

## Overuse of $\beta_2$ -Agonist Medications in Patients with Asthma: A Literature Review

Daffa Agustian Pujianto, Dara Anggieta Octaryani<sup>1</sup>, Regina Fauziah<sup>3</sup>, Kayisa Issyakirawahyu<sup>4</sup>, Zahra Aqiqah, Alifa Syifa Fauziah, Heri Ridwan\*

Program Studi S1 Keperawatan Kampus Sumedang, Kampus Daerah Sumedang, Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

\*Correspondence: Heri Ridwan. Address: Jalan Mayor Abdurahman, Sumedang Selatan (Gedung 1) dan Desa Licin, Cimalaka (Gedung 2 dan 3), Sumedang, Jawa Barat; Email: heriridwan@upi.edu

Received: 26 November 2025 ◦ Revised: 30 Desember 2025 ◦ Accepted: 31 Desember 2025

### ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by reversible bronchial obstruction and airway hyperresponsiveness.  $\beta_2$ -agonists, especially short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA), act as quick-relief medications because they do not address the underlying inflammation of asthma. However, excessive use of  $\beta_2$ -agonists increases the risk of severe exacerbations, reduced asthma control, and increased mortality. This study aims to review the characteristics of  $\beta_2$ -agonists and the phenomenon of overuse in asthma patients. A literature review was conducted by searching articles in the Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed databases using the keywords “asthma,” “ $\beta_2$ -agonist,” “Short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA),” and “overuse,” covering the period from 2015 to 2025. Selection was performed using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method, through a process of screening titles, abstracts, and full-text based on inclusion criteria. SABA overuse was defined as the use of  $\geq 3$  canisters per year or exceeding the reasonable limit of reliever use for symptom control. Several countries reported high prevalence of overuse, namely 15.9% in Taiwan, 30% in Sweden, 36–38% in Germany, and 44.8% in Canada. Excessive use of  $\beta_2$ -agonists is associated with an increase in recurrent exacerbations, the need for oral corticosteroids, decreased lung function, and an increased risk of mortality. Therefore, controlling inflammation through the use of inhaled corticosteroids (ICS) remains the mainstay of asthma therapy to prevent complications and reduce dependence on SABA.

### ABSTRAK

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis pada saluran napas yang ditandai oleh obstruksi bronkus yang bersifat reversibel serta hiperresponsivitas saluran napas.  $\beta_2$ -agonis, terutama short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA), berperan sebagai obat pereda cepat (reliever) karena tidak mengatasi peradangan yang mendasari asma. Namun, penggunaan  $\beta_2$ -agonis secara berlebihan meningkatkan risiko eksaserbasi berat, penurunan kontrol asma, hingga peningkatan angka kematian. Penelitian ini bertujuan mengulas karakteristik  $\beta_2$ -agonis serta fenomena penggunaan berlebihan (overuse) pada pasien asma. Literature review dilakukan melalui pencarian artikel pada database Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed menggunakan kata kunci “asthma”, “ $\beta_2$ -agonist”, “Short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA)”, dan “overuse”, dengan rentang tahun 2015–2025. Seleksi dilakukan menggunakan metode Proses telaah literatur dilakukan mengikuti tahapan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), melalui proses screening judul, abstrak, dan full-text berdasarkan kriteria inklusi. Overuse SABA didefinisikan sebagai penggunaan  $\geq 3$  canister per tahun atau melebihi batas wajar penggunaan reliever untuk kontrol gejala. Beberapa negara melaporkan prevalensi overuse yang tinggi, yaitu 15,9% di Taiwan, 30% di Swedia, 36–38% di Jerman, dan 44,8% di Kanada. Penggunaan berlebihan  $\beta_2$ -agonis dikaitkan dengan peningkatan eksaserbasi berulang, kebutuhan kortikosteroid oral, penurunan fungsi paru, serta peningkatan risiko mortalitas. Oleh karena itu, pengendalian inflamasi melalui penggunaan inhaled corticosteroids (ICS) tetap menjadi pilar utama terapi asma untuk mencegah komplikasi dan mengurangi ketergantungan pada SABA.

**Keywords:** *asthma;  $\beta_2$ -agonist; short-acting  $\beta_2$ -agonis (SABA); overuse*

### Pendahuluan

Asma menyebabkan lebih dari 455.000 kematian setiap tahunnya dan masih menjadi salah satu masalah kesehatan global dengan lebih dari 260 juta penderita (World Health Organization (WHO), 2024). Penyakit inflamasi kronis saluran napas ini ditandai dengan obstruksi bronkus yang

bersifat reversibel dan hiperresponsivitas saluran napas, yang memicu gejala seperti sesak, batuk, dan *wheezing* (Global Initiative for Asthma (GINA), 2022). Hal tersebut menjadikan bronkodilator golongan agonis  $\beta_2$ -adrenergik ( *$\beta_2$ -agonis*) sebagai obat “penyelamat” (*reliever*) yang paling sering digunakan oleh pasien dalam

manajemen asma karena efeknya yang cepat dalam merelaksasi otot polos bronkus (Billington et al., 2017).

$\beta_2$ -agonis bekerja dengan menstimulasi reseptor  $\beta_2$ -adrenergik dan meningkatkan kadar cAMP untuk mengurangi kontraksi otot polos saluran napas (De Pascali et al., 2022). Berdasarkan durasi kerjanya, terdapat *short-acting  $\beta_2$ -agonist* (SABA) seperti salbutamol dan terbutalin yang bekerja cepat dalam hitungan menit, serta *long-acting  $\beta_2$ -agonists* (LABA) seperti salmeterol dan formoterol yang digunakan untuk kontrol jangka panjang (Emeryk & Emeryk-Maksymiuk, 2020). Meskipun efektif, penggunaan  $\beta_2$ -agonis berlebihan (*overuse*) terutama SABA tanpa pengobatan pengontrol (ICS) terbukti meningkatkan risiko eksaserbasi berat, penurunan kontrol asma, hingga peningkatan kematian (Nwaru et al., 2020).

Data dari SABINA Programme menunjukkan bahwa lebih dari 30% pasien asma di berbagai negara menggunakan  $\geq 3$  canister SABA per tahun, angka yang secara resmi didefinisikan sebagai *overuse* dalam berbagai studi epidemiologi dan juga selaras dengan perhatian GINA terhadap penggunaan *reliever* yang berlebihan. Angka  $\geq 3$  canister ini menjadi indikator kuat bahwa pasien tidak memiliki kontrol inflamasi yang adekuat dan berpotensi masuk ke dalam pola penggunaan *reliever* yang tidak tepat. Korelasi ini semakin diperkuat dengan tingginya angka eksaserbasi berulang dan rawat inap pada kelompok pengguna SABA berlebihan (Nwaru et al., 2020). *Overuse*  $\beta_2$ -agonis juga dapat memicu beberapa fenomena seperti desensitisasi reseptor  $\beta_2$ , penurunan respons bronkodilatasi, dan tachyphylaxis, yang membuat pasien semakin bergantung pada dosis lebih tinggi meskipun efeknya semakin kecil (Tokmakova et al., 2022).

Fenomena ini menjadi masalah besar karena masih banyak pasien dan bahkan tenaga kesehatan yang hanya mengandalkan SABA sebagai monoterapi, padahal panduan GINA 2024 secara tegas melarang penggunaan SABA tunggal dan merekomendasikan kombinasi ICS-formoterol sebagai terapi dasar untuk mencegah komplikasi. Kondisi ini pada akhirnya memperparah siklus ketergantungan terhadap SABA, di mana semakin sering digunakan,

semakin menurun pula efektivitasnya. Oleh karena itu, kajian literatur ini bertujuan untuk mengulas secara sistematis penggunaan berlebihan obat  $\beta_2$ -agonis, dengan menyoroti karakteristik obat  $\beta_2$ -agonis dan fenomena penggunaan berlebih (*overuse*) obat  $\beta_2$ -agonis pada pasien asma.

## Metode

Artikel ini disusun menggunakan metode literature review dengan pendekatan naratif untuk membahas secara komprehensif fenomena penggunaan berlebihan obat  $\beta_2$ -agonis pada pasien asma. Pendekatan naratif dipilih untuk memberikan pemahaman yang mendalam berdasarkan sintesis teori dan temuan empiris dari berbagai sumber ilmiah yang relevan. Proses telaah literatur mengikuti tahapan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) yang meliputi identifikasi, skrining, kelayakan, dan inklusi (Parums, 2021).

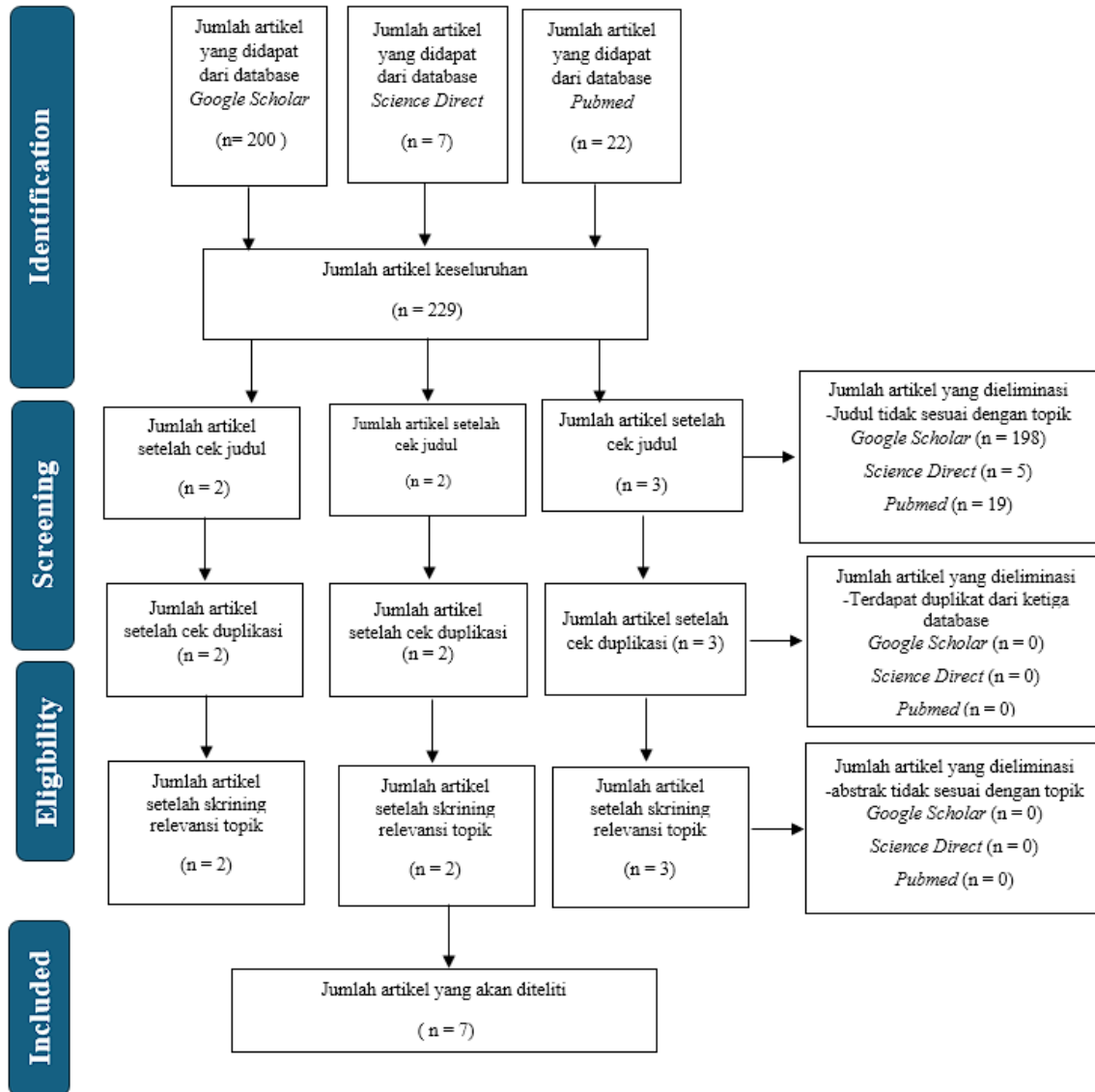
Pencarian literatur dilakukan menggunakan tiga basis data utama: Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Kombinasi kata kunci dirumuskan dengan operator Boolean untuk mendapatkan hasil pencarian yang lebih tepat, relevan, dan terstruktur (Alharbi & Stevenson, 2020). Kombinasi kata kunci yang digunakan sebagai berikut ("*asma*" OR "*asthma*") AND (" *$\beta_2$ -agonis*" OR " *$\beta_2$ -agonist*") AND (" *$\beta_2$ -agonists kerja pendek*" OR "*SABA*") AND ("*penggunaan berlebihan*" OR "*overuse*").

Tahap identifikasi awal menemukan total 229 artikel (Google Scholar = 200; ScienceDirect = 7; PubMed = 22). Seluruh artikel diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap skrining, 222 artikel dieliminasi dengan alasan: tidak relevan dengan topik  $\beta_2$ -agonis, tidak memuat konteks *overuse*, tidak fokus pada asma, atau berada di luar ruang lingkup klinis. Pemeriksaan duplikasi dilakukan antar-database, namun tidak ditemukan artikel duplikat yang memenuhi kriteria seleksi.

Pada tahap kelayakan (*eligibility*), artikel dianalisis dalam bentuk full text untuk menilai kesesuaian isi, metodologi, dan kualitas bukti.

Kriteria inklusi mencakup: artikel dengan desain penelitian kohort, cross-sectional, retrospektif, atau studi deskriptif yang membahas penggunaan  $\beta_2$ -agonis; dipublikasikan pada rentang tahun 2015–2025; berbahasa Indonesia atau Inggris; tersedia dalam bentuk full text; dan memuat pembahasan

terkait kata kunci pencarian. Artikel yang tidak memenuhi kriteria tersebut dikeluarkan dari proses analisis. Melalui serangkaian tahapan tersebut, diperoleh 7 artikel yang memenuhi syarat dan digunakan sebagai dasar kajian dalam penelitian ini.



Gambar 1. Diagram alur PRISMA proses seleksi artikel.

**Hasil**

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Disertakan dalam Tinjauan Literatur

| No | Penulis              | Sumber         | Judul  | Metode  | Ringkasan Hasil  |
|----|----------------------|----------------|--|---|--|
| 1. | (Nwaru et al., 2020) | Google Scholar | Overuse of short-acting $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a | Penelitian ini menggunakan <i>cohort study</i> dengan menghubungkan data dari registri nasional Swedia, pasien asma berusia 12–45 tahun | Analisis ini melibatkan 365.324 pasien asma dengan rata-rata usia sekitar 27 tahun, dan lebih dari setengahnya adalah perempuan. |

| No | Penulis | Sumber | Judul  | Metode  | Ringkasan Hasil   |
|----|---------|--------|--|---|---|
|    |         |        | nationwide cohort study of the global SABINA programme | dengan dua atau lebih koleksi obat untuk penyakit paru obstruktif selama tahun 2006–2014 diikutsertakan. Penggunaan SABA berlebih didefinisikan sebagai koleksi lebih dari dua tabung SABA dalam periode dasar 1 tahun setelah inklusi. Penggunaan SABA dikelompokkan menjadi 3–5, 6–10, dan $\geq 11$ tabung per tahun dasar. Regresi Cox digunakan untuk mengkaji hubungan antara penggunaan SABA dan eksaserbasi (rawat inap dan/atau klaim kortikosteroid oral) serta mortalitas. | Dari seluruh populasi, sekitar 30% pasien menggunakan lebih dari dua kanister SABA per tahun, mencakup kelompok pemakai 3–5 kanister, 6–10 kanister, hingga lebih dari 11 kanister. Penggunaan SABA berlebih ini berkaitan erat dengan tingginya angka eksaserbasi, termasuk kejadian rawat inap dan kunjungan gawat darurat, serta lebih banyaknya komorbiditas yang dimiliki pasien. Pola penggunaan tersebut juga bersifat persisten, karena mayoritas pasien yang sudah berlebih di awal tetap menunjukkan penggunaan berlebih sepanjang periode pemantauan. Seiring meningkatnya jumlah kanister yang digunakan, risiko eksaserbasi turut bertambah—pasien yang menggunakan 3–5, 6–10, dan $\geq 11$ kanister menunjukkan peningkatan risiko berturut-turut. Tren serupa juga terlihat pada risiko kematian: angka mortalitas, |

| No | Penulis              | Sumber         | Judul  | Metode   | Ringkasan Hasil  |
|----|----------------------|----------------|--|--|--|
|    |                      |                |  |  | baik kematian umum, kematian terkait pernapasan, maupun kematian akibat asma, meningkat sejalan dengan tingginya jumlah kanister SABA yang dikonsumsi.   |
| 2. | (Wang et al., 2021)  | PubMed         | The prevalence and outcome of short-acting $\beta$ 2-agonists overuse in asthma patients in Taiwan | Penelitian ini menggunakan <i>Cohort retrospektif</i> . Studi nasional berbasis database program Pay-for-Performance Taiwan yang mencakup 218.039 pasien asma usia 12–100 tahun, dengan analisis penggunaan canister SABA dalam satu tahun. Pasien dibandingkan antara kelompok pengguna $\leq 2$ canister dan kelompok overuse ( $\geq 3$ atau $\geq 7$ canister), kemudian dianalisis risiko eksaserbasi dan mortalitas. | Hasil menunjukkan bahwa 15.9% pasien merupakan pengguna berlebihan SABA, dan kelompok yang menggunakan $\geq 7$ canister/tahun memiliki risiko eksaserbasi dan kematian paling tinggi. <i>Overuse</i> ditemukan lebih tinggi pada pasien yang juga menggunakan ICS, yang menunjukkan bahwa pasien tetap bergantung pada SABA meskipun sudah memakai terapi pengontrol. Temuan ini memperlihatkan hubungan kuat antara penggunaan SABA berlebih dengan peningkatan kejadian eksaserbasi, perburukan inflamasi jalan napas, dan risiko kematian yang lebih tinggi. |
| 3. | (Worth et al., 2021) | Google Scholar | Prevalence of overuse of short-acting beta-2 agonists (SABA) and associated                        | Studi <i>retrospektif</i> ini menggunakan data layanan kesehatan elektronik anonim dari basis data   | Penelitian ini melibatkan 15.640 pasien yang menerima resep SABA, terdiri dari   |

| No | Penulis | Sumber | Judul   | Metode  | Ringkasan Hasil  |
|----|---------|--------|---|---|--|
|    |         |        | factors among patients with asthma in Germany | <p><i>Disease Analyzer</i> (IQVIA). Sebanyak 15.640 pasien asma berusia <math>\geq 12</math> tahun yang menerima <math>\geq 1</math> resep SABA antara Juli 2017 dan Juni 2018 di 924 praktik dokter umum dan 22 praktik pneumologis (PN) diikutsertakan. Penggunaan SABA berlebihan</p> <p>didefinisikan sebagai <math>\geq 3</math> inhaler yang diresepkan (<math>\sim 200</math> semprotan masing-masing) selama periode studi. Hubungan antara penggunaan SABA berlebihan</p> <p>dan spesialisasi dokter, langkah-langkah Global Initiative for Asthma (GINA) (berdasarkan pengobatan asma), usia, jenis kelamin, dan penggunaan <i>inhaled corticosteroids</i> (ICS)/agonis beta kerja panjang (LABA) diperkirakan menggunakan regresi multivariabel untuk pasien</p> <p>dengan asma yang kemungkinan sedang (langkah GINA 2) dan kemungkinan berat</p> | <p>13.030 pasien yang ditangani dokter umum (GP) dan 2.610 pasien yang ditangani dokter spesialis paru (PN). Pasien di PN umumnya lebih tua, lebih banyak perempuan, dan lebih banyak yang berada pada langkah terapi GINA 4–5. Dalam satu tahun, 36% pasien dokter umum dan 38% pasien dokter spesialis paru menggunakan tiga inhaler SABA atau lebih. Sebagian kecil bahkan mencapai <math>\geq 12</math> inhaler. Penggunaan SABA berlebihan lebih sering ditemukan pada pasien dengan langkah GINA yang lebih tinggi, pada laki-laki, dan pada pasien yang juga menggunakan ICS/LABA. Hasil analisis menunjukkan bahwa risiko penggunaan SABA berlebihan lebih tinggi pada pasien yang dirawat dokter umum, meningkat pada pasien di langkah GINA 4–5, dan lebih besar pada pasien laki-laki. Tidak ada variabel lain yang</p> |

| No | Penulis               | Sumber        | Judul   | Metode<br>(langkah GINA 3–5).   | Ringkasan Hasil   |
|----|-----------------------|---------------|---|---|---|
|    |                       |               |   |   | menunjukkan pengaruh signifikan.  |
| 4. | (Baron et al., 2021)  | PubMed        | High Use of SABAs is Associated with Higher Exacerbation Rate in Dutch Patients with Asthma   | Penelitian <i>cohort retrospektif</i> menggunakan data registri nasional Swedia pada pasien asma usia 12–45 tahun (2006–2014). Penggunaan SABA diklasifikasikan berdasarkan jumlah canister per tahun (0–2, 3–5, 6–10, ≥11). <i>Outcome</i> yang dinilai adalah eksaserbasi dan mortalitas. Analisis menggunakan regresi logistik dan <i>Cox proportional hazards</i> , disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, tingkat terapi, dan komorbiditas. | Hasil ini menunjukkan bahwa 30% pasien asma mengalami <i>overuse</i> SABA (>2 canister/tahun). <i>Overuse</i> lebih banyak terjadi pada laki-laki, usia muda, dan pasien dengan komorbiditas. Hasil ini juga menunjukkan bahwa semakin banyak canister yang digunakan, semakin tinggi risiko eksaserbasi dan kematian. Selain itu, penggunaan SABA berlebihan cenderung berlangsung menetap tanpa peningkatan terapi ICS, sehingga menunjukkan manajemen asma yang belum optimal. |
| 5. | (Molina et al., 2023) | ScienceDirect | Clinical Consequences of the Overuse of Short-Acting $\beta$ 2-Adrenergic Agonist (SABA) in the Treatment of Asthma in Spain: The SABINA Study<br>Consecuencias clínicas del uso excesivo de los agonistas adrenérgicos $\beta$ 2 de acción corta | Study <i>cross-sectional, longitudinal</i> dan <i>retrospektif</i> pada layanan kesehatan primer dan spesialis di Spanyol   | Hasil menunjukkan bahwa komorbiditas alergi cukup tinggi pada pasien asma, terutama rinitis alergi (55,3%) dan dermatitis atopik (35,4%). Mayoritas pengguna SABA berlebihan mengalami sedikitnya satu eksaserbasi, baik pada awal (98,0%) maupun selama tindak lanjut (99,0%). Penggunaan SABA yang berlebihan lebih besar pada individu   |

| No | Penulis               | Sumber        | Judul  | Metode  | Ringkasan Hasil   |
|----|-----------------------|---------------|--|---|---|
|    |                       |               | (SABA) en el tratamiento del asma en España: el estudio SABINA)                                      |   | dengan asma sedang hingga berat dibandingkan dengan asma ringan. Penggunaan SABA yang berlebihan ini dihubungkan dengan jumlah eksaserbasi selama masa tindak lanjut, dengan peningkatan 1,52 kali lipat dalam perkiraan jumlah eksaserbasi/tahun dibandingkan dengan pasien yang diresepkan $\leq 2$ tabung SABA.  |
| 6. | (Visser et al., 2024) | ScienceDirect | Short-acting $\beta$ 2-agonists (SABA) overuse in asthma and patients' perceptions for this behavior | Studi kuantitatif <i>cross-sectional</i> yang diulang setiap tahun dilakukan dari tahun 2017-2021 menggunakan data dispensasi apotek dalam konteks dunia nyata, pada pasien asma berusia 18-45 tahun dilanjutkan dengan studi kualitatif pada pasien yang mengalami penyalahgunaan SABA dengan kuesioner dan wawancara. | Hasil menunjukkan bahwa data dispensasi tersedia dari 87% apotek komunitas pada tahun 2017 dan 95% pada tahun 2021. Prevalensi penggunaan SABA berlebih selama 5 tahun studi yaitu 20,6%. Peningkatan ICS-formoterol dan penurunan dispensasi SABA diamati pada pasien yang memulai terapi inhalasi pada tahun 2021. Sebanyak 53 pasien asma mengisi kuesioner dan 43 diantaranya terkonfirmasi mengalami penggunaan SABA yang berlebih, menghasilkan nilai prediksi positif sebesar 81% dengan |

| No | Penulis             | Sumber | Judul   | Metode   | Ringkasan Hasil  |
|----|---------------------|--------|---|--|--|
|    |                     |        |   |  | perilaku utama mencakup 7 tema.  |
| 7. | (CÔTÉ et al., 2024) | Pubmed | “Optimizing Asthma Treatment: The Overuse of Oral Corticosteroids and Short-Acting $\beta_2$ -Agonists in Canadian Prescription Practice” | Penelitian ini menggunakan <i>retrospektif-deskriptif</i> berbasis data dari IQVIA private drug plan database (2020–2023) di Kanada. | Studi ini menganalisis lebih dari 1,18 juta pasien asma di Kanada dan menemukan bahwa penggunaan SABA dan OCS secara berlebihan merupakan masalah nasional yang signifikan. Sebanyak 65.1% pasien memiliki klaim SABA, dan rata-rata penggunaan mencapai 3,2 klaim per tahun, dengan 44.8% pasien mengalami overuse. Pada kelompok asma berat, angka ini lebih tinggi, yaitu rata-rata 4.5 klaim SABA dengan 59% overuse. Selain itu, 2.4% populasi asma menggunakan $\geq 2$ klaim OCS dan $\geq 3$ klaim SABA sekaligus, dan menariknya, 81% dari kelompok ini bukan asma berat, yang menunjukkan bahwa overuse juga meluas pada pasien asma ringan/sedang. Penelitian ini menekankan bahwa penggunaan berlebihan SABA dan OCS merupakan tanda kuat dari kontrol asma yang |

| No | Penulis | Sumber | Judul | Metode | Ringkasan Hasil  |
|----|---------|--------|-------|--------|--|
|    |         |        |       |        | buruk dan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang, sehingga diperlukan evaluasi ulang terapi untuk mencegah dampak merugikan seperti kekambuhan berat, penurunan fungsi paru, dan risiko kardiovaskular. |

Interpretasi dari keseluruhan studi menunjukkan pola yang seragam bahwa penggunaan SABA secara berlebihan merupakan penanda penting dari buruknya pengendalian asma. Di berbagai populasi dan sistem layanan kesehatan, proporsi pasien dengan overuse SABA berada pada kisaran yang cukup tinggi dan cenderung lebih sering ditemukan pada pasien dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi, adanya komorbiditas, serta pada individu yang tetap bergantung pada SABA meskipun sudah menggunakan terapi pengontrol. Seluruh studi memperlihatkan hubungan yang konsisten antara peningkatan jumlah kanister atau klaim SABA dengan meningkatnya risiko eksaserbasi, kebutuhan rawat inap, kunjungan gawat darurat, dan bahkan mortalitas.

Penggunaan SABA yang berlebihan juga tampak bersifat menetap dari waktu ke waktu dan tidak disertai dengan penyesuaian terapi pengontrol yang memadai. Temuan ini menunjukkan bahwa overuse SABA bukan hanya terjadi pada pasien asma berat, tetapi juga umum ditemukan pada pasien asma ringan hingga sedang, sehingga mengindikasikan adanya masalah dalam praktik pengelolaan asma secara lebih luas. Secara keseluruhan, pola tersebut menegaskan bahwa penggunaan SABA yang berlebihan harus

dipandang sebagai sinyal peringatan klinis yang kuat dan memerlukan evaluasi serta optimalisasi terapi untuk mencegah luaran buruk jangka panjang.

## Pembahasan

### Mekanisme Obat $\beta_2$ -Agonis

Salah satu bronkodilator yang paling sering digunakan adalah obat  $\beta_2$ -agonis, yang umumnya diresepkan untuk meredakan gejala akut asma (Nwaru et al., 2020). Berdasarkan durasi kerjanya, obat ini dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu agonis beta-2 kerja pendek inhalasi (SABA) dan agonis beta-2 kerja panjang inhalasi (LABA) (Worth et al., 2021).

SABA digunakan untuk meredakan gejala akut yang muncul secara tiba-tiba, tetapi tidak menargetkan peradangan saluran napas yang menjadi dasar penyakit. Sebaliknya, LABA berperan sebagai obat pengontrol jangka panjang dan biasanya diberikan dalam kombinasi dengan *inhaled corticosteroids* (ICS) untuk membantu mengendalikan asma, terutama pada pasien dengan tingkat keparahan sedang hingga berat.

Sebagai bronkodilator, kelompok  $\beta_2$ -agonis mampu memberikan perbaikan gejala dalam waktu singkat, namun tidak bekerja pada proses inflamasi yang menjadi dasar penyakit asma (Molina et al., 2023). Karena keterbatasan tersebut, terapi ini umumnya dipadukan dengan *inhaled corticosteroids* (ICS) untuk menjaga kontrol asma dan mencegah kekambuhan.

Penggunaan  $\beta_2$ -agonis tanpa disertai terapi antiinflamasi yang memadai dapat meningkatkan risiko gejala berulang atau serangan yang lebih berat, sehingga kombinasi dengan ICS menjadi bagian penting dalam penatalaksanaan jangka Panjang (Visser et al., 2024).

Penggunaan SABA dapat dikategorikan berlebihan (*overuse*) jika pasien menggunakannya  $\geq 2$  kali inhalasi per minggu, atau total penggunaan tahunan melebihi 104 Dosis Harian yang Ditentukan (DDD). Penggunaan SABA berlebihan ini merupakan indikator penting dari kontrol asma yang buruk dan berpotensi meningkatkan risiko hasil klinis yang merugikan. Oleh karena itu, pedoman terapi asma global terbaru, seperti yang dikeluarkan oleh *Global Initiative for Asthma* (GINA), telah mengubah paradigma pengobatan dengan menekankan perlunya membatasi atau menghilangkan penggunaan SABA sebagai monoterapi pereda, menggantikannya dengan terapi kombinasi yang mengandung kortikosteroid hirup (ICS) untuk mengatasi peradangan dasar (Visser et al., 2024).

### Fenomena Penggunaan Berlebihan

Fenomena penggunaan berlebihan atau disebut juga dengan *overuse* merupakan suatu kondisi dimana penggunaan obat melebihi batas wajar yang telah ditentukan dan nantinya dapat mengakibatkan dampak negatif bagi pasien (Visser et al., 2024). Beberapa prevalensi menyebutkan bahwa *overuse* SABA merupakan masalah global yang signifikan. Prevalensi di Taiwan menunjukkan angka 15,9% karena negara itu memiliki pengawasan ketat terhadap obat, di Swedia dengan angka 30% disebabkan oleh penggunaan tidak efektif pada ICS dan bahaya mengenai obat SABA, 36%-38% di Jerman terbukti karena kurangnya tingkat kepatuhan dalam mengontrol obat, dan yang paling tinggi yaitu sebesar 44,8% di Kanada disebabkan karena kurangnya biaya untuk obat pengontrol sehingga SABA digunakan secara berlebihan. Perbedaan angka tersebut merupakan bukti nyata bahwa masih banyak pasien asma yang belum bisa mengendalikan penyakitnya dengan baik. Penggunaan berlebihan bisa mengacu pada penggunaan inhaler pereda gejala (*reliever*) dengan dosis yang lebih (Wang et al., 2021). Secara klinis, penggunaan SABA berlebihan bisa

mencapai  $\geq 3$  tabung/tahun dan ada juga yang menyebutkan bahwa penggunaan SABA berlebihan sebanyak  $\geq 3$  kali dalam seminggu (Baron et al., 2021). Hal tersebut sangat membahayakan pasien karena obat SABA bukan hanya mengobati peradangan kronis yang mendasari penyakit asma melainkan hanya sebagai pereda gejalanya saja. Oleh karena itu, peningkatan bukti yang telah ada pada *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2019 telah mengubah rekomendasi dan tidak lagi menganjurkan pengobatan menggunakan SABA sebagai terapi (Molina et al., 2023).

Fenomena penggunaan berlebihan pada obat  $\beta_2$  agonis dapat disebabkan oleh beberapa faktor baik dari aspek klinis, demografi, dan perilaku pasien. Secara klinis, faktor utamanya adalah tingkat keparahan asma pada pasien. Kondisi ini seringkali berhubungan dengan kurangnya penggunaan *Inhaled corticosteroids* (ICS) yang berperan sebagai terapi pencegah anti-inflamasi meskipun penggunaan SABA berlebihan juga dikatakan lebih tinggi pada pasien yang secara bersamaan menggunakan ICS (Worth et al., 2021). Selain itu, usia lanjut dan jenis kelamin laki-laki juga dihubungkan dengan kecenderungan yang lebih tinggi untuk menjadi penggunaan berlebihan  $\beta_2$  agonis (Nwaru et al., 2020). Tidak hanya itu, perilaku pasien juga menjadi faktor yang memengaruhi penggunaan berlebihan  $\beta_2$  agonis karena pasien merasa ketergantungan pada SABA yang memiliki mekanisme sebagai penyelamat gejala secara cepat, hal ini dapat terjadi karena kurangnya pengetahuan pasien (Visser et al., 2024). Beberapa faktor yang memengaruhi tersebut dapat ditemukan pada pasien yang memiliki risiko penggunaan SABA secara berlebihan, dimana risiko tersebut banyak ditemukan pada pasien yang ditangani oleh dokter umum dibandingkan dengan pasien yang ditangani oleh ahli paru (Wang et al., 2021).

Pasien yang menggunakan SABA secara berlebihan cenderung mengalami eksaserbasi sedang hingga berat. Pola ini muncul karena SABA hanya memberikan bronkodilatasi cepat untuk meredakan gejala, tetapi tidak memiliki efek anti-inflamasi yang diperlukan untuk menangani peradangan kronis pada saluran napas.

Akibatnya, penggunaan SABA yang tinggi dapat menimbulkan kesan palsu bahwa asma terkontrol, padahal proses inflamasi terus berlanjut dan bahkan memburuk. Kondisi ini lebih sering terjadi pada pasien yang mencapai penggunaan  $\geq 11$  tabung SABA per tahun, di mana banyak di antaranya tidak menerima terapi pengontrol berbasis anti-inflamasi yang memadai, seperti *inhaled corticosteroids* (ICS). Kurangnya terapi pengontrol inilah yang kemudian meningkatkan risiko munculnya komorbiditas dan eksaserbasi berulang (Nwaru et al., 2020).

Studi SABINA di Spanyol menegaskan bahwa penggunaan SABA berlebihan berkaitan dengan usia, komorbiditas umum, dan tingkat keparahan asma menurut GINA. Komorbiditas yang paling sering muncul adalah rinitis alergi dan dermatitis atopik. Dalam tindak lanjut satu tahun, sebagian besar pengguna SABA berlebihan mengalami setidaknya satu eksaserbasi. Penggunaan SABA yang berlebihan juga meningkatkan perkiraan jumlah eksaserbasi tahunan sekitar 1,52 kali dibandingkan pasien yang memakai  $\leq 2$  tabung SABA (Molina et al., 2023). Pengguna SABA tinggi cenderung memiliki komorbiditas seperti obesitas, diabetes, dan penyakit arteri koroner, serta lebih sering menggunakan obat kesehatan mental yang menunjukkan adanya masalah kecemasan atau depresi. Secara keseluruhan, penggunaan SABA berlebihan mencerminkan asma yang lebih berat dan berhubungan dengan meningkatnya risiko eksaserbasi, kunjungan gawat darurat, serta kebutuhan OCS dan antibiotik yang lebih sering (Vähätalo et al., 2022).

Penggunaan SABA yang sering juga dapat menyebabkan desensitisasi dan down-regulation reseptor  $\beta_2$ , sehingga efektivitas obat menurun. Paparan agonis berulang memicu fosforilasi reseptor oleh GRKs dan PKA, yang kemudian menarik  $\beta$ -arrestin sehingga reseptor tidak lagi dapat menjalankan sinyal bronkodilatasi. Jika berlanjut, reseptor mengalami internalisasi dan degradasi, menyebabkan jumlah reseptor  $\beta_2$  di permukaan sel berkurang. Akibatnya, respons bronkodilator melemah selama serangan asma akut. Penggunaan SABA dalam dosis tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian

terkait asma, menegaskan pentingnya terapi pengontrol anti-inflamasi sebagai pendekatan utama (Nwaru et al., 2020).

## Kesimpulan

Hasil telaah berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) secara berlebihan merupakan indikator klinis yang sangat kuat bahwa kontrol asma tidak tercapai, karena pola ini berhubungan erat dengan meningkatnya risiko eksaserbasi sedang hingga berat, kebutuhan penggunaan kortikosteroid oral, kunjungan gawat darurat, rawat inap, hingga peningkatan angka mortalitas. Overuse ini juga dapat diprediksi melalui faktor-faktor seperti tingkat keparahan penyakit, ketidakefektifan terapi antiinflamasi, keberadaan komorbiditas seperti rinitis alergi, obesitas, diabetes, penyakit kardiovaskular, serta perilaku pasien yang bergantung pada efek cepat short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) tanpa memahami peran pengendalian inflamasi.

Konsistensi temuan tersebut menegaskan pesan klinis yang penting bahwa terapi antiinflamasi khususnya *inhaled corticosteroids* (ICS) atau kombinasi *inhaled corticosteroids* (ICS), long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) harus menjadi pilar utama penatalaksanaan asma, karena hanya terapi ini yang mampu mengatasi peradangan kronis pada saluran napas dan mencegah luaran klinis yang merugikan, sehingga short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA) tidak boleh dijadikan terapi tunggal maupun menjadi pusat penanganan. Oleh karena itu, mengurangi ketergantungan pada short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA), memastikan optimalisasi terapi pengontrol, serta mengidentifikasi pasien dengan risiko overuse merupakan langkah mendesak untuk menurunkan angka eksaserbasi, mencegah komplikasi jangka panjang, dan meningkatkan keselamatan serta kualitas hidup pasien asma.

## Referensi

- Alharbi, A., & Stevenson, M. (2020). Refining Boolean queries to identify relevant studies for systematic review updates. In *Journal of the American Medical Informatics Association* (Vol. 27, Issue 11, pp. 1658–1666). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa148>
- Baron, A. J., Flokstra de Blok, B. M. J., Kerstjens, H. A. M., Koopmans-Klein, G., Price, D. B., Sellink, A. A., Tsiligianni, I., & Kocks, J. W. H. (2021). High use of sabas is associated with higher exacerbation rate in dutch patients with asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 851–861. <https://doi.org/10.2147/JAA.S292943>
- Billington, C. K., Penn, R. B., & Hall, I. P. (2017).  $\beta_2$  Agonists. In *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 237, pp. 23–40). Springer New York LLC. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_64](https://doi.org/10.1007/164_2016_64)
- Côté, A., Beach, J., Reynolds, J., Usuba, K., Tusin, J., Ruddy, R., Tehrani, A., Jayakumar, M., Han, T. T. Y., & Wasserman, S. (2024). Optimizing Asthma Treatment: The Overuse Of Oral Corticosteroids And Short-Acting B2-Agonists In Canadian Prescription Practice. *Chest*, 166(4), A3920–A3922. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.2368>
- De Pascali, F., Ippolito, M., Wolfe, E., Komolov, K. E., Hopfinger, N., Lemenze, D., Kim, N., Armen, R. S., An, S. S., Scott, C. P., & Benovic, J. L. (2022).  $\beta_2$ -Adrenoceptor agonist profiling reveals biased signalling phenotypes for the  $\beta_2$ -adrenoceptor with possible implications for the treatment of asthma. *British Journal of Pharmacology*, 179(19), 4692–4708. <https://doi.org/10.1111/bph.15900>
- Emeryk, A., & Emeryk-Maksymiuk, J. (2020). Short-acting inhaled b2-agonists: Why, whom, what, how? *Advances in Respiratory Medicine*, 88(5), 443–449. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0132>
- Global Initiative for Asthma (GINA). (2022). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. <https://ginasthma.org/>(<https://ginasthma.org>)
- Molina, J., Plaza, V., Nuevo, J., Gutiérrez, M., Sicras-Mainar, A., & Valero, A. (2023). Clinical Consequences of the Overuse of Short-Acting  $\beta_2$ -Adrenergic Agonists (SABA) in the Treatment of Asthma in Spain: The SABINA Study. *Open Respiratory Archives*, 5(2). <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100232>
- Nwaru, B. I., Ekström, M., Hasvold, P., Wiklund, F., Telg, G., & Janson, C. (2020). Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *European Respiratory Journal*, 55(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- Parums, D. V. (2021). Editorial: Review articles, systematic reviews, meta-analysis, and the updated preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) 2020 Guidelines. In *Medical Science Monitor* (Vol. 27). International Scientific Information, Inc. <https://doi.org/10.12659/MSM.934475>
- Tokmakova, A., Kim, D., Goddard, W. A., & Liggett, S. B. (2022). Biased  $\beta$ -Agonists Favoring Gs over  $\beta$ -Arrestin for Individualized Treatment of Obstructive Lung Disease. In *Journal of Personalized Medicine* (Vol. 12, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jpm12030331>
- Vähätalo, I., Lehtimäki, L., Tuomisto, L. E., Karjalainen, J., Niemelä, O., Ilmarinen, P., & Kankaanranta, H. (2022). Long-Term Use of Short-Acting  $\beta_2$ -Agonists in Patients With Adult-Onset Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(8), 2074–2083.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.027>
- Visser, C. D., Faay, M. R. A., Özdemir, A., Guchelaar, H. J., & Teichert, M. (2024). Short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA) overuse in asthma and patients' perceptions for this behavior. *Respiratory Medicine*, 231. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107723>
- Wang, C. Y., Lai, C. C., Wang, Y. H., & Wang, H. C. (2021). The prevalence and outcome of short-acting  $\beta_2$ -agonists overuse in asthma patients in Taiwan. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 31(1). <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00231-1>
- World Health Organization (WHO). (2024, May 6). Asthma. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/asthma>
- Worth, H., Criée, C. P., Vogelmeier, C. F., Kardos, P., Becker, E. M., Kostev, K., Mokros, I., & Schneider, A. (2021). Prevalence of overuse of short-acting beta-2 agonists (SABA) and associated factors among patients with asthma in Germany. *Respiratory Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01701-3>