

Kajian Pustaka Efektivitas dan Efek Samping Terapi Kombinasi Budesonide - Formoterol Fumarate pada Pasien Asma

Literature Review of The Effectiveness and Side Effects of Budesonide – Formoterol Fumarate Combination Therapy in Asthma Patients

Riri Nur Oqviani^(a), Elisabeth Kasih^(a), Yufita Ratnasari Wilianto^(a)

^(a)Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia

Article info:

Received Date : 30/08/2022

Revised Date : 28/11/2022

Accepted Date : 16/03/2023

Keywords:

Budesonide-formoterol fumarate combination

Effectiveness

Side effects

FEV1

ACQ-5

Corresponding Authors:

Riri Nur Oqviani

Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya
Mandala Surabaya

Jalan Kalisari Selatan 1, Surabaya, Indonesia
60112, email: ririnuroqviani@gmail.com

Abstrak

Asma merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi kronis pada saluran pernapasan, ditandai dengan adanya gejala seperti mengi, sesak napas, sesak pada bagian dada, batuk yang terjadi secara berulang karena adanya penyumbatan dan keterbatasan aliran udara pada saluran pernapasan. Budesonide merupakan golongan obat kortikosteroid yang dapat memberikan efek pengobatan pada asma ketika diberikan dalam bentuk inhalasi. Formoterol fumarate merupakan golongan obat agonis beta-2 *long acting* yang bersifat bronkodilator setelah diberikan melalui inhalasi. Glukokortikoid (kortikosteroid) bekerja dengan menghambat respon pada jaringan yang mengalami proses inflamasi, dikombinasikan dengan *Long-Acting* β 2-Agonist yang merangsang reseptor adrenergi pada paru-paru sehingga dapat merelaksasikan otot polos bronkus. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan kajian pustaka mengenai efektivitas terapi dan efek samping dari pemberian terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate pada pasien asma, yang mana terdapat perubahan rekomendasi lini pengobatan dari dekade tahun terakhir ini (2021), di mana kombinasi kedua obat tersebut sudah digunakan di seluruh lini pengobatan pertama sampai kelima baik pada *preferred reliever* maupun *preferred controller* maka peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai efektivitas dan efek samping dari kedua obat tersebut. Proses pencarian artikel dilakukan menggunakan database PubMed dan didapatkan 9 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Hasil penelitian dari 9 artikel tersebut menunjukkan bahwa kombinasi budesonide 200 μ g dan formoterol fumarate 6 μ g yang digunakan 1 inhalasi 1-2 kali sehari efektif dalam mengurangi risiko eksaserbasi parah, inflamasi, serta baik untuk mengontrol gejala pada pasien dewasa dengan asma ringan sampai sedang yang dapat dilihat melalui skor ACQ-5 dan FEV1 serta aman digunakan dalam pengobatan asma kecuali dalam penggunaan jangka panjang (>48 minggu). Efek samping yang dapat muncul seperti nasofaringitis (35%) dan infeksi saluran pernapasan atas (32%).

Abstract

Asthma is a disease characterized by chronic inflammation of the respiratory tract, characterized by symptoms such as wheezing, shortness of breath, tightness in the chest, coughing that occurs repeatedly due to blockage and airflow limitation in the respiratory tract. Budesonide is a class of corticosteroid drugs that can provide a treatment effect on asthma when given in the form of inhalation. Formoterol fumarate is a class of long-acting beta-2 agonist drugs that are bronchodilator after being administered by inhalation. Glucocorticoid (corticosteroid) work by inhibiting the response in tissues undergoing an inflammatory process, combined with Long-Acting 2-Agonist which stimulates adrenergic receptors in the lungs so that it can relax bronchial smooth muscles. This study aimed to conduct a literature

review regarding the effectiveness of therapy and side effects of administering the combination therapy of budesonide-formoterol fumarate in asthma patients, in which there has been a change in line of treatment recommendations from the last decade (2021), where the combination of the two drugs has been used in all lines of treatment. From the first to the fifth treatment for both preferred reliever and preferred controller, researchers want to find out more about the effectiveness and side effects of the two drugs. The article searching process was carried out using the PubMed database and obtained 9 articles that matched the inclusion and exclusion criteria of the study. The results of the 9 articles showed that the combination of budesonide 200 µg and formoterol fumarate 6 µg used 1 inhalation 1-2 times a day was effective in reducing the risk of severe exacerbations, inflammation, and good for symptom control in adult patients with mild to moderate asthma who can be treated with asthma, seen through ACQ-5 and FEV1 scores and is safe to be used in the treatment of asthma except in long-term use (>48 weeks). Side effects that can arise such as nasopharyngitis (35%) and upper respiratory tract infections (32%).

PENDAHULUAN

Asma merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi kronis pada saluran pernapasan. Penyakit ini tergolong dalam penyakit heterogen yang ditandai dengan adanya gejala seperti mengi, sesak napas, sesak pada bagian dada, batuk yang terjadi secara berulang karena adanya penyumbatan dan keterbatasan aliran udara pada saluran pernapasan. Keterbatasan aliran udara yang ditimbulkan dapat disebabkan karena beberapa faktor seperti adanya paparan alergen, akibat dari kegiatan olahraga, perubahan pola makan, perubahan cuaca, serta karena infeksi virus yang dapat menyebabkan peradangan pada saluran napas (GINA, 2020).

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, diperkirakan angka kejadian asma di dunia terjadi pada 262 juta jiwa dan menyebabkan kematian pada 461.000 jiwa di seluruh dunia (WHO, 2019). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018, angka kejadian asma di Indonesia pada semua usia mulai dari tahun 2013 sampai pada tahun 2018 sudah mengalami penurunan yaitu dari angka 4,5% di tahun 2013 menjadi 2,4% di tahun 2018. Persentase angka kekambuhan asma di Indonesia dalam 12 bulan terakhir di tahun 2018 mencapai angka 57,5%, dengan persentase angka kekambuhan pada pasien laki-laki lebih sedikit dibandingkan dengan perempuan yakni 56,1% untuk laki-laki dan 58,8% untuk perempuan.

Penatalaksanaan asma berdasarkan *Global Initiative for Asthma* (GINA) pada tahun 2020 dibagi menjadi 3 macam kategori pengobatan yaitu sebagai *controller*, *reliever* dan terapi tambahan untuk pasien asma berat. Kombinasi kortikosteroid-formoterol fumarate dosis rendah merupakan kombinasi *Controller* yang digunakan untuk mengurangi peradangan pada saluran napas, mengendalikan gejala, mengurangi resiko terjadinya eksaserbasi dan penurunan fungsi paru-paru. Golongan obat

kortikosteroid pada dosis rendah dikombinasikan dengan golongan *short-acting beta-agonist* atau dengan obat formoterol merupakan *Reliever* yang digunakan untuk menghilangkan gejala yang diperlukan seperti gejala eksaserbasi dan asma yang memburuk (GINA, 2020).

Budesonide merupakan golongan obat kortikosteroid yang dianggap sebagai pilihan awal dalam memulai pengobatan pada asma yang membutuhkan kortikosteroid, karena memiliki jumlah data keamanan yang besar, maka peneliti lebih memilih budesonide dibandingkan dengan beclometasone (Dipiro, 2020). Budesonide dapat memberikan efek pengobatan pada asma ketika diberikan dalam bentuk inhalasi, efek yang diberikan yaitu sebagai anti inflamasi. Obat ini efektif pada asma ringan, sedang hingga berat. Efek samping yang dapat ditimbulkan pada pemberian kortikosteroid inhalasi yaitu seperti disfonia (suara serak dan lemah), batuk, dan kandidiasis orofaringeal. Formoterol fumarate merupakan golongan obat agonis beta-2 *long acting* yang bersifat bronkodilator setelah diberikan melalui inhalasi. Keuntungan dari pemberian obat tersebut adalah durasi kerja yang lebih lama yaitu hingga 12 jam. Pada penderita asma direkomendasikan penggunaan kombinasi golongan obat agonis beta-2 *long acting* dengan golongan obat kortikosteroid yang diberikan melalui inhalasi, kombinasi tersebut ditujukan untuk terapi awal pasien (Brunton, Chabner dan Knollmann, 2011).

Menurut *Global Initiative for Asthma* (GINA), kombinasi penggunaan kortikosteroid-formoterol fumarate digunakan sebagai lini pengobatan pertama dan kedua pada *preferred controller* serta pada lini pengobatan *preferred reliever* dalam 2 tahun terakhir yaitu pada tahun 2019 dan 2020, sedangkan lini pengobatan pada usia remaja sampai dewasa di tahun 2018 tidak direkomendasikan penggunaan kombinasi tersebut, melainkan direkomendasikan penggunaan golongan obat *short-acting beta-agonist*

sebagai lini pengobatan pertama dan kortikosteroid dosis rendah pada lini pengobatan kedua pada *preferred reliever*. Kombinasi kortikosteroid dengan formoterol direkomendasikan untuk *preferred reliever* pada lini pengobatan ketiga sampai kelima. Pada tahun 2021 kombinasi kedua obat tersebut digunakan pada seluruh lini pengobatan pertama sampai kelima baik pada *preferred reliever* maupun *preferred controller*. Maka berdasarkan perubahan rekomendasi lini pengobatan dari dekade tahun terakhir ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai efektivitas dan efek samping dari kedua obat tersebut.

Berdasarkan penjelasan di atas peneliti ingin mengkaji dan mengetahui lebih lanjut mengenai efektivitas (*Forced Expiratory Volume (FEV1)*, *Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)*) dan efek samping dari penggunaan terapi kombinasi antara obat budesonide dan formoterol fumarate, yang mana penggunaan terapi kombinasi tersebut disarankan dan menjadi lini pengobatan pertama untuk

mengontrol gejala pasien serta sebagai *preferred reliever* menurut *Global Initiative for Asthma (GINA)* pada pasien asma.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non-eksperimental dengan menggunakan pendekatan *narrative review* untuk mengkaji efektivitas dan efek samping pada penggunaan kombinasi budesonide-formoterol fumarate sebagai terapi pasien asma. Pencarian pustaka menggunakan *database online* yang dipublikasikan pada Pubmed, baik artikel ilmiah yang menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Metode *searching strategy* juga digunakan pada pencarian untuk mendapatkan artikel ilmiah dengan tepat seperti menggunakan *MeSH term* dan PICO (Tabel 1). Kata kunci yang digunakan pada *MeSH term* yaitu, “budesonide, formoterol fumarate *drug combination [MeSH Term]*”.

Tabel 1. Strategi pencarian literatur dengan PICOT

Kata kunci PICOT	Deskripsi
<i>Patient</i>	Asma
<i>Intervention</i>	Kombinasi budesonide-formoterol fumarate
<i>Comparison</i>	-
<i>Outcome</i>	Efektivitas: a. <i>Forced Expiratory Volume (FEV1)</i> b. <i>Asthma Control Questionnaire (ACQ)</i> Efek samping
<i>Time</i>	5 tahun (2017-2021)

Kriteria inklusi digunakan dalam penelitian yaitu artikel berbahasa Indonesia dan bahasa Inggris tahun 2017-2021 dengan metode penelitian *Randomized Controlled Trial (RCT)*, kohort, *case control*, dan *cross-sectional*; subjek penelitian pasien asma yang menggunakan terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate, usia ≥ 12 tahun. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel dengan topik yang relevan hanya berupa abstrak; artikel predator; dan artikel yang tidak utuh (*full text*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

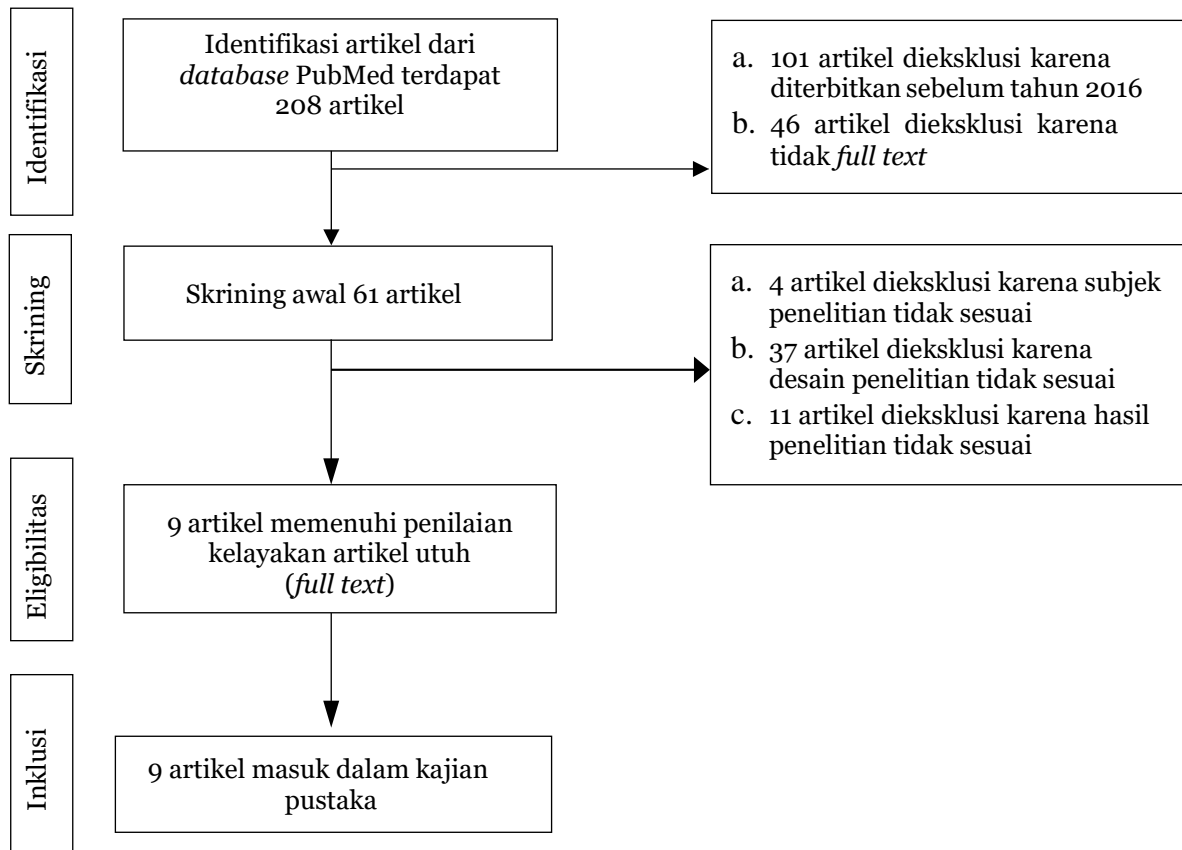
Berdasarkan hasil kajian pustaka sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta proses pemilihan artikel sesuai dengan bagan alur yang sudah ditetapkan, ada 9 artikel yang memenuhi kriteria tersebut dan dimasukkan dalam proses kajian pustaka yang dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil skrining pustaka mengenai efektivitas dari masing-masing artikel dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil skrining pustaka mengenai efek samping dari masing-masing artikel dapat dilihat pada Tabel 3.

Kombinasi terapi budesonide-formoterol fumarate merupakan obat yang termasuk dalam golongan obat kortikosteroid dan *Long Acting*

β_2 -Agonist yang penggunaannya direkomendasikan oleh *Global Initiative for Asthma (GINA)* pada tahun 2021. Penggunaan kombinasi kedua obat tersebut direkomendasikan oleh GINA pada lini pengobatan pertama sampai kelima baik pada *Preferred controller* dan *preferred reliever*. Kriteria yang digunakan dalam penelitian yaitu pasien dengan asma, berusia ≥ 12 tahun, yang menggunakan terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate. Mekanisme kerja budesonide, termasuk dalam golongan obat kortikosteroid yang mengontrol laju sintesis protein, menekan migrasi polimorfonuklear leukosit atau fibroblas, mengembalikan permeabilitas kapiler dan stabilitas lisosom pada tingkat sel untuk mencegah atau mengendalikan peradangan, dengan waktu paruh 4,7 jam. Mekanisme kerja formoterol fumarate yang termasuk dalam golongan obat *Long Acting β_2 -Agonist* yaitu dengan melemaskan otot polos bronkus dengan aksi selektif pada reseptor β_2 dengan sedikit efek pada denyut jantung serta memiliki efek kerja panjang atau *long acting*, dengan waktu paruh 8-10 jam. Untuk durasi kerja kombinasi obat tersebut sekitar 12 jam dengan peningkatan kontrol pada pernapasan terjadi 15 menit setelah penggunaan obat. Kedua

obat tersebut dikombinasikan dengan tujuan dapat mengurangi risiko terjadinya eksaserbasi, karena penggunaan kortikosteroid tunggal dalam dosis tinggi dapat memberikan efek samping pada pasien seperti eksaserbasi parah sehingga dapat diberikan kombinasi dengan obat formoterol fumarate pada dosis rendah untuk mengurangi resiko terjadinya eksaserbasi tersebut. Rekomendasi penggunaan kombinasi

obat budesonide-formoterol fumarate pada asma oleh GINA pada tahun 2021, juga didukung oleh bukti-bukti ilmiah yang sudah dikumpulkan, bukti tersebut menunjukkan adanya perbaikan kondisi asma yang dapat dilihat berdasarkan efektivitas (FEV₁, dan ACQ-5) serta beberapa efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan kombinasi tersebut.



Gambar 1 Proses Kajian Pustaka

Pada proses pengumpulan bukti ilmiah terdapat 9 artikel yang menunjukkan adanya perbaikan kondisi asma pasien setelah menggunakan kombinasi kedua obat tersebut. Dari 9 artikel tersebut, terdapat delapan artikel yang menggunakan desain penelitian *Randomized Controlled Trial* dan satu artikel yang menggunakan metode penelitian kohort. Terdapat dua artikel yang membahas mengenai efek samping dari penggunaan kombinasi obat, dan untuk parameter efektivitas 9 artikel yang dikumpulkan membahas mengenai parameter yang dapat menunjukkan perbaikan pada pasien asma baik dengan Skor FEV₁ atau dengan ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*).

Berdasarkan 9 artikel ilmiah yang digunakan dalam kajian pustaka, penggunaan kombinasi budesonide-formoterol fumarate banyak diberikan pada pasien asma ringan yaitu ada 7 artikel, 1 artikel diberikan pada

pasien asma ringan sampai sedang, dan 1 artikel lagi diberikan untuk *preferred controller* dan *maintenance*. Dari 9 artikel yang digunakan terdapat 3 artikel yang membahas mengenai efek samping yang muncul akibat penggunaan kombinasi budesonide-formoterol fumarate dalam dosis budesonide 200 µg dan formoterol fumarate 6 µg dengan lama pemberian >48 minggu. Untuk penggunaan dosis obat dari 9 artikel semuanya diberikan dengan dosis kombinasi budesonide 200 µg dan formoterol fumarate 6 µg yang diberikan dalam sediaan inhalasi. Hasil keseluruhan dari 9 artikel menyatakan bahwa penggunaan terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate yang digunakan sesuai kebutuhan atau keadaan pasien, mengurangi risiko eksaserbasi parah, inflamasi, lebih efektif, serta baik untuk mengontrol gejala pada pasien dewasa dengan asma ringan sampai sedang.

Pengertian asma sendiri berdasarkan *Global Initiative for Asthma* (GINA) pada tahun 2020 yaitu suatu penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi kronis pada saluran pernapasan. Asma dapat menimbulkan gejala yang sangat bervariasi, bahkan gejala bisa hilang dan tidak dirasakan selama kurun waktu tertentu, namun tidak menutup kemungkinan bahwa gejala juga dapat timbul secara tiba-tiba (episodik). Maka untuk mengontrol asma dapat dilakukan dengan bantuan ACQ-5. Menurut Henderson *et al.* (2013), ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) merupakan alat yang digunakan untuk membantu menilai kontrol asma secara oportunistik selama konsultasi, dengan adanya pertanyaan dari ACQ-5 dapat mendorong tinjauan pengobatan, memperkuat manfaat kepatuhan dan meningkatkan keterampilan manajemen diri, yang dapat meningkatkan kontrol asma jangka panjang. ACQ-5 terdiri dari 5 pertanyaan tentang gejala asma pada minggu sebelumnya dimana masing-masing pertanyaan diberi skor dengan kisaran 0 (tidak ada gangguan) sampai 6 (gangguan maksimum) serta skor keseluruhan yaitu rata-rata dari lima tanggapan tersebut. Hasil skor ACQ-5 diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, pertama <0,75 yang menunjukkan asma terkontrol baik, kedua skor 0,75-1,5 yang menunjukkan asma terkontrol sebagian, ketiga skor >1,5 yang menunjukkan asma tidak terkontrol, penurunan skor 0,5 merupakan perbedaan minimal yang penting secara klinis. Parameter ACQ-5 dilihat dari 6 artikel yang dikaji berada di antara skor 0,75-1,5 yang menunjukkan asma terkontrol sebagian, hal tersebut dikarenakan terdapat data pasien yang hilang pada *post*-terapi skor ACQ-5. Namun menurut O'Byrne *et al.* (2018) apabila terjadi penurunan skor 0,5 unit dari sebelum pemberian terapi hal ini sudah menunjukkan adanya perbaikan secara klinis pada pasien. Hal ini juga ditunjang dengan adanya perbaikan melalui skor hasil FEV₁ (Bateman *et al.*, 2018; Hardy *et al.*, 2019; Beasley *et al.*, 2019; Reddel *et al.*, 2021; O'Byrne *et al.*, 2018; Bateman *et al.*, 2021) dan 1 artikel yang menunjukkan skor <0,75 yang menunjukkan asma terkontrol baik (Cheng *et al.*, 2020).

Pada pasien asma skor FEV₁ atau *Forced Expiratory Volume* digunakan untuk mengetahui tingkat keparahan obstruksi aliran udara pada asma, berdasarkan GINA pada tahun 2020 derajat asma dibedakan menjadi empat yaitu asma intermitten dengan skor FEV₁ >80%, asma ringan skor FEV₁ >80%, asma sedang skor FEV₁ 60%-80%, dan asma berat skor FEV₁ <60%. Dilihat dari 9 artikel yang dikaji semua menunjukkan hasil skor FEV₁ yang baik yaitu >80%, yang dapat diartikan bahwa dengan terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate dapat memperbaiki *Forced Expiratory Volume* pada pasien asma baik pada asma ringan

sampai sedang sesuai dengan hasil 9 artikel yang dikaji (Bateman *et al.*, 2018; Cheng *et al.*, 2020; Hardy *et al.*, 2019; Beasley *et al.*, 2019; Reddel *et al.*, 2021; O'Byrne *et al.*, 2020; O'Byrne *et al.*, 2018; Bateman *et al.*, 2021; FitzGerald *et al.*, 2021). Hal tersebut sesuai dengan mekanisme kerja kedua obat yaitu budesonide yang bekerja dengan mengembalikan permeabilitas kapiler serta mencegah atau mengendalikan peradangan dan formoterol fumarate yang bekerja dengan melemaskan otot polos bronkus (Lacy *et al.*, 2009).

Jika dilihat dari hasil penelitian terkait dengan efek samping yang ditimbulkan dari terapi kombinasi budesonide-formoterol fumarate mempunyai keamanan yang cukup baik, dari 9 artikel yang dikaji hanya 3 artikel yang menunjukkan adanya efek samping dalam dosis budesonide 200 µg dan formoterol fumarate 6 µg. Artikel pertama dengan lama pemberian 52 minggu menunjukkan sebanyak 437 subjek terjadi efek samping nasofaringitis yang terjadi pada 35% atau pada 153 subjek. Artikel kedua dengan lama pemberian 52 minggu menunjukkan sebanyak 220 subjek hanya terdapat beberapa subjek penelitian yang mengalami efek samping seperti nasofaringitis yang terjadi pada 21,2% atau pada 46 subjek, influenza 9% atau 20 subjek, infeksi saluran pernapasan bawah 6,3% atau 14 subjek, sakit kepala 4,1% atau 9 subjek, batuk 4,5% atau 10 subjek, sinusitis 4,1% atau 9 subjek, sakit punggung 3,2% atau 7 subjek, nyeri orofaringeal 2,3% atau 5 subjek, *ligament sprain* 3,6% atau 8 subjek, gastroenteritis 1,8% atau 4 subjek, kecemasan 2,7% atau 6 subjek, infeksi saluran pernapasan atas oleh virus 2,7% atau 6 subjek, sakit gigi 0,5% atau 1 subjek, migrain 2,3% atau 5 subjek (Beasley *et al.*, 2019). Artikel ketiga dengan lama pemberian >48 minggu menunjukkan efek samping yang lebih bervariasi dari 3366 subjek penelitian hanya terdapat beberapa subjek yang mengalami efek samping seperti oral kandidiasis yang terjadi pada 0,1% atau 4 subjek, infeksi kandida <0,1% atau 1 subjek, disfonia 0,2% atau 8 subjek, sakit kepala 2,2% atau 75 subjek, hipertensi 1,2% atau 41 subjek, bronkopneumonia meningkat 0,3% atau 9 subjek, kecemasan 0,3% atau 9 subjek, takikardia 0,2% atau 7 subjek, *angina pectoris* 0,2% atau 6 subjek, tremor 0,2% atau 6 subjek, palpitasi 0,1% atau 4 subjek, hipokalemia <0,1% atau 2 subjek, kejang otot 0,1% atau 4 subjek, insomnia 0,1% atau 5 subjek, diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik <0,1% atau 1 subjek, *metabolic bone effect and fractures* 0,4% atau 14 subjek, katarak atau glaukoma 0,1% atau 4 subjek, gangguan jiwa 0,2% atau 7 subjek, luka memar 0,3% atau 9 subjek, disgeusia <0,1% atau 1 subjek. Efek samping lokal secara keseluruhan sangat jarang terjadi yaitu hanya sebanyak 0,1% di antaranya

seperti oral kandidiasis, infeksi kandida dan disfonia (FitzGerald *et al.*, 2021). Berdasarkan pembahasan di atas ditunjukkan bahwa penggunaan terapi kombinasi budesonide 200 µg dan formoterol fumarate 6 µg yang digunakan 1 inhalasi 1-2 kali sehari aman digunakan sesuai dengan tujuan dari terapi kombinasi tersebut yaitu untuk mengurangi risiko eksaserbasi parah, inflamasi, lebih efektif, serta baik untuk mengontrol gejala pada pasien dewasa dengan asma ringan sampai sedang.

KESIMPULAN

Berdasarkan 9 jurnal yang digunakan

Daftar Pustaka

- Bateman, E.D., Helen, K.R., Paul, M.O., Peter, J.B., Nanshan, Z., Christina, K., Carin, J., Rosa, L., Agnieszka, S.P., and FitzGerald, J.M., 2018, As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma, *The New England Journal of Medicine*, 378(20): 1877- 1887.
- Bateman, E.D., O'Byrne, P.M., FitzGerald, J.M., Barnes, P.J., Zheng, J., Lamarca, R., Puu, M., Parikh, H., Alagappan, V., and Reddel, H.K., 2021, Positioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma effect of prestudy treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and 2, *Annals of the American Thoracic Society*, 18(12): 2007-2017.
- Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H.K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R.J., Harrison, T., Houghton, C., Oldfield, K., Papi, A., Pavord, I.D., Williams, M. and Weatherall, M., 2019, Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma, *The New England Journal of Medicine*, 380(21): 2020-2030.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C., 2011, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition, The McGraw-Hills Companies, New York.
- Cheng, S.L., Ho, M.L., Lai, Y.F., Wang, H.C., Hsu, J.Y., Liu, S.F., Huang, M.S., Lee, C.H., Lin, C.H., Hang, L.H., Liu, Y.C., Yang, K.Y., and Wang, J.H., 2020, Budesonide/formoterol anti-inflammatory reliever and maintenance or fluticasone propionate/salmeterol plus as-needed, short-acting β_2 agonist: real-world effectiveness in patients without optimally controlled asthma (REACT) study, *Drug Design, Development and Therapy*, 2020(14): 5441-5450.
- Chrastina, J., 2016, PICO(T) and PCD formats of clinically relevant question in the conceptualization of special education research, *Journal of Exceptional*, 1(8): 31-40.
- Dipiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D., Ellingrod, V., 2020, *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 11th Edition, The McGraw-Hills Companies, New York.
- FitzGerald, J.M., O'Byrne, P.M., Bateman, E.D., Barnes, P.J., Zheng, J., Ivanov, S., Lamarca, R., Larsdotter, U., Emerath, U., Jansen, G., Puu, M., Alagappan, V.K.T., Surmont, F. and Reddel, H.K., 2021, Safety of as-needed budesonide-mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies, *Drug Safety*, 44(2021): 467-478.
- Garrard, J., 2017, *Health Sciences Literature Review Made Easy The Matrix Method*, 5th Edition, Jones & Bartlett Learning, USA.
- GINA, 2020, Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Asthma, *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention*, <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- GINA, 2021, Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Asthma, *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention*, <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Hardy, J., Baggott, C., Fingleton, J., Reddel, H.K., Hancox, R.J., Harwood, M., Corin, A., Sparks, J., Hall, D., Sabbagh, D., Mane, S., Vohlidkova, A., Martindale, J., Williams, M., Shirlcliffe, P., Holliday, M., Weatherall, M. and Beasley, R., 2019, Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open label, multicentre, superiority, randomised controlled trial, *Lancet*, 394(10202): 919-928.
- Henderson, J., Hancox, K., Armour, C., Harrison, C., Miller, G., 2013, Asthma control in general practice-GP and patient perspectives compared, *Australian Family Physician*, 42(10): 740-743
- Hochadel, M., 2014, *Mosby's Drug Reference for Health Professions*, 4th Edition, Elsevier Mosby, USA.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018, *Hasil Utama RISKESDAS 2018*, Indonesia.
- Lacy, F.C., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., 2009, *Drug Information Handbook*, 17th edition, American Pharmacists Association, Lexi-Comp., Inc., New York.
- O'Byrne, P.M., FitzGerald, J.M., Bateman, E.D., Barnes, P.J., Zheng, J., Gustafson, P., Lamarca, R., Puu, M., Keen, C., Alagappan, V.K.T., and Reddel, H.K., 2020, Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study, *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(2): 149-158.
- O'Byrne, P.M., FitzGerald, J.M., Bateman, E.D., Barnes, P.J., Zhong, N., Keen, C., Jorup, C., Lamarca, R., Ivanov, S., Reddel, H.K., 2018, Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma, *The New England Journal of Medicine*, 378(20): 1865-1876.
- Reddel, H.K., O'Byrne, P.M., FitzGerald, J.M., Barnes, P.J., Zheng, J., Ivanov, S., Lamarca, R., Puu, M., Alagappan, V.K.T., and Bateman, E.D., 2021, Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol in adolescents with mild asthma, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(8): 3069-3077.
- Simbolon, D., 2021, *Literature Review untuk Penelitian Kesehatan*, BintangPustaka Madani, Yogyakarta
- Snyder, H., 2019, Literature review as a research methodology: an overview and guidelines, *Journal of Business Research*, 104(2019): 333-339.
- Straus, S.E., Glasziou, P., Richardson, W.S., Haynes, R.B., 2019, *Evidence-Based Medicine: How To Practice and Teach EBM*, 5th Edition, Elsevier, New York.
- World Health Organization, 2019, Asthma, diakses pada 23 Juli 2021, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/asthma>.

Tabel 2. Hasil skrining pustaka mengenai efektivitas

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Pembanding/ kelompok kontrol	Parameter	Hasil Efektivitas			
								Pre- Terapi	Post- terapi	Kesimpulan	
<i>As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide mild asthma in budesonide/formoterol</i>	Bateman <i>et al.</i> , 2018	Afrika Selatan	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	2089 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) dua kali sehari sesuai kebutuhan selama 52 minggu	Budesonide 200 µg (Pulmicort turbuheler) + terbutaline 0,5 mg (turbuheler) dua kali sehari	FEV1 ACQ-5	FEV1(%): 84,4±13,9 (asma ringan) ACQ-5: 1,51 ± 0,90	FEV1(%): 96,3±13,8 (asma terkontrol baik) (P=0,003) ACQ-5: 1,49 ± 0,89 (P<0,001)	Skor berkisar 0,75-1,5 yaitu asma terkontrol sebagian	ACQ-5 antara yaitu asma terkontrol sebagian
<i>Anti-inflammatory reliever and maintenance or fluticasone propionate/salmeterol plus as-needed, short-acting β₂ agonist: real-world effectiveness in patients without optimally controlled asthma (REACT) study</i>	Cheng <i>et al.</i> , 2020	Taiwan	Kohort	551 dengan asma tidak terkontrol	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) sesuai kebutuhan selama 16 minggu	Flutikason-Salmeterol (Seretide diskus) sesuai kebutuhan	ACQ-5	ACQ-5: 1,54±1,06	ACQ-5: 0,63±0,80 (p=0,004)	Skor <0,75 yaitu asma terkontrol baik	ACQ-5

Tabel 2. Lanjutan hasil skrining pustaka mengenai efektivitas

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Pembanding/ kelompok kontrol	Parameter	Hasil Efektivitas Pre-Terapi	Hasil Efektivitas Post-terapi	Kesimpulan
<i>Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL) a 52-week, open label, multicentre, superiority, randomised controlled trial</i>	Hardy et al., 2019	New Zealand	Randomized Controlled Trial	437 dengan asma ringan-sedang	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) satu inhalasi sehari selama 52 minggu	Budesonide 200 µg (turbuheler) 1 inhalasi 2 kali sehari + terbutaline 250 µg (turbuheler) 2 inhalasi sehari	FEV1 ACQ-5	FEV1: 87,8%±16,4 (asma terkontrol baik) ACQ-5: 1,15	FEV1: 87,8%±16,4 (asma terkontrol baik) ACQ-5: 1,1±0,8	Skor ACQ-5 berkisar antara 0,75-1,5 yaitu asma terkontrol sebagian
<i>Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma</i>	Beasley et al., 2019	New Zealand	Randomized Controlled Trial	220 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 1 inhalasi sehari dalam 52 minggu	Albuterol 100 µg 2 inhalasi sehari; Budesonide 200 µg (turbuheler) 1 inhalasi sehari	FEV1 ACQ-5	FEV1: 89,8%±14,1 (asma terkontrol baik) ACQ-5: 1,1±0,7	FEV1: 89,8%±14,1 (asma terkontrol baik) ACQ-5: 1,1±0,7	Skor ACQ-5 berkisar antara 0,75-1,5 yaitu asma terkontrol sebagian
<i>Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol in adolescents with mild asthma</i>	Reddel et al., 2021	Australia	Double-blind (Randomized Controlled Trial)	366 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 52 minggu	Budesonide 200 µg + terbutaline sesuai kebutuhan/ terbutaline 0,5 mg 2 kali sehari	FEV1 ACQ-5	FEV1: 87,95±13,86 (asma ringan)	FEV1: 89,8%±14,5 (asma terkontrol baik) (P<0,001) ACQ-5: 1,30±0,85	Skor ACQ-5 berkisar antara 0,75-1,5 yaitu asma terkontrol sebagian

Tabel 2. Lanjutan hasil skrining pustaka mengenai efektivitas

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Pembanding/ kelompok kontrol	Parameter	Hasil Efektivitas		Kesimpulan
								Pre-Terapi	Post-terapi	
<i>Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study</i>	O'Byrne et al., 2020	Kanada	Double-blind (Randomized Controlled Trial)	1279 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 52 minggu	Terbutaline 0,5 mg + budesonide 200 µg (turbuheler) 2 kali sehari	FEV1	FEV1: 84,2%±14,1	FEV1: 95,6%±13,7 (asma ringan)	Asma terkontrol baik
<i>Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma</i>	O'Byrne et al., 2018	Kanada	Double-blind (Randomized Controlled Trial)	1277 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg; formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 52 minggu	Terbutalin 0,5 mg (turbuheler) 2 kali sehari; budesonide 200 µg (turbuheler) 2 kali sehari	FEV1 ACQ-5	FEV1: 84,18%±14,24 (asma ringan) ACQ-5: 1,61±0,97	FEV1: 95,86%±14,02 (asma ringan) ACQ-5: 1,57±10,97	Skor ACQ-5 berkisar antara 0,75-1,5 yaitu asma terkontrol sebagian
<i>postioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma effect of pre study treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and2</i>	Bateman et al., 2021	Amerika	Double-blind (Randomized Controlled Trial)	3366 dengan asma ringan	Budesonide 200µg; formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 5 minggu	Budesonide 200 µg + terbutaline 0,5 mg (turbuheler)2 kali sehari	FEV1 ACQ-5	ACQ-5: 1,53±0,97	FEV1: 84,33%±14,02(asma terkontrol baik) (P=0,001) ACQ-5: 1,20±0,79 (P=0,03)	Skor ACQ-5 Berkisar antara 0,75-1,5 yaitu asma sebagian terkontrol

Tabel 2. Lanjutan hasil skrining pustaka mengenai efektivitas

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Pembanding/ kelompok kontrol	Parameter	Hasil Efektivitas		Kesimpulan
								Pre-Terapi	Post-terapi	
<i>Safety of as needed budesonide-mild asthma: data from the two phase III SYGMA Studies</i>	FitzGerald <i>et al.</i> , 2021	Inggris	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	3366 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg; formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama >48 minggu	Budesonide 200 µg + terbutaline 0,5 mg (turbuheler) 2kali sehari	FEV1	FEV1: 84,3%±14,0 (asma terkontrol baik)		Asma terkontrol baik

Tabel 3. Hasil skrining pustaka mengenai efek samping

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Hasil Efek Samping
<i>As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma</i>	Bateman <i>et al.</i> , 2018	Afrika Selatan	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	2089 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) dua kali sehari sesuai kebutuhan selama 52 minggu	-
<i>Budesonide/formoterol anti-inflammatory reliever and maintenance or fluticasonepropionate/salmeterol plus as-needed, short-acting β₂ agonist: real-world effectiveness in patients without optimally controlled asthma (REACT) study</i>	Cheng <i>et al.</i> , 2020	Taiwan	Kohort	551 dengan asma tidak terkontrol	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) sesuai kebutuhan selama 16 minggu	-
<i>Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL) a 52-week, open label, multicentre, superiority, randomised controlled trial</i>	Hardy <i>et al.</i> , 2019	New Zealand	<i>Randomized Controlled Trial</i>	437 dengan asma ringan hingga sedang	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) satu inhalasi sehari selama 52 minggu	Nasofaringitis (35%)

Tabel 3. Lanjutan hasil skrining pustaka mengenai efek samping

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Hasil Efek Samping
<i>Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma</i>	Beasley <i>et al.</i> , 2019	New Zealand	<i>Randomized Controlled Trial</i>	220 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg dalam 52 minggu	Infeksi saluran pernapasan atas (32%); nasofaringitis (21,2%); influenza (9%); infeksi saluran pernapasan bawah (6,3%); sakit kepala (4,1%); batuk (4,5%); sinusitis (4,1%);sakit punggung (3,2%); nyeri orofaringeal (2,3%); <i>ligament sprain</i> (3,6%); gastroenteritis (1,8%); kecemasan (2,7%);infeksi saluran pernapasan atas oleh virus (2,7%); sakit gigi (0,5%); migrain (2,3%)
<i>Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol adolescents with mild asthma</i>	Reddel <i>et al.</i> , 2021	Australia	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	366 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 1 inhalasi sehari dalam 52 minggu	-
<i>Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoteroluse on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study</i>	O'Byrne <i>et al.</i> , 2020	Kanada	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	1279 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg-formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 52 minggu	-
<i>Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma</i>	O'Byrne <i>et al.</i> , 2018	Kanada	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	1277 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg; formoterol fumarate 6 µg selama 52 minggu	-

Tabel 3. Lanjutan hasil skrining pustaka mengenai efek samping

Judul Artikel	Nama Penulis, Tahun Publikasi	Tempat Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah Subjek	Dosis Pemberian	Hasil Efek Samping
<i>Positioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma effect of prestudy treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and 2</i>	Bateman <i>et al.</i> , 2021	Amerika	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	3366 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg; formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama 52 minggu	-
<i>Safety of as-needed budesonide- mild asthma: data from the twophase III SYGMA studies</i>	FitzGerald <i>et al.</i> , 2021	Inggris	<i>Double-blind (Randomized Controlled Trial)</i>	3366 dengan asma ringan	Budesonide 200 µg; formoterol fumarate 6 µg (Symbicort turbuheler) 2 kali sehari selama >48 minggu	Oral kandidiasis (0,1%); infeksi kandida (<0,1%); disfonia (0,2%); sakit kepala (2,2%); hipertensi (1,2%); bronkopneumonia meningkat (0,3%); kecemasan (0,3%)takikardia (0,2%); angina pectoris (0,2%); tremor (0,2%); palpitasi (0,1%); hipokalemia (<0,1%); kejang otot (0,1%); insomnia (0,1%); diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik (<0,1%); <i>metabolic bone effect and fractures</i> (0,4%); katarak atau glaukoma (0,1%); luka memar (0,3%); disgeusia (<0,1%)