intensitas bervariasi dari waktu ke waktu dan disertai keterbatasan aliran udara ekspirasi yang bervariasi.

Diagnosis asma ditegakkan secara klinis biasanya berdasar gejala khas dan dipastikan dengan bukti obyektif hambatan aliran udara yang bervariasi. Tidak semua data atau pemeriksaan harus ada/dikerjakan untuk menegakkan diagnosis karena dengan beberapa pemeriksaan diagnosis sudah dapat ditegakkan.<sup>1</sup> Faktor lingkungan dan berbagai faktor lain berperan sebagai penyebab atau pencetus inflamasi saluran napas pada penderita asma.<sup>4</sup>

## SINDROM METABOLIK

*United States National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* mengidentifikasi terdapat enam komponen *MetS* yang berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskuler yaitu; obesitas terutama daerah perut, dislipidemia, peningkatan tekanan darah, resistensi insulin ataupun intoleransi glukosa, keadaan proinflamasi dan keadaan protrombotik. Komponen-komponen tersebut merupakan kombinasi dari risiko penyerta, risiko utama dan risiko mengancam.<sup>5,7</sup>

Prevalens *MetS* pada orang dewasa di Amerika Serikat hampir 22% yang ditentukan berdasarkan kriteria NCEP/ATP III. Prevalens ini berkisar 6,7% pada usia 20-29 tahun dan meningkat menjadi 43,5% pada usia 60-69 tahun.<sup>8</sup> Prevalens *MetS* di Indonesia berdasarkan

penelitian di kota yang berbeda berkisar antara 22,94% sampai dengan 34%. Laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Penelitian yang dilakukan di Surabaya mendapatkan *MetS* pada 82,5% laki-laki yang diteliti dengan kelompok umur dekade 5 berkisar pada 44,1%.<sup>9-10</sup>

### Patogenesis sindrom metabolik

Penyebab *MetS* dibagi dalam tiga kelompok yaitu obesitas dan gangguan jaringan lemak, resistensi insulin serta kumpulan beberapa faktor risiko yang memperantarai komponen spesifik *MetS*. Beberapa faktor lain seperti usia, kondisi proinflamasi dan perubahan hormonal dapat memberikan kontribusi terhadap terjadinya *MetS*.<sup>6</sup>

### Obesitas dan distribusi abnormal lemak tubuh

Obesitas ditenggarai oleh ATP III merupakan faktor utama meningkatnya prevalensi *MetS*. Survei yang dilakukan oleh *National Health and Nutrition Evaluation* menunjukkan bahwa terdapat peningkatan prevalens obesitas sebesar 15-30% dalam dua dekade terakhir dan memberikan kontribusi terhadap terjadinya hipertensi, peningkatan kadar kolesterol serum, kadar kolesterol HDL yang rendah, hiperglikemia dan faktor-faktor lain yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler.<sup>6</sup>

Obesitas sentral adalah tipe obesitas yang paling berhubungan dengan risiko *MetS*. Penumpukan lemak di bagian perut akan menyebabkan terjadinya pelepasan beberapa produk antara lain *nonsterified fatty acids* (NEFA), sitokin, PAI-1 dan adiponektin yang makin meningkatkan faktor risiko tersebut.<sup>5,8</sup> Penelitian menunjukkan bahwa jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penyimpanan

lemak tetapi juga merupakan organ endokrin yang berperan penting dalam interaksi dengan signal endokrin, metabolik dan inflamasi untuk mengatur homeostasis energi. Adiposit telah dibuktikan mengsekresi berbagai macam protein ke dalam sirkulasi. Protein ini secara kolektif disebut sebagai adipositokin 35 yang sekarang lebih sering disebut sebagai adipokin, yaitu leptin, TNF- $\alpha$ , PAI-1, adiposin, resistin dan adiponektin. Adiponektin adalah golongan adipokin yang mempunyai peranan penting dalam berbagai efek biologis jaringan adiposa.<sup>9</sup>

Dampak adiponektin terhadap vaskuler dan kejadian aterosklerosis adalah meningkatkan efek vasodilatasi endotel, menekan tahapan kejadian aterosklerosis, menekan ekspresi molekul adhesi, menghambat produksi TNF- $\alpha$ , mengurangi efek pertumbuhan dari sel otot polos, menghambat efek LDL teroksidasi, menekan proliferasi, menghambat proliferasi dan migrasi sel endotel dan mengurangi penebalan tunika intima dan proliferasi sel otot polos.<sup>11</sup>

### Resistensi Insulin

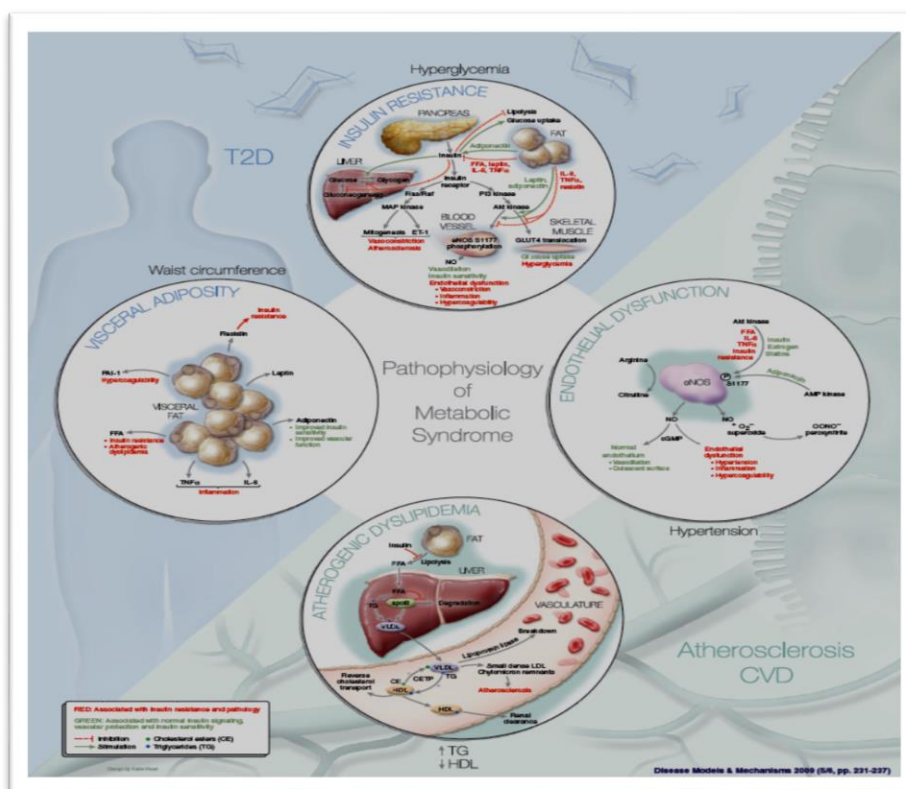
Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan komposisi lemak tubuh dan hal ini merupakan faktor predisposisi yang penting untuk terjadinya *MetS*. Pada individu obes dan *overweight* sensitivitas insulin akan berkurang dan terdapat bukti hiperinsulinemia postprandial akan tetapi terdapat perbedaan pada populasi yang berbeda. Populasi subgrup Asia selatan memiliki predisposisi untuk terjadinya resistensi insulin dan *MetS* walaupun IMT dalam kisaran normal (<25 kg/m<sup>2</sup>) hal inilah yang menyebabkan tingginya prevalensi DM tipe 2 dan kejadian kardiovaskuler pada populasi Asia selatan.

Resistensi insulin yang terjadi pada individu dengan dengan IMT normal ataupun *overweight* dalam derajat ringan-sedang disebut dengan resistensi insulin primer, terjadinya hal ini terkait akan genetik.<sup>5,8</sup>

Insulin pada konsentrasi fisiologis memiliki kerja sebagai antiinflamasi dan vasodilator yang diperantarai oleh pelepasan *nitric oxide* (NO) dan penghambatan faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF-κB). Resistensi insulin ditandai oleh terganggunya aktivasi jalur P13 kinase dan dipertahankannya sinyal melalui jalur MAP kinase yang menggeser

keseimbangan ke arah aterogenik, hal ini mungkin terjadi melalui amplifikasi sinyal yang berbeda. Resistensi insulin pada otot akan meningkatkan intoleransi glukosa yang makin diperburuk oleh glukoneogenesis di hepar yang telah mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin di hepar terjadi bersamaan dengan resistensi insulin di jaringan lemak, hal ini berhubungan dengan berkurangnya ambilan dan pelepasan asam lemak bebas yang akan diubah menjadi *triglyceride-rich very-low density lipoprotein* (VLDL).<sup>7</sup>

11



Gambar 1. Patogenesis *MetS*.<sup>6</sup>

**Diagnosis**

Kriteria untuk diagnosis klinik *MetS* direkomendasikan oleh 3 organisasi yaitu NCEP/ATP III, WHO dan *The American College of Endocrinology/American Association of Clinical*

*Endocrinologist* (ACE/AACE). Kriteria-kriteria yang ditetapkan tersebut memiliki kesamaan dalam banyak aspek tetapi disisi lain terdapat perbedaan yang mendasar pada penyebab utama *MetS*.<sup>5,8,9</sup>

Obesitas abdominal yang ditandai dengan peningkatan lingkaran pinggang merupakan kriteria pertama, hal ini mencerminkan prioritas yang diberikan terhadap obesitas abdominal sebagai kontributor *MetS*. Bukti laboratoris untuk resistensi insulin tidak diperlukan untuk diagnosis menurut kriteria ini. *MetS* yang ditetapkan oleh NCEP/ATP III tidak memasukkan DM tipe 2 sebagai kriteria diagnosis.<sup>5</sup>Gambar 1. Patogenesis *MetS*.<sup>6</sup>

**Diagnosis**

Kriteria untuk diagnosis klinik *MetS* direkomendasikan oleh 3 organisasi yaitu NCEP/ATP III, WHO dan *The American College of Endocrinology/ American Association of Clinical*

*Endocrinologist (ACE/AACE)*. Kriteria-kriteria yang ditetapkan tersebut memiliki kesamaan dalam banyak aspek tetapi disisi lain terdapat perbedaan yang mendasar pada penyebab utama *MetS*.<sup>5,8,9</sup>

Obesitas abdominal yang ditandai dengan peningkatan lingkaran pinggang merupakan kriteria pertama, hal ini mencerminkan prioritas yang diberikan terhadap obesitas abdominal sebagai kontributor *MetS*. Bukti laboratoris untuk resistensi insulin tidak diperlukan untuk diagnosis menurut kriteria ini. *MetS* yang ditetapkan oleh NCEP/ATP III tidak memasukkan DM tipe 2 sebagai kriteria diagnosis.<sup>5</sup>

Tabel 2. Kriteria Diagnosis *MetS*

Unsur Sindrom Metabolik	WHO	NCEP ATP III	ACE
Hipertensi	Dalam pengobatan antihipertensi dan/atau TD >140/90mmHg	Dalam pengobatan antihipertensi atau TD >130/85 mmHg	TD > 130/85 mmHg
Dislipidemia	Plasma TG >150 mg/dL dan/atau HDL-C L < 35 mg/dL P < 40 mg/dL	Plasma TG >150 mg/dL HDL-C L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL	Plasma TG >150 mg/dL HDL-C L < 40 mg/dL P < 50 mg/dL
Obesitas	IMT > 30 kg/m <sup>2</sup> dan/atau rasio perut-pinggul L > 0.90 P > 0.85	Lingkar perut L > 102 cm P > 88 cm	
Gangguan Metabolisme Glukosa	DM Tipe 2 atau TGT	GD Puasa >110 mg/dL	GD puasa 110-125 mg/dL 2 jam PP 140-200 mg/dL
Lain-lain	Mikroalbuminuria > 20µg/menit (30 mg/g Cr)		
Kriteria Diagnosis	DM Tipe 2 atau TGT dan 2 kriteria di atas. Jika toleransi glukosa normal, diperlukan 3 kriteria	Minimal 3 kriteria	

\*Dikutip dari kepustakaan 5 dan 7

Tahun 1998 WHO menetapkan kriteria untuk *MetS* dan menetapkan penyakit jantung sebagai akibat utamanya. Kriteria WHO memasukkan resistensi insulin sebagai kriteria yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis *MetS*. Bukti objektif terdapatnya resistensi insulin untuk memprediksi terjadinya diabetes dibandingkan kriteria yang ditetapkan oleh ATP III akan tetapi kerugiannya adalah dibutuhkan pemeriksaan glukosa yang lebih rinci sehingga akan memakan biaya dan waktu lebih banyak.<sup>5,8,9</sup>

Kriteria untuk menetapkan diagnosis *MetS* yang ditetapkan oleh ACE/AACE merupakan perpaduan antara kriteria ATP III dan WHO serta tidak mencatumkan jumlah faktor risiko yang harus terpenuhi untuk diagnosis *MetS* akan tetapi diputuskan melalui *clinical judgment*.<sup>7,9</sup>

## **SINDROM METABOLIK PADA ASMA**

Prevalensi asma meningkat di seluruh dunia selama setengah abad terakhir. Peningkatan ini sangat jelas di negara seperti Inggris dan Amerika Serikat. Peningkatan prevalensi asma bertepatan dengan peningkatan prevalensi obesitas dan sejak akhir 1990-an peneliti memfokuskan penelitian mereka pada hubungan sebab akibat antara kedua penyakit tersebut. Keterbatasan beberapa studi terhadap sindrom metabolik pada kelompok non obesitas yang juga menunjukkan bahwa hubungan antara komponen sindrom metabolik dan asma dapat bervariasi menurut status atopik.<sup>1,2,6</sup>

Kegemukan merupakan faktor risiko terjadinya asma, dan kegemukan merupakan komponen utama dari sindrom metabolik. Dari studi terbaru menunjukkan bahwa sindrom metabolik dan dua

komponennya (lingkar pinggang atas dan peningkatan gula darah atau diabetes) akan meningkatkan risiko kejadian asma pada usia dewasa. Studi yang dilakukan Dr. Brumpton dan kolega ini diberi nama dengan "*HUNT Study*", yang merupakan studi kohort prospektif dengan melibatkan para sukarelawan sebanyak 23.191 subyek yang pada awalnya tidak menderita asma pada *the Nord-Trøndelag Health Study* dari tahun 1985 sampai 2008. Sindrom metabolik pada awalnya menggunakan definisi dari *the Joint Interim Statement from several international organizations*. Sedangkan kejadian asma dilaporkan secara mandiri oleh partisipan selama masa *follow up* dengan rata-rata waktu selama 11 tahun.<sup>2</sup>

Dari studi tersebut memberikan hasil bahwa sindrom metabolik merupakan faktor risiko untuk terjadinya asma. Hubungan ini bersifat konsisten pada analisis sensitivitas menggunakan "*sticker asthma definition*". Di antara komponen sindrom metabolik terdapat dua hal yang berhubungan dengan insidens asma setelah penyesuaian untuk komponen metabolik lainnya, yaitu peningkatan ukuran lingkaran pinggang atas (obesitas) dan gula darah yang tinggi atau diabetes.<sup>2</sup>

### **1. Obesitas**

Obesitas memiliki efek mekanik yang penting untuk perubahan fisiologi paru; gejala yang timbul mirip asma. Obesitas menyebabkan penurunan sistem komplians paru, volume paru, dan diameter saluran napas perifer. Akibatnya, terjadi peningkatan hiperreaktivitas saluran napas, perubahan volume darah pulmoner, dan gangguan fungsi ventilasi perfusi. Penurunan sistem komplians paru pada obesitas disebabkan oleh penekanan dan infiltrasi jaringan lemak di dinding

dada, serta peningkatan volume darah paru. Dispneu merupakan gejala akibat terganggunya sistem ini. Selain itu, pada penderita obesitas aliran udara di saluran napas terbatas, ditandai dengan menurunnya nilai FEV1 dan FVC yang umumnya terjadi simetris. Penurunan volume paru berhubungan dengan berkurangnya diameter saluran napas perifer menimbulkan gangguan fungsi otot polos saluran napas. Hal ini menyebabkan perubahan siklus jembatan aktin-miosin yang berdampak pada peningkatan hiperreaktivitas dan obstruksi saluran napas.<sup>5,7</sup>

### **Obesitas dan Mediator Inflamasi**

Jaringan adiposit memproduksi sejumlah molekul pro-inflamasi yang berperan dalam sistem imun seperti interleukin (IL)-6, eotaxin, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ 1, leptin, dan adiponektin. Pada penderita obesitas produksi molekul-molekul tersebut meningkat sehingga menimbulkan respons inflamasi sistemik. Berikut informasi mengenai molekul-molekul yang berperan pada patogenesis asma.<sup>5</sup>

#### **a. IL-6**

Sel adiposit memproduksi IL-6 dan kadarnya berkorelasi dengan massa lemak tubuh total. Kadar IL-6 yang meningkat berhubungan dengan stimulasi terhadap histamin, IL-4, TNF- $\alpha$ , dan IL-1. Stimulasi terhadap IL-4 akan meningkatkan produksi IgE yang berperan penting pada asma. IL-6 juga berperan untuk terjadinya fibrosis subepitelial saluran napas, yang merupakan kunci terjadinya *remodeling* saluran napas pada asma.<sup>9,10</sup>

#### **b. Eotaxin**

Eotaxin merupakan kemokin yang berperan dalam migrasi eosinofil dari

darah ke saluran napas sehingga menimbulkan respons inflamasi pada penderita asma. Eotaxin pada manusia disekresikan oleh sel endotel, fibroblas, makrofag, sel epitel bronkus bersilia dan tidak bersilia, sel otot polos, kondrosit, dan eosinofil. Ditemukan bahwa jaringan adiposit juga mensekresikan eotaxin dan kadarnya meningkat baik pada tikus percobaan maupun manusia yang obesitas. Selain itu percobaan penurunan berat badan pada manusia menyebabkan menurunnya kadar eotaxin plasma. Hal ini membuktikan bahwa kadar eotaxin yang meningkat pada obesitas akan meningkatkan risiko seseorang menderita asma.<sup>12</sup>

#### **c. TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  juga dihasilkan oleh sel adiposit dan kadarnya berhubungan langsung dengan massa lemak tubuh. Selain itu, diketahui bahwa pada asma terjadi peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang meningkatkan produksi sitokin T helper (Th)-2 yakni IL-4 dan IL-6 di epitel bronkus.<sup>5</sup>

#### **d. TGF- $\beta$ 1**

Pada asma, TGF- $\beta$ 1 dihasilkan oleh eosinofil dan makrofag. Sitokin ini menyebabkan terjadinya transformasi fibroblas menjadi miofibroblas dan berdampak terhadap *remodeling* saluran napas.<sup>13</sup>

#### **e. Leptin**

Banyak penelitian yang menyatakan bahwa leptin merupakan faktor yang berperan dalam hubungan antara obesitas dan asma. Leptin merupakan hormon yang diproduksi oleh adiposit dan kadarnya meningkat pada penderita obesitas. Melalui pengaturan di hipotalamus, leptin berfungsi mengatur asupan energi dan

metabolisme tubuh. Selain itu, leptin memiliki peran dalam pengaturan respons inflamasi pada penderita obesitas yakni mengatur proliferasi dan aktivasi sel T, promosi angiogenesis, serta aktivasi sel monosit dan makrofag. Kadar leptin dalam darah dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya asma pada anak.<sup>5</sup>

#### **f. Adiponektin**

Adiponektin memiliki peran sebagai anti- inflamasi termasuk di saluran napas. Pada obesitas terjadi penurunan kadar adiponektin serum sehingga mempermudah terjadinya respons inflamasi, seperti pada asma.<sup>5</sup>

### **2. Diabetes melitus**

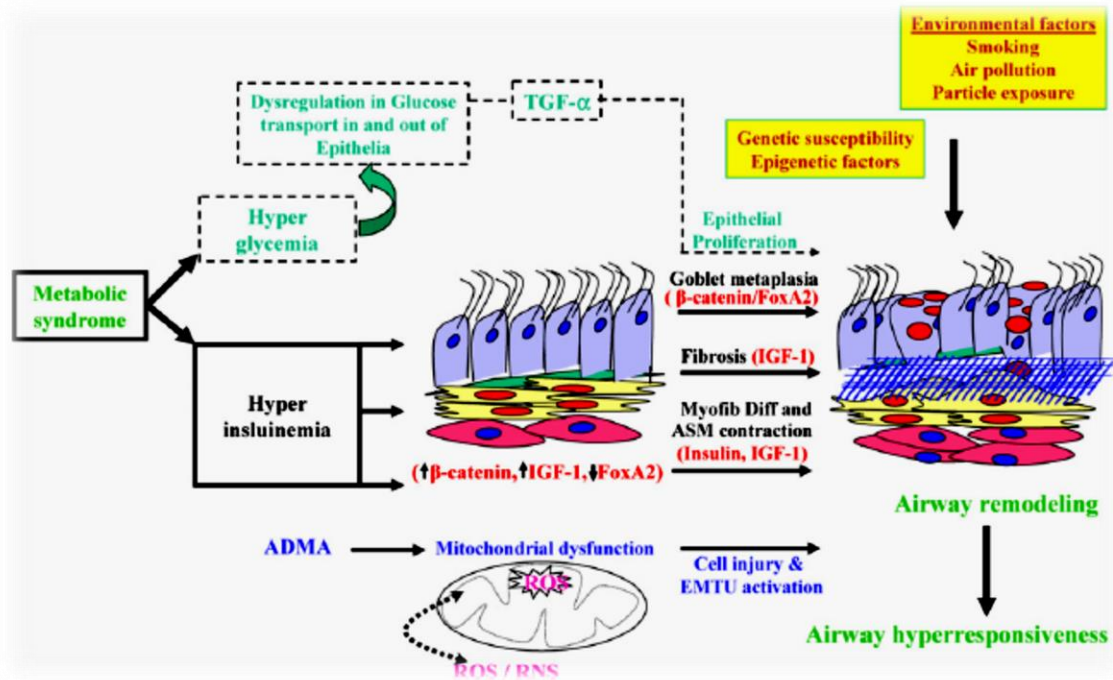
Diabetes merupakan penyebab atau juga merupakan hasil dari *MetS*. Keadaan diabetik dapat mempengaruhi fungsi paru. Penelitian yang dilakukan oleh *Copenhagen City Heart Study* membuktikan terjadinya penurunan nilai  $VEP_1$  sebesar 25 ml pada kelompok pasien diabetes dibandingkan kontrol. Yeh dkk.<sup>13</sup> menunjukkan pada DM tipe 2 terjadi penurunan nilai  $KVP$  dan  $VEP_1$  dibandingkan dengan kontrol. Hal ini berhubungan dengan dengan derajat hiperglikemia, lamanya mengidap diabetes dan intensitas terapi antidiabetik serta juga berhubungan dengan merokok. Efek diabetes dan

hiperglikemia terhadap fungsi paru lebih menonjol pada perokok sehingga memberi kesan terdapat hubungan timbal balik antara kedua hal tersebut.<sup>13</sup>

Sindrom metabolik sangat berhubungan dengan perubahan fungsi beberapa tipe sel, termasuk sel endotelial vaskuler, sel epitel ginjal, dan epitel glandular. Epitel atau subepitel saluran napas apakah juga terjadi gangguan pada pasien sindrom metabolik masih belum jelas namun sangat masuk akal terjadi juga gangguan (gambar 2). Selain berfungsi sebagai pertahanan fisik, epitel saluran napas juga merangsang beberapa proses keseimbangan sebagai respons terhadap stres eksternal, stres lingkungan dan perubahan struktur.<sup>14</sup>

Berdasarkan penelitian pada hewan coba (mencit) dan manusia, ada dua jalur utama yang serupa dan independen berubah pada sindrom metabolik dan asma, yaitu metabolisme nitric oxide-arginine dan program sel oleh insulin dan insulin-like growth factors (IGF). Bioavailabilitas arginin dan sintesa endotelial nitric oxide berkurang pada asma dan sindrom metabolik. Insulin diketahui dapat menginduksi hiperkontraktiliti otot halus saluran napas. Pada mencit dengan asma alergi didapatkan peningkatan IGF-1.<sup>11, 12</sup>





Gambar 2. Skema kemungkinan mekanisme hubungan antara sidrom metabolik dan obese-asma. Hiperinsulinemia dan peningkatan IGF 1 memicu metaplasia sel goblet, diferensiasi myofibroblas dan kontraksi otot polos saluran napas. Hiperглиkemia dan disregulasi transport glukosa pada epitel saluran napas mungkin menginduksi proliferasi epitel. Metil-arginin seperti ADMA yang meningkat pada sindrom metabolik mungkin menyebabkan disfungsi dari mitokondria dan stres oxo-nitrosative. Hal ini akan mengakibatkan cedera saluran napas, mengganggu airway remodelling.<sup>11</sup>

epitel yang sehat, diproduksi nitrat oksida dalam tingkat rendah dengan cara yang diatur dari *L-arginine* oleh eNOS, yang mengaktifkan *Guanyl cyclase* terlarut dan, melalui produksi cGMP mengatur sejumlah proses homeostatis penting lainnya. Walaupun secara alami substrat untuk eNOS adalah arginin, adanya inhibitor endogen seperti *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) bersaing untuk menempel pada

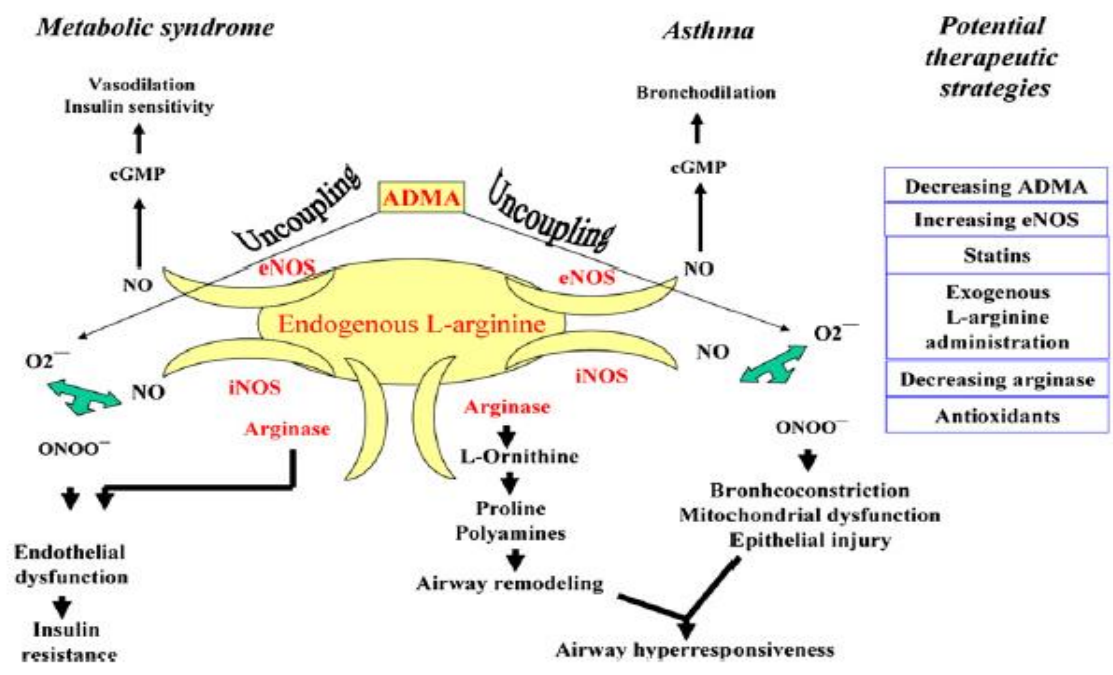
eNOS. Menempelnya eNOS pada ADMA akan mengakibatkan terbentuknya reaktif oksigen. Adanya spesies reaktif oksigen akan menyebabkan terbentuknya toksik nitrogen reaktif lebih banyak. Stres oxo-nitrosative akan mengganggu homeostasis.<sup>14</sup>

Baru-baru ini, dilaporkan bahwa mitokondria dari sel epitel saluran napas menunjukkan morfologi abnormal dan fungsinya berkurang pada tikus yang asma, disebutkan bahwa disfungsi mitokondria memperburuk respons alergi. Penelitian pada manusia telah menunjukkan bahwa ada penurunan bioavailabilitas *L-arginin* untuk metabolisme sel normal pada obesitas/sindrom metabolik serta asma. Pada obesitas dan sindrom metabolik, terjadi peningkatan protein dan berkurangnya sensitivitas insulin terhadap metabolisme protein, yang menyebabkan tinggi *methyl-arginines* (NMMA, SMMA, ADMA) yang membatasi arginin dan bioavailabilitas pembentukan NO oleh eNOS. Peningkatan ADMA dan berkurangnya fungsi eNOS mengakibatkan adanya

gangguan relaksasi. Subyek dengan asma memiliki aktivasi keseluruhan yang lebih besar NOS dan jalur arginase dibandingkan dengan yang sehat pada subyek kontrol. Menggunakan model metabolisme arginin -NO ditunjukkan pada gambar 3, empat strategi terapi untuk membalikkan disfungsi metabolik ini dapat ditempuh dengan : a. meningkatkan regulasi fungsi eNOS, b. Menurunkan ADMA, c. menghambat arginase dan d. suplementasi *L-arginine*.<sup>11</sup>  
*Program sel oleh insulin dan IGF*

Efek resistensi insulin berbeda-beda pada beberapa jaringan, yang terutama terlihat pada otot dan jaringan

lemak. Walaupun efek sensitifitas insulin pada paru pasien sindrom metabolik belum diketahui, namun seperti jaringan lain, salah satu efeknya adalah hiperinsulinemia yang disertai penurunan *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBP-1 dan -3) dan meningkatkan IGF bebas. Insulin dan IGF bebas mempunyai efek pada proliferasi sel. Status hiperinsulinemia pada paru akan meningkatkan masa otot halus saluran napas atau kontraksi. Insulin dan IGF 1 juga secara tidak langsung menginduksi metaplasia mukus dan resistensi insulin.<sup>11, 13</sup>



Gambar 3. Pada org sehat ada L-arginin yang menghasilkan NO dan dengan cGMP dapat membuat homeostasis. Pada pasien sindrom metabolik dan asma terdapat gangguan pada L-arginin, lebih banyak diambil oleh iNOS dan arginase → radikalbebas → reaktif nitrogen → disfungsi endotel dan terjadi hiperresponsif dari saluran napas.<sup>11</sup>

**RINGKASAN**

Asma sering diikuti dengan satu atau lebih kondisi ekstraparu yang salah satunya adalah *MetS*. Hal ini merupakan konsekuensi sistemik akibat proses inflamasi atau penyakit komorbid yang berkembang bersamaan seiring dengan faktor risiko yang sama (peningkatan lingkaran pinggang dan peningkatan gula darah).

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko mengawali terjadinya asma, meningkatkan prevalensi dan derajat penyakit, serta menurunkan efikasi obat yang digunakan dalam terapi. Obesitas sangat berkaitan dengan terjadinya sindrom metabolik yang dalam penatalaksanaannya, sindrom metabolik terdiri dari dua pilar, yaitu tatalaksana penyebab (berat badan lebih / obesitas dan inaktivitas fisik) serta tatalaksana faktor risiko lipid dan non lipid.

Sindrom metabolik sering dijumpai pada pasien asma dan dihubungkan dengan keluaran klinis yang buruk.

Dengan memperhatikan konsep sindrom metabolik dapat dibuat keputusan tentang pengobatan yang akan diberikan. Dengan demikian dampak sindrom metabolik merupakan temuan individual. Penurunan berat badan dapat mengurangi sensitifitas insulin dan dengan sendirinya menurunkan faktor risiko. Beberapa kelainan yang berhubungan dengan resistensi insulin tidak selalu disebabkan kelebihan jaringan lemak, akan tetapi peran dari komposisi asupan makan sangat menentukan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Maranatha D. Asma Bronkial. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru 2010. Edisi 10. Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair – RSUD Dr. Soetomo Surabaya. 2010: 55-73
2. Ben Michael Brumpton, Carlos Arturo Camargo Jr, Pal Richard Romundstad, Arnulf Langhammer, Yue Chen<sup>4</sup> and Xiao-Mei Mai. Metabolic Syndrome and incidence of Asthma in Adults : the HUNT study. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1495–1502
3. Djanggan Sargowo, Sri Andarini. Dalam: Pengaruh komposisi Asupan Makan terhadap Komponen Sindrom Metabolik pada Remaja. *Jurnal Kardiologi Indonesia.* 2011;32(1): 15-22.
4. PDPI. Asma. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. PDPI. 2006; 20-27
5. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the national heart, lung and blood institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues related to definition. *Circulation.* 2004;109: 433-8
6. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009 May-Jun; 2(5-6): 231–237.
7. Miranda PJ, DeFronzo RA, Callif RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanism. *Am Heart J.* 2005;149: 33-45.
8. Pranoto A, Kholili U, Tjokroprawiro A, Hendramartono, Sutjahya A, Murtiwi S, et al. Metabolic syndrome as observed in Surabaya. Dalam: Naskah Lengkap National Obesity Symposium II. Surabaya. 2005: 245-6.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel R, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation.* 2005;112: 2735-52
10. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction In: *Diabetes & Metabolism.* 2008 November;34(5): 447-54.
11. Anurag Agrawal, Ulaganathan Mabalirajan, Tanveer Ahmad, and Balaram Ghosh. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Resp Cell Mol.* 2011;44(3): 270-5.
12. Adeyeye et al. Understanding asthma and the metabolic syndrome – a Nigerian report. *International archives of medicine.* 2012;5: 1-7
13. Suchita Singh, Y. S. Prakash, Allan Linneberg, and Anurag Agrawal.

- Review article: “Insulin and the Lung: Connecting Asthma and Metabolic Syndrome”. *Journal of Allergy*. 2013;2013: 1-5
14. Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J*. 2010;35: 1235–1242.
15. Bateman ED, et al. Global strategy for asthma management and prevention 2012 (update). *Global Initiative for Asthma*; 2012: 16-22