

# Perbandingan Efek Salbutamol dengan Salbutamol yang Diencerkan dengan NaCl 0,9% pada Pasien Dewasa dengan Asma Akut Sedang di RS Persahabatan

Indri Savitri Idrus\*, Faisal Yunus\*, Sita Laksmi Andarini\*, Arini Setiawati\*\*

\* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Persahabatan Jakarta

\*\* Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

---

## Abstrak

**Latar belakang:** Asma adalah penyakit saluran napas kronik yang menyebabkan kesulitan bernapas akibat bronkospasme yang merupakan tanda eksaserbasi akut. Nebulisasi obat bronkodilator agonis  $\beta_2$  adrenergik secara rutin digunakan sebagai terapi pilihan untuk pengelolaan serangan asma akut (ringan, sedang dan berat). Belum ada penelitian yang membandingkan efek farmakologik antara sediaan nebulisasi salbutamol yang tidak diencerkan dan yang dikombinasi dengan NaCl 0,9% untuk pengelolaan asma. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan antara nebulisasi salbutamol dengan salbutamol yang dikombinasi dengan NaCl 0,9% terhadap pasien asma dewasa.

**Metode:** Penelitian uji klinis dengan pengambilan sampel secara acak dan buta berganda sebanyak 60 pasien dengan asma akut sedang untuk masing-masing kelompok. Kelompok pertama mendapatkan nebulisasi salbutamol 2,5 mg dikombinasi dengan NaCl 0,9 % dan kelompok kedua mendapat salbutamol 2,5 mg tanpa pengenceran. Pengobatan dilakukan oleh pihak lain sehingga peserta dan peneliti tidak mengetahui obat yang diberikan pada responden.

**Hasil:** Karakteristik pasien antara dua kelompok adalah sama ( $p > 0,05$ ). Kelompok pertama yang mendapat nebulisasi salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9 % didapatkan penurunan saturasi oksigen yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kedua ( $p < 0,001$ ). Batuk dan frekuensi mengeluarkan dahak lebih banyak pada kelompok pertama dibandingkan dengan kelompok kedua ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Pada pengobatan pasien asma akut sedang pemberian nebulisasi salbutamol dan salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% memberikan peningkatan APE dan % prediksi APE yang tidak berbeda bermakna. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam skor serangan asma kedua kelompok. Pemberian salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% memberikan nilai saturasi oksigen lebih rendah mulai menit ke-40. Pada kelompok salbutamol yang diencerkan keluhan batuk menjadi lebih sering dan frekuensi mengeluarkan dahak lebih banyak dibanding kelompok salbutamol. (*J Respir Indo. 2012; 32: 167-77*)

**Kata kunci:** Asma akut sedang, salbutamol, NaCl 0,9%

## Comparison of the Effect of Nebulization between Salbutamol and Salbutamol Diluted with Normal Saline in Adult Patient with Moderate Asthma Exacerbation in Persahabatan Hospital

### Abstract

**Background:** Asthma is a chronic airway disease that causes difficulty in breathing in which bronchospasm is a hallmark in acute exacerbation. In management of asthma attack, agonist  $\beta_2$  is the best option as treatment for mild, moderate and severe asthma. Agonist  $\beta_2$  nebulization as bronchodilator has been used widely nowadays. Lack of clinical study have been done to compare the pharmacological effect of salbutamol nebulization with salbutamol combined with 0.9% sodium chloride for the asthma treatment. The aim of this study was to compare salbutamol nebulization vs salbutamol diluted in 0.9% sodium chloride in adult asthma patients.

**Methods:** Sixty patients with moderate asthma were randomized into 2 groups. First group received diluted 2.5 mg salbutamol nebulization with normal saline and the second group had 2.5 mg undiluted salbutamol. All treatments were carried out in double blind fashion in which the subject & clinical team unable to find out the intervention they had.

**Results:** Baseline characteristics were similar between 2 groups ( $p > 0.05$ ). In group I which were receive diluted salbutamol found significant decrease in oxygen saturation starting 40 minute after nebulization compared with group II ( $p < 0.001$ ). Cough and easier expectoration were more frequent in group I compared with group II ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** There is no different in management moderate asthma with nebulization diluted salbutamol compared salbutamol alone. Diluted salbutamol found significant decreased for oxygen saturation start 40 minute after nebulization. In group with nebulization diluted salbutamol complain cough more frequent and easier expectoration compared with group with nebulization salbutamol alone. (*J Respir Indo. 2012; 32: 167-77*)

**Keywords:** Moderate asthma exacerbation, salbutamol, normal saline

## PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit saluran napas kronik yang menjadi masalah kesehatan serius di seluruh dunia. Asma dapat bersifat ringan dan tidak mengganggu aktivitas akan tetapi dapat bersifat menetap dan mengganggu aktivitas sehari-hari. Asma adalah penyakit inflamasi kronik saluran napas yang berhubungan dengan hambatan jalan napas yang reversibel, inflamasi alergi dan hiperresponsif saluran napas.<sup>1,2</sup> Kelainan yang berperan pada asma sebagai sel inflamasi antara lain sel mast dan eosinofil. Pada dekade terakhir ini prevalensi asma meningkat bahkan di beberapa negara dilaporkan telah terjadi kenaikan prevalensi morbiditas dan mortalitas pasien asma.<sup>1</sup>

Serangan asma bervariasi dari ringan sampai berat bahkan dapat bersifat fatal atau mengancam jiwa. Seringnya serangan asma menunjukkan penanganan asma sehari-hari yang kurang tepat. Penilaian berat serangan asma merupakan kunci pertama dalam penanganan serangan akut. Langkah berikutnya adalah pengobatan selanjutnya menilai respons pengobatan dan berikutnya memahami tindakan apa yang sebaiknya dilakukan pada penderita.<sup>2</sup> Pada keadaan serangan, kontraksi otot polos saluran napas, edema dan hipersekresi dapat menyumbat saluran napas sehingga sebagai kompensasi penderita akan bernapas dengan volume paru yang lebih besar untuk mengatasi menutupnya saluran napas. Hal itu menyebabkan peningkatan kerja pernapasan dan menimbulkan tanda-tanda klinis berupa sesak napas, mengi dan hiperinflasi. Serangan ringan mengi hanya terdengar waktu ekspirasi paksa sedangkan serangan sedang mengi terdengar selama inspirasi dan ekspirasi. Penderita asma serangan berat, suara napas melemah saat auskultasi bahkan dapat terjadi mengi tidak terdengar lagi (*silent chest*) sedangkan pada serangan asma yang mengancam jiwa serangan seperti serangan berat disertai gejala lain seperti sianosis, gelisah, sukar bicara, takikardi, hiperinflasi dan penggunaan otot bantu napas.<sup>3</sup>

Dalam penanganan serangan asma akut, agonis  $\beta_2$  adrenergik merupakan terapi pilihan utama baik pada serangan ringan, sedang dan berat. Tujuan utama

penanganan serangan asma adalah perbaikan segera gejala dengan mengurangi obstruksi jalan napas karena kecepatan dan besar perbaikan pengobatan awal menentukan pengobatan selanjutnya dan prognosis penyakit. Nebulisasi agonis  $\beta_2$  sebagai bronkodilator saat ini telah luas digunakan. Nebulisasi dapat memberikan keuntungan karena mudah digunakan, terutama pada pasien asma anak, asma dengan serangan sedang sampai berat. Pemberian bronkodilator melalui nebulizer mampu menampung sejumlah obat dengan dosis besar dan merupakan cara yang biasa digunakan di instalasi gawat darurat untuk memperoleh reaksi cepat. Peningkatan morbiditas dan mortalitas pada penderita asma sering dihubungkan dengan kegagalan dalam menilai beratnya derajat serangan, pengobatan yang kurang adekuat selama penanganan di instalasi gawat darurat dan keterlambatan merujuk penderita ke rumah sakit.<sup>4-7</sup>

Penelitian menggunakan NaCl 0,9% atau NaCl 3% bertujuan untuk menginduksi sputum, memberikan hasil penelitian yang menyatakan bahwa penggunaan NaCl 0,9% atau NaCl 3% akan menyebabkan bronkokonstriksi pada pasien asma akut berat.<sup>8</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Delvaux dkk<sup>6</sup> tahun 2004 didapatkan pemberian salbutamol melalui *nebulizer ultrasonic* diencerkan dengan NaCl 3% atau NaCl 0,9% mempunyai efek bronkodilator lebih baik dibandingkan penggunaan salbutamol MDI. Sebaliknya penelitian yang dilakukan oleh Schoeffel<sup>dikutip dari 6</sup> pada tahun 1981 membandingkan efek nebulisasi pada 20 pasien hipereaktif bronkus dengan NaCl 0,45%, NaCl 0,9%, NaCl 3% dan aqua bidestilata memberikan hasil penurunan volume ekspirasi detik pertama (VEP<sub>1</sub>). Diantara keempat pelarut tersebut yang paling menurunkan VEP<sub>1</sub> pada pasien hipereaktif bronkus adalah NaCl 3%.<sup>6</sup>

Banyak klinisi di Indonesia menggunakan agonis  $\beta_2$  yang ditambahkan dengan NaCl 0,9% pada saat nebulisasi, hal ini dilakukan tanpa alasan yang jelas. Pada bagian anak biasanya dilakukan penambahan NaCl 0,9% bila volume obat kurang dari 4 ml sehingga ditambahkan NaCl 0,9% sampai volume 4 ml.<sup>7</sup> Penelitian yang dilakukan Gutglass di bagian anak tahun 2000

membandingkan inhalasi salbutamol dengan salbutamol yang diencerkan pada pasien asma berat yang dilakukan pada 50 sampel menyatakan tidak ada perbedaan bermakna diantara kedua kelompok.<sup>8</sup> Global Initiative for Asthma (GINA) tahun 2009 sebagai panduan pengobatan asma tidak pernah merekomendasikan penggunaan NaCl 0,9% sebagai pengencer dalam terapi inhalasi menggunakan golongan *short acting bronchodilator agent* (SABA).<sup>1</sup>

Latar belakang penelitian ini adalah belum ada penelitian yang membandingkan efek farmakologi pemberian nebulisasi salbutamol dengan nebulisasi salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% untuk manajemen asma akut pada dewasa. Alasan pemilihan salbutamol pada penelitian ini karena salbutamol banyak dipakai oleh pasien asma dan instansi-instansi kesehatan, kemasannya sudah baku dengan volume 2,5 ml tiap kemasan.

## METODE

Desain penelitian adalah uji klinis paralel acak tersamar ganda yang dilakukan di RS Persahabatan sejak April 2011 sampai Desember 2011 dan pemilihan subjek secara konsekutif. Populasi penelitian adalah pasien asma akut sedang sesuai kriteria GINA 2010. Kriteria penerimaan adalah pasien laki-laki dan perempuan usia 15-65 tahun yang datang ke instalasi gawat darurat (IGD) dan poli asma, subjek kooperatif dan bersedia memberikan persetujuan tertulis dan diagnosis asma akut sedang menurut perhitungan total skor sesuai GINA 2010. Data dianalisis secara deskriptif dan analitik. Data deskriptif kategorikal akan disajikan dalam bentuk tabel frekuensi. Data deskriptif numerik akan ditampilkan dalam bentuk nilai tengah (rata-rata atau median) dan sebarannya (standar deviasi, nilai minimum dan maksimum). Sebaran data akan dinilai dengan uji normalitas kemudian diuji perbandingan antara kelompok kontrol dan kelompok uji dengan menggunakan uji T tidak berpasangan (bila sebaran data normal) atau *Mann Whitney* bila sebaran data tidak normal. Pada penelitian ini hasil uji statistik yang diharapkan adalah  $p > 0,05$  karena desainnya merupakan uji klinis negatif atau *equivalence study* yang

justro hipotesisnya adalah tidak ada perbedaan bermakna antara 2 perlakuan.

## HASIL

### Karakteristik pasien

Semua subjek adalah pasien asma yang mengalami serangan akut sedang dan sesuai skor GINA 2010. Didapatkan 120 subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok yang mendapat perlakuan yang berbeda. Jumlah subjek perempuan pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% (kelompok I) adalah 45 pasien (75%) dan kelompok salbutamol (kelompok II) adalah 46 (76,7%) pasien. Rerata umur pada kelompok I adalah 46,3 ( $\pm 11,9$ ) dengan median 48,0 tahun sedang pada kelompok II 44,5 ( $\pm 12,57$ ) dengan median 43,5 tahun.

Derajat asma subjek penelitian pada kelompok I adalah asma intermiten 9 pasien (15%), asma persisten ringan 21 (35%) orang, asma persisten sedang 30 (50%). Pada kelompok II didapatkan asma intermiten 7 (11,67%) orang, asma persisten ringan 17 (28,33%), persisten sedang 36 (60%) orang.

Tabel 1. Karakteristik pasien

		Salbutamol + NaCl	Salbutamol
Jenis kelamin	Laki-laki	15 (25,0%)	14 (23,3%)
	Perempuan	45 (75,0%)	46 (76,7%)
Umur	Mean $\pm$ SD	46,3 $\pm$ 11,99	44,5 $\pm$ 12,57
	Median	48,0	43,5
Derajat asma	Kisaran	21 - 70	15 - 65
	Asma intermiten	9 (15%)	7 (11,67%)
	Asma persisten ringan	21 (35%)	17 (28,3%)
	Asma persisten sedang	30 (50%)	36 (60%)

### Pasien yang dikeluarkan (*drop out*)

Pasien dikeluarkan dari penelitian apabila selama periode pemberian nebulisasi kondisi pasien belum ada perbaikan dan membutuhkan obat-obat lain seperti aminofilin, glukokortikoid oral, nebulisasi atau sistemik terdiri dari 16 orang terdiri dari 9 orang pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 7 orang pada kelompok salbutamol. Kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% derajat asmanya tidak terkontrol sebanyak 7 orang, 1 orang dengan asma terkontrol sebagian dan

terkontrol penuh sebanyak 1 orang sedangkan pada kelompok salbutamol 6 orang dengan asma tidak terkontrol dan asma terkontrol sebagian sebanyak 1 orang. Selama pengamatan terdapat 5 orang pasien yang tidak dapat melakukan manuver yaitu 3 orang dari kelompok salbutamol yang diencerkan dan 2 orang dari kelompok salbutamol.

Tabel 2. Pasien yang dikeluarkan (*drop out*)

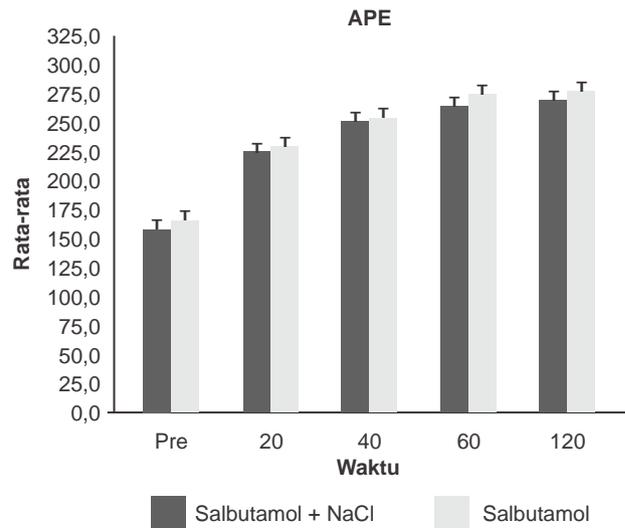
	Salbutamol + NaCl 0,9% (n)	Salbutamol (n)
Sampel <i>drop out</i>	9	7
Tidak bisa manuver APE	3	2
Tidak terkontrol	7	6
Terkontrol sebagian	1	1
Terkontrol penuh	1	0

### Perbandingan arus puncak ekspirasi

Pengamatan yang dilakukan peneliti pada subjek penelitian yang terbagi dalam 2 kelompok adalah terdapat perbaikan arus puncak ekspirasi (APE). Dari data awal terlihat kenaikan APE setelah nebulisasi obat menit ke-20, 40, 60 dan 120 yang secara statistik bermakna untuk masing-masing kelompok dibanding penelitian - penelitian sebelumnya.

Rerata APE pada menit ke-0 untuk kelompok salbutamol diencerkan NaCl 0,9% dan salbutamol adalah 157,7 dan 165,0 mL/detik. Setelah mendapat nebulisasi pertama pada menit ke-20 terdapat kenaikan menjadi  $222,7 \pm 88,24$  mL/detik pada kelompok salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% dan  $229,3 \pm 86,81$  mL/detik untuk kelompok salbutamol. Setelah nebulisasi kedua diberikan, rerata perbaikan APE menit ke-40 meningkat menjadi  $248 \pm 86,97$  mL/detik untuk kelompok salbutamol diencerkan NaCl 0,9% dan  $253,2 \pm 92,91$  untuk kelompok salbutamol. Rerata kenaikan APE menit ke-60 setelah mendapat nebulisasi ketiga meningkat lagi menjadi  $263,7 \pm 86,28$  mL/detik untuk kelompok salbutamol yang diencerkan dan  $273,5 \pm 89,04$  mL/detik untuk kelompok salbutamol. Pengamatan setelah 120 menit didapatkan rerata  $268,5 \pm 82,93$  mL/detik pada kelompok salbutamol yang

diencerkan dan  $276,7 \pm 85,46$  mL/detik pada kelompok salbutamol. Perbandingan secara statistik memberikan hasil tidak ada perbedaan bermakna terhadap APE dengan  $p > 0,05$  seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan arus puncak ekspirasi

### Perbandingan saturasi oksigen

Hasil pengamatan peneliti terhadap saturasi oksigen pada kedua kelompok menemukan terdapat perbedaan bermakna secara statistik antar kelompok I dan ke II. Pada kelompok I terdapat penurunan saturasi oksigen mulai menit ke-40, sedangkan pada kelompok II didapatkan peningkatan saturasi oksigen mulai menit ke-20. Hasil pengamatan peneliti pada menit ke-0 didapatkan rerata 96,2% untuk kelompok salbutamol diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 96,2% untuk kelompok salbutamol. Setelah nebulisasi pertama pada menit ke-20 didapatkan nilai rerata 96,1 pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 96,8% pada kelompok salbutamol. Setelah menit ke-40 nebulisasi kedua didapatkan nilai rerata 95,9 pada kelompok salbutamol diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 97,3% pada kelompok salbutamol. Saat ini mulai terdapat perbedaan yang secara statistik bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Pada menit ke-60 didapatkan rerata 95,9 pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 97,4 untuk kelompok salbutamol. Pada kelompok salbutamol diencerkan

dengan NaCl 0,9% terdapat penurunan saturasi oksigen dibandingkan kelompok yang mendapatkan salbutamol. Pada menit 120 didapatkan nilai rerata 95,4% pada kelompok salbutamol yang diencerkan dan 97,6% pada kelompok salbutamol seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan saturasi oksigen (%)

Waktu (menit)		Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik Mann-Whitney (Z)	p value
Pre	Mean	96,2	96,2	-0,157	0,88 (NS)
	Median	97,0	97,0		
	Kisaran	86 - 99	88 - 99		
20	Mean	96,1	96,8	-1,268	0,21 (NS)
	Median	97,0	97,0		
	Kisaran	84 - 99	90 - 99		
40	Mean	95,9	97,3	-3,293	0,001
	Median	96,5	98,0		
	Kisaran	84 - 99	90 - 99		
60	Mean	95,9	97,4	-3,695	< 0,001
	Median	97,0	98,0		
	Kisaran	84 - 99	90 - 99		
120	Mean	95,4	97,6	-4,635	< 0,001
	Median	96,0	98,0		
	Kisaran	88 - 99	90 - 99		

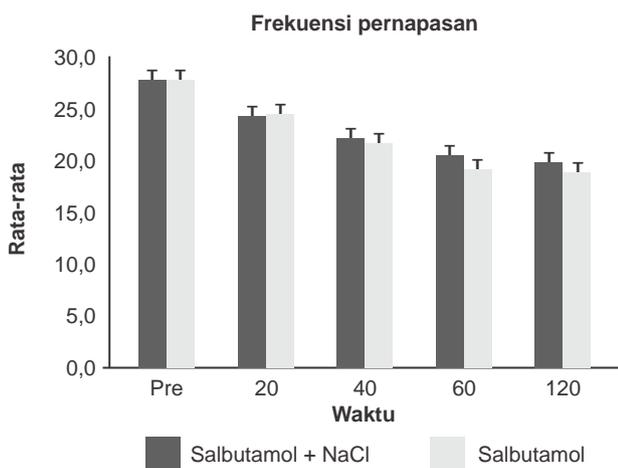
### Perbandingan frekuensi pernapasan

Hasil pengamatan peneliti didapatkan penurunan frekuensi pernapasan pada menit ke-20, 40, 60 dan 120. Perbaikan dari frekuensi pernapasan ini didapatkan pada kedua kelompok. Awal pengamatan didapatkan rerata pada kelompok I (salbutamol diencerkan dengan NaCl 0,9%) dan pada kelompok II (salbutamol) adalah 27,8 dan 27,7 kali per menit. Setelah nebulisasi pertama pada menit ke-20 dida-

patkan penurunan frekuensi pernapasan semenit rerata pada kelompok salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% dan kelompok salbutamol masing-masing adalah 24,3 dan 24,4 kali per menit. Setelah nebulisasi kedua (menit ke-40) didapatkan frekuensi rerata 22,1 pada kelompok I dan 21,6 pada kelompok II. Pada menit ke-60 (nebulisasi ketiga) didapatkan nilai rerata 20,3 pada kelompok I dan 19,1 pada kelompok II. Berdasarkan perhitungan statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara 2 kelompok dengan  $p > 0,05$  seperti yang dijelaskan pada gambar 2.

### Perbandingan frekuensi nadi

Pengamatan yang dilakukan dari pemeriksaan frekuensi nadi tidak didapatkan perbedaan antara kedua kelompok. Hasil dari pengamatan pada awal (menit 0) didapatkan rerata 96,5 pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% dan 97,6 pada kelompok salbutamol. Setelah nebulisasi I pada menit ke-20 didapatkan nilai rerata 95,9 pada kelompok I dan 94,6 pada kelompok II. Pada menit ke-40 setelah nebulisasi II didapatkan nilai rerata 96,1 pada kelompok I dan 94,3 pada kelompok II. Menit ke-60 setelah nebulisasi III didapatkan nilai rerata 95,9 pada kelompok I dan 93,0 pada kelompok II. Setelah 120 menit didapatkan nilai rerata 95,9 pada kelompok salbutamol yang diencerkan dan 93,0 pada kelompok salbutamol. Pada perhitungan statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan  $p > 0,05$ .



Gambar 2. Perbandingan frekuensi pernapasan

Tabel 4. Frekuensi nadi

Waktu (menit)		Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik Mann-Whitney (Z)	p value
Pre	Mean	96,5	97,6	-1,131	0,26 (NS)
	Median	94,0	98,0		
	Kisaran	70 - 138	83 - 120		
20	Mean	95,9	94,6	0,300	0,76 (NS)
	Median	94,0	93,0		
	Kisaran	84 - 130	80 - 118		
40	Mean	96,1	94,3	-0,016	0,99 (NS)
	Median	94,0	93,0		
	Kisaran	84 - 150	80 - 118		
60	Mean	95,9	93,0	0,500	0,62 (NS)
	Median	93,5	92,0		
	Kisaran	81 - 149	80 - 111		
120	Mean	95,9	93,0	0,500	0,62 (NS)
	Median	93,5	92,0		
	Kisaran	82 - 149	80 - 111		

### Perbandingan skor mengi

Pengamatan yang dilakukan peneliti pada 2 kelompok ini dengan menghitung skor mengi dengan cara melakukan pemeriksaan fisis didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok I dan kelompok II. Kelompok I memperlihatkan perbedaan skor mengi pada menit ke-40 dengan kelompok salbutamol yang diencerkan mendapat skor 1 (1,7%) dan kelompok salbutamol 3 orang (5,0%), yang mendapat skor 1 berjumlah 30 orang (50,0%) dan kelompok salbutamol 43 orang (71,7%). Pada perhitungan statistik terdapat perbedaan bermakna perbandingan kedua kelompok dengan  $p < 0,05$ . Tetapi pada pengamatan menit ke-60 didapatkan kelompok salbutamol yang diencerkan yang mendapat skor 0 adalah 23 orang (38,3%) dan kelompok salbutamol 36 (60,0%). Perhitungan statistik pada pengamatan menit ke-60 menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) pada perbandingan dua kelompok. Hasil yang hampir sama juga didapatkan pada pengamatan menit ke-120, pada kelompok salbutamol yang diencerkan skor 0 berjumlah 23 (38,3%) dan kelompok salbutamol adalah 36 (60,0%), sehingga pada perhitungan statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai  $p > 0,05$ .

Tabel 5. Perbandingan skor mengi

Waktu (menit)	Skor	Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik (KS)	<i>p value</i>
Pre	1	-	3 (5,0%)	0,465	0,66 (NS)
	2	16 (26,7%)	21 (35,0%)		
	3	44 (73,3%)	36 (60,0%)		
20	1	5 (8,3%)	15 (25,0%)	0,913	0,38 (NS)
	2	45 (75,0%)	37 (61,7%)		
	3	10 (16,7%)	8 (13,3%)		
40	0	1 (1,7%)	3 (5,0%)	1,369	0,047
	1	30 (50,0%)	43 (71,7%)		
	2	29 (48,3%)	11 (18,3%)		
60	3	-	3 (5,0%)	1,187	0,12 (NS)
	0	23 (38,3%)	36 (60,0%)		
	1	22 (36,7%)	18 (30,0%)		
120	2	15 (25,0%)	4 (6,7%)	1,187	0,12 (NS)
	3	-	2 (3,3%)		
	0	23 (38,3%)	36 (60,0%)		
	1	22 (36,7%)	19 (31,7%)		
	2	15 (25,0%)	3 (5,0%)		
	3	-	2 (3,3%)		

### Perbandingan skor sputum

Pengamatan yang dilakukan peneliti pada 2 kelompok yang diteliti didapatkan skor batuk yang

diamati pada menit ke-120 terdapat perbedaan bermakna antara kelompok I dan kelompok II. Kelompok I salbutamol diencerkan dengan NaCl 0,9% mendapatkan skor 3 yaitu terus menerus mengeluarkan sputum sebanyak 31 (51,7%) dibanding kelompok II tidak terdapat pasien yang mendapat skor 3. Sedang skor 0 yaitu tidak ada sputum pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% adalah 3 pasien (5,0%) sedang pada kelompok II pemberian salbutamol sebanyak 24 pasien (40,0%).

Tabel 6. Perbandingan skor sputum

Waktu (menit)	Skor	Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik ( $\chi^2$ )	<i>p value</i>
120	0	3 (5,0%)	24 (40,0%)	61,591	< 0,001
	1	6 (10,0%)	25 (41,7%)		
	2	20 (33,3%)	11 (18,3%)		
	3	31 (51,7%)	-		

### Perbandingan skor sesak

Pada awal pengamatan, permulaan serangan pada kelompok salbutamol yang diencerkan yang mendapat skor 3 adalah 40 orang (66,7%) dan kelompok salbutamol adalah 34 (56,7%). Setelah menit ke-120 pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% yang mendapat skor 0 berjumlah 29 orang (48,3%) sedang pada kelompok salbutamol adalah 37 orang (61,7%). Bila dibandingkan pada tiap kelompok terdapat perbaikan skor tetapi bila dibandingkan antara dua kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna  $p > 0,05$ .

Tabel 7. Perbandingan skor sesak

Waktu (menit)	Skor	Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik (KS)	<i>p value</i>
Pre	1	-	3 (5,0%)	0,548	0,93 (NS)
	2	20 (33,3%)	23 (38,3%)		
	3	40 (66,7%)	34 (56,7%)		
20	1	17 (28,3%)	16 (26,7%)	0,183	1,0 (NS)
	2	34 (56,7%)	37 (61,7%)		
	3	9 (15,0%)	7 (11,7%)		
40	0	2 (3,3%)	6 (10,0%)	0,548	0,93 (NS)
	1	36 (60,0%)	38 (63,3%)		
	2	22 (36,7%)	14 (23,3%)		
60	3	-	2 (3,3%)	0,693	0,81 (NS)
	0	28 (46,7%)	35 (58,3%)		
	1	21 (35,0%)	20 (33,3%)		
120	2	11 (18,3%)	4 (6,7%)	0,730	0,66 (NS)
	3	-	1 (1,7%)		
	0	29 (48,3%)	36 (61,7%)		
	1	20 (33,3%)	19 (31,7%)		
	2	11 (18,3%)	3 (5,0%)		
	3	-	1 (1,7%)		

## Perbandingan skor batuk

Pengamatan yang dilakukan oleh peneliti antara 2 kelompok pada menit ke-120 didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dengan  $p < 0,001$ . Pada kelompok I salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% jumlah yang mendapat skor 0 yaitu tidak ada batuk sebanyak 2 (3,3%) dibanding kelompok II yang mendapat skor 0 sebanyak 17 (28,3%), yang mendapat skor 1 yaitu batuk jarang kelompok I mendapat 23 (38,3%), sedang kelompok II mendapat 35 (58,3%). Kelompok I yang mendapat skor 2 yaitu batuk sering pada kelompok I adalah 34 (56,7%) sedang kelompok II adalah 5 (8,3%).

Tabel 8. Perbandingan skor batuk

Waktu (menit)	Skor	Salbutamol + NaCl	Salbutamol	Tes statistik (KS)	<i>p value</i>
120	0	2 (3,3%)	17 (28,3%)	36,889	< 0,001
	1	23 (38,3%)	35 (58,3%)		
	2	34 (56,7%)	5 (8,3%)		
	3	1 (1,7%)	3 (5,0%)		

## Respons terapi

Selama pengamatan yang dilakukan oleh peneliti pada kedua kelompok didapatkan hasil pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% didapatkan respons lengkap sebanyak 73,3% dan respons tidak lengkap sebanyak 26,7% sedangkan pada kelompok salbutamol didapatkan respons lengkap sebanyak 80,0% dan respons tidak lengkap sebanyak 20%. Berdasarkan uji kemaknaan didapatkan  $p > 0,05$  yaitu tidak bermakna.

Tabel 9. Respons terapi

Respons	Salbutamol + NaCl 0,9%	Salbutamol	Tes statistik ( $\chi^2$ )	<i>p value</i>
Lengkap	44 (73,3%)	48 (80,0%)	0,745	0,39 (NS)
Tidak lengkap	16 (26,7%)	12 (20,0%)		

## Derajat terkontrol asma

Derajat asma pada 2 kelompok penelitian ini didapatkan pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% yaitu pasien dengan asma terkontrol sebanyak 6,7%, asma terkontrol sebagian sebanyak 33,7% dan asma tidak terkontrol sebanyak 59,7%

sedangkan kelompok salbutamol didapatkan pasien dengan asma terkontrol sebanyak 6,7%, terkontrol sebagian sebanyak 30,0% dan tidak terkontrol sebanyak 63,3%. Berdasarkan perhitungan statistik uji kemaknaan didapatkan hasil  $p > 0,05$  berarti tidak bermakna.

Tabel 10. Derajat asma

Respons	Salbutamol + NaCl 0,9%	Salbutamol	Tes statistik ( $\chi^2$ )	<i>p value</i>
Terkontrol	4 (6,7%)	4 (6,7%)	0,04	0,98 (NS)
Terkontrol sebagian	18 (30,0%)	18 (30,0%)		
Tidak terkontrol	35 (59,7%)	38 (63,3%)		

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan umum untuk mengetahui efek bronkodilator nebulisasi salbutamol dan nebulisasi salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% pada pasien asma akut sedang dewasa di instalasi gawat darurat dan poliklinik asma RS Persahabatan. Tujuan khusus adalah mengetahui perbedaan kenaikan arus puncak ekspirasi (APE), perbedaan saturasi oksigen, perbedaan skor serangan asma pada pasien asma akut sedang dewasa. Sesuai perhitungan statistik jumlah sampel yang diperlukan 60 orang tiap kelompok.

Subjek penelitian merupakan pasien asma yang mengalami serangan asma akut sedang sesuai skor serangan asma GINA 2010.<sup>1</sup> Sesuai perhitungan statistik didapatkan jumlah sampel yang dikumpulkan adalah 150 pasien dengan nilai *drop out* sebanyak 20% untuk mendapatkan 120 pasien yang diteliti. Jumlah sampel *drop out* pada penelitian ini adalah 17 orang. Meskipun jumlah sampel total berkurang tapi sudah memenuhi jumlah sampel sebanyak 120 orang.

## Karakteristik subjek

Klasifikasi derajat asma pada penelitian ini sebagian besar didominasi dengan asma persisten sedang untuk kedua kelompok diikuti asma persisten ringan dan asma intermiten. Hasil ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Mangunnegoro<sup>9</sup> yang meneliti perbandingan antara 2 kelompok asma yang mengalami serangan asma akut sedang. Sedangkan

penelitian yang dilakukan oleh Barasila<sup>10</sup> terhadap pasien serangan asma akut sedang yang memiliki jumlah asma intermiten sama banyak dengan asma persisten sedang. Sementara penelitian yang dilakukan oleh Pramahdi<sup>11</sup> dilakukan pada derajat asma intermiten, persisten ringan dan persisten sedang yang masing-masing jumlahnya hampir sebanding. Lain halnya penelitian yang dilakukan Ilyas<sup>12</sup> derajat asma persisten ringan 45 orang (45%) lebih banyak dibanding persisten sedang 33 orang (33%) dan yang paling sedikit asma intermiten 22 orang (22%). Perbandingan laki-laki dan perempuan pada kelompok salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% sama seperti penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mangunegoro<sup>9</sup> yaitu perempuan 96 orang (70,1%) dan laki-laki 41 orang (29,9%).

Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Pramahdi<sup>10</sup>. Penelitian lain yang mendukung adalah penelitian yang dilakukan Ilyas<sup>12</sup>, Lanes<sup>13</sup> dan Bachtiar<sup>14</sup>. Pada penelitian prospektif berdasarkan populasi (RHINE study) tahun 2004 mendapatkan insidens asma lebih tinggi pada perempuan (2,9 kasus per 1000 orang pertahun) dibanding laki-laki (1,5 kasus per 1000 orang per tahun) dengan  $p < 0,005$ .<sup>15</sup> Perempuan menderita asma lebih banyak dijumpai karena erat diduga oleh pengaruh hormon, ukuran jalan napas dan faktor sosial ekonomi.<sup>15</sup> Watson<sup>dikutip dari 15</sup> menunjukkan bahwa jumlah pasien asma perempuan lebih besar dibanding laki-laki dengan penurunan persentase VEP<sub>1</sub> dan nilai APE karena pengaruh hormonal. Perempuan lebih sering dirawat dibanding laki-laki disebabkan perempuan lebih sering terinfeksi virus, nitrogen oksidan *household irritans* dan aeroalergen menurut penelitian yang dilakukan oleh Trawick.<sup>15</sup> Alasan peneliti tidak mencari kemaknaan variabel umur, jenis kelamin antara kedua kelompok adalah karena faktor-faktor tersebut dianggap tidak mempengaruhi efikasi obat. Penelitian ini menggunakan sistem penilaian berat serangan asma berdasarkan GINA 2010, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Mangunegoro<sup>9</sup>, Barasila<sup>10</sup> penilaian skor serangan asma berdasarkan serangan asma modifikasi 1998. Meskipun GINA sering melakukan revisi tetapi pada

prinsipnya skor serangan dan pengelolaan pasien asma serangan akut tidak mengalami perubahan yang berarti.

Nilai persentase prediksi APE semua subjek penelitian berada antara 60-80% sesuai dengan kriteria serangan asma akut sedang begitu juga dengan nilai dasar frekuensi nadi pada kedua kelompok menunjukkan kisaran yang cukup besar menunjukkan bahwa subjek kemungkinan berada di antara kelompok serangan asma akut ringan dan sedang. Tetapi peneliti meneliti skor serangan dengan cara mencari jumlah total skor yang jika mencapai nilai 5-11 akan dimasukkan dalam kriteria serangan akut sedang sesuai GINA2010.<sup>1</sup>

### **Perbandingan arus puncak ekspirasi (APE)**

Pengamatan peneliti terhadap perbaikan APE, dari data awal memperlihatkan kedua kelompok mengalami peningkatan persentase prediksi APE setelah nebulisasi obat menit ke-20, 40, 60 dan 120 yang secara statistik bermakna untuk masing-masing kelompok sama seperti penelitian sebelumnya. Meskipun terdapat peningkatan APE sampai menit ke-120 lebih besar pada kelompok salbutamol tetapi ketika dibandingkan antara kedua kelompok peningkatan APE tersebut tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mangunegoro.<sup>9</sup> Penelitian lain yang dilakukan Gutglass<sup>8</sup> hampir sama dengan yang dilakukan peneliti tapi objeknya pada pasien anak dan tidak didapatkan perbedaan bermakna antara 2 kelompok, jadi sesuai dengan hasil penelitian ini.

### **Perbandingan saturasi oksigen**

Pada permulaan pasien terkena serangan asma (menit 0) terdapat penurunan saturasi oksigen pada 2 kelompok, hal ini hampir sama dengan penelitian Mangunegoro<sup>9</sup>. Terdapat perbedaan nilai saturasi oksigen pada 2 kelompok ini. Keadaan tersebut sesuai dengan teori pada saat terjadi serangan asma kerja jantung akan meningkat sehingga menyebabkan nadi dan kebutuhan oksigen jaringan juga meningkat sehingga terjadi hipoksemia.<sup>16</sup> Subjek dari penelitian ini adalah pasien asma persisten sedang yang memiliki riwayat penggunaan bronkodilator setiap hari dan

dalam jangka waktu lama sehingga sudah terjadi mekanisme desensitisasi dan *down regulation* sehingga memberikan pengaruh lebih cepat terhadap reseptor  $\beta_1$  dibandingkan reseptor  $\beta_2$  artinya vasodilatasi akan terjadi lebih awal dibanding efek bronkodilator.<sup>16</sup> Meskipun begitu peneliti belum menemukan suatu penelitian atau jurnal yang menjelaskan terjadinya penurunan saturasi oksigen pada kelompok salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9%. Pada ERNBG *guideline* tahun 2006 menyatakan bahwa larutan NaCl 0,9% yang diberikan pada saat pengisapan sekret pada pasien terintubasi menyebabkan penurunan saturasi oksigen dan kadar gas darah arterial.<sup>17</sup>

### **Perbandingan frekuensi napas**

Pengamatan peneliti terhadap frekuensi napas pasien pada setiap kelompok menunjukkan penurunan frekuensi napas bila dibandingkan pada awal serangan. Hal ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Pramahdi<sup>11</sup> yang menunjukkan setelah dilakukan nebulisasi terjadi perbaikan frekuensi napas dibanding awal serangan. Bila dibandingkan pada tiap kelompok mengalami perbaikan klinis yang bermakna tapi bila dibandingkan antara kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna  $p > 0,05$ .

### **Perbandingan frekuensi nadi**

Nilai rerata frekuensi nadi pada awal serangan dibanding setelah pengamatan menit ke-120 didapatkan penurunan frekuensi nadi. Peningkatan frekuensi nadi pada serangan asma karena mekanisme kompensasi kardiovaskuler yang bersifat sementara terhadap hipoksia dan beban kerja otot pernapasan yang meningkat. Respons kardiovaskuler terhadap ini akan pulih setelah terapi bronkodilator.<sup>16</sup> Hasil yang didapatkan pada penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Mangunnegoro<sup>9</sup>, Barasila<sup>10</sup> dan Pramahdi<sup>11</sup> frekuensi nadi akan menurun setelah serangan asma teratasi.

### **Perbandingan skor mengi**

Pada penelitian ini didapatkan nilai skor mengi yang berbeda bermakna antara kelompok I salbutamol

diencerkan dengan NaCl 0,9% kelompok II pada menit ke-40. Hasil penelitian ini dapat juga dilihat dari penelitian yang dilakukan oleh Pramahdi<sup>11</sup> yang mendapatkan hasil berbeda tidak bermakna pada pengamatan skor mengi pada menit ke-120.

### **Perbandingan skor sesak napas**

Nilai skor sesak pada kedua kelompok mengalami penurunan skor setelah nebulisasi obat pada menit 20, 40, 60 dan 120 yang jika dilihat pada masing-masing kelompok menunjukkan perbaikan tetapi bila dibandingkan antara dua kelompok penurunan skor sesak secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hasil dari penelitian ini hampir sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Mangunnegoro<sup>9</sup> dan Pramahdi<sup>11</sup> terdapat perbedaan skor pada masing-masing kelompok yang tidak bermakna secara statistik.

Sistem skor dan jumlah skor dapat membantu menilai berat serangan asma dan menilai perbaikan setelah pengobatan. Penelitian yang dilakukan oleh Rodrigo<sup>18</sup>, Mangunnegoro<sup>9</sup>, Barasila<sup>10</sup> dan Pramahdi<sup>11</sup> menggunakan sistem ini dalam menilai berat serangan dan perbaikan setelah pengobatan. Penelitian sesak napas adalah secara subjektif yang dirasakan oleh pasien sedangkan mengi berhubungan dengan kerusakan fungsional paru.

### **Perbandingan skor sputum**

Hasil penelitian ini mendapatkan nilai skor sputum yang berbeda bermakna antara kelompok I salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% dengan kelompok II salbutamol setelah menit ke-120. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Delvaux<sup>8</sup>, Paggiaro<sup>19</sup>, Fuente<sup>20</sup> bahwa induksi sputum lebih baik menggunakan NaCl 0,9% ditambahkan salbutamol. Penelitian Rytala<sup>21</sup> juga menggunakan salbutamol yang diencerkan dengan NaCl 0,9% untuk menginduksi sputum.

### **Perbandingan skor batuk**

Penelitian ini juga menilai skor batuk pada 2 kelompok dan mendapatkan hasil berbeda bermakna p

< 0,01. Kelompok I yang mendapatkan salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% sering batuk dibanding kelompok II yang hanya mendapatkan salbutamol saja. Menurut penelitian yang dilakukan Byrne<sup>22</sup> batuk pada asma disebabkan oleh bronkokonstriksi dan hiperresponsivitas jalan napas. Hal ini sesuai dengan teori yang menjelaskan penelitian oleh Anderson dkk<sup>23</sup> pada tahun 1983 bahwa inhalasi menggunakan larutan hipotonis dapat menginduksi timbulnya asma karena terjadi bronkokonstriksi.

### Respons terapi

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan respons terapi dalam 2 kelompok. Respons terapi yang diamati dalam penelitian ini adalah frekuensi napas, mengi, SaO<sub>2</sub> APE, frekuensi batuk dan mudah mengeluarkan dahak. Perbandingan antara 2 kelompok mengenai respons terapi secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Mangunnegoro<sup>9</sup> dan Barasila<sup>10</sup> yang membandingkan 2 kelompok terapi yang berbeda diperoleh tidak bermakna sampai akhir pengamatan. Tetapi dalam penelitian ini bila dilihat jumlah respons terapi tidak lengkap lebih banyak pada kelompok salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% dibandingkan kelompok salbutamol.

### Derajat terkontrol asma

Pada penelitian ini didapatkan derajat asma pasien pada ke-2 kelompok paling banyak adalah asma tidak terkontrol. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Querce dkk<sup>24</sup> yang mendapatkan lebih dari 50% jumlah sampel penelitian asma persisten sedang tidak terkontrol. Dari perhitungan statistik bila dibandingkan antara kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan  $p > 0,005$ .

### KESIMPULAN

1. Pada pengobatan pasien asma akut sedang pemberian nebulisasi salbutamol dan salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% memberikan peningkatan APE dan % prediksi APE yang tidak berbeda

bermakna.

2. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam skor serangan asma antara 2 kelompok
3. Pemberian salbutamol yang diencerkan NaCl 0,9% dibandingkan pemberian salbutamol memberikan nilai saturasi oksigen lebih rendah pada menit ke-40.
4. Pada kelompok salbutamol yang diencerkan keluhan batuk menjadi lebih sering dibanding kelompok salbutamol.
5. Pada kelompok salbutamol yang diencerkan frekuensi mengeluarkan dahak lebih banyak dibanding kelompok salbutamol.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2010;31:143-78.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pendahuluan. Dalam : Asma. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2004.p.1-69.
3. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, Dickey BF. Beta agonist intrinsic efficacy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:135-8.
4. Gibson PG, Saltos N, Carty K, Wilson A, Perkin K. Acute asthma effect of budesonide on airway eosinophils and airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:A289.
5. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. *Chest.* 2004;125:1081-102.
6. Delvaux M, Henket M, Lau L, Kange P, Bartsch P, Djukanovic R, et al. Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax.* 2004;59:111-5.
7. Siwik JP, Howak RM, Zoratti EM. The evaluation and management of acute, severe asthma. *Med Clin N Am.* 2002;86:1049-71.
8. Gutglass DJ, Hampers L, Roosevelt G, Teoh D, Nimmagadda SR, Krug SE. Undiluted albuterol aerosols in the pediatric Emergency Department. *Pediatrics.* 2000;105:67.

9. Mangunegoro H, Novariska F, Wiyono W, Setiawati A. The efficacy of nebulized procaterol versus nebulized salbutamol for the treatment of moderate acute asthma: a randomized, double blind, parallel study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49: 614-21.
10. Barasila Z, Yunus F, Wiyono WH, Soerjanto. Perbandingan efikasi pemberian kombinasi inhalasi formoterol /budesonide dengan nebulisasi salbutamol/ipratropium bromide pada asma akut sedang. *Med J Indo.* 2006: 34-42.
11. Pramahdi S, Yunus F, Wiyono WH, Hupudio H. Perbandingan efektivitas inhalasi salbutamol dengan kombinasi salbutamol ditambahkan ipratropium bromide pada asma akut sedang. *J Respir Indo.* 2006;26:99-110.
12. Ilyas M. Hubungan antara *asthma control test* (ACT) dan spirometri sebagai alat ukur untuk menilai asma terkontrol. Tesis. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK UI, 2009.
13. Lanes SF, Garret JE, Wentworth, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of ipratropium bromide to salbutamol in treatment of acute asthma. *Chest.* 1998;114:1-9.
14. Bachtiar D, Yunus F, Wiyono WH. Prevalence of controlled asthma in asthma clinic Persahabatan Hospital Jakarta 2009. *Respirology.* 2009; 14: 223.
15. Trawick DR, Holn CR, Wirth J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course and hypercapnea in high risk patients admitted for asthma. *Chest* 2001; 119: 115-9.
16. Saltpeter SR, Ormiston TM, Saltpeter EE. Cardiovascular effects of  $\beta$  agonists in patients with asthma and COPD: A meta analysis. *Chest.* 2004; 125:2309-21.
17. Eastern Regional Neonatal Benchmarking group. Suctioning guideline. ERNBG guideline.
18. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. *Chest.* 2004; 125.3: 1081-102.
19. Paggiaro, Chavez, Holz O, Dzukanovich R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. *Eur Respir J.* 2002; 20: 3s-8s.
20. Fuente PT, Romagnolli M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Safety of inducing in patients with asthma of varying safety. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1127-30.
21. Rytilla. Induced sputum for assessment of airway inflammation in patients with copd, asthma and asthma like symptoms. Academic dissertation. 2002; 1-90.
22. O'Byrne PM. Cough and airways hyperresponsiveness. In: Fanchung K, Widdicombe JG, Bousney HA, editors. *Cough: causes, mechanism and therapy.* United Kingdom : Blackwell Publishing; 2003. p. 115-23.
23. Anderson SA, Schoeffel RE, M Finney. Evaluation of ultrasonically nebulized solutions for provocation testing in patients with asthma. *Thorax.* 1983;38: 284-91.
24. Querce S, Piazza V, Picado C, Vennera M, Cassafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 466-71.