

Hubungan Antara Pemakaian Penambahan Antikolinergik Pada Beta-2 Agonis Dengan Kejadian Hipokalemia Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi di RSUDZA Banda Aceh

Relationship Between Usage of Addition of Anticholinergics On Beta-2 Agonists With Hypokalemia Incident In Patients Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation at RSUDZA Banda Aceh

Novita Andayani^{*}, Fitri Andriani^{**}, Soraya Rezeki^{***}

^{*} Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ /SMF Pulmunologi RSUDZA Banda Aceh

^{**} Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

^{***} Staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

ABSTRAK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang bersifat irreversibel akibat inflamasi kronik. Tingginya angka kejadian ulangan PPOK eksaserbasi tidak terlepas dari banyaknya faktor-faktor pencetus baik oleh infeksi, polusi udara, dan salah satunya adalah pemakaian bronkodilator yang dapat menyebabkan hipokalemia yang diduga memiliki peranan dalam mencetuskan terjadinya PPOK eksaserbasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara pemakaian bronkodilator dengan kejadian hipokalemia pada pasien PPOK eksaserbasi. Penelitian ini menggunakan desain cross sectional. Penelitian dilakukan di ruang rawat inap paru berdasarkan hasil rekam medis pasien di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh pada bulan November 2018. Teknik pengambilan sampel secara non probability sampling dengan metode total sampling. Analisis yang digunakan dalam penelitian adalah Uji Chi Square. Sebanyak 47 responden penelitian dimana 42 responden yang menggunakan beta 2 agonis ditambah antikolinergik mengalami hipokalemia. Berdasarkan uji analisis chi square didapatkan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna antara pemakaian bronkodilator dengan kejadian hipokalemia pada pasien PPOK eksaserbasi di RSUDZA.

Kata Kunci: PPOK, Bronkodilator, Hipokalemia

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic lung disease characterized by limited air flow that is irreversible due to chronic inflammation. The high rate of exacerbation of COPD replication is inseparable from the number of trigger factors both by infection, air pollution, and one of them is the use of bronchodilators which can cause hypokalemia which is thought to have a role in triggering the occurrence of exacerbation COPD. The purpose of this study was to determine the relationship between bronchodilator use and the incidence of hypokalemia in exacerbated COPD patients. This study used a cross sectional design. The study was conducted in the pulmonary inpatient room based on the patient's medical record at the Regional General Hospital, dr. Zainoel Abidin Banda Aceh in November 2018. The sampling technique is non probability sampling with total sampling method. The analysis used in the study was the Chi Square Test. A total of 47 research respondents were 42 respondents who used beta 2 agonists plus anticholinergics experienced hypokalemia. Based on the chi square analysis, the p value is 0,000 ($p < 0,05$). The conclusion of this study is that there is a significant relationship between bronchodilator use and the incidence of hypokalemia in exacerbated COPD patients at RSUDZA.

Keyword : COPD, Bronchodilators, Hypokalemia

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit paru kronik yang ditandai dengan keterbatasan aliran udara yang bersifat irreversibel, biasanya berhubungan dengan respon inflamasi kronik dan progresif pada saluran napas bawah akibat seringnya paru-paru terpajan partikel atau gas yang berbahaya.^(1,2) Istilah bronkitis kronik dan emfisema sudah tidak merujuk lagi pada PPOK karena uji faal paru pada penderita bronkitis kronik dapat menunjukkan hasil normal, sedangkan emfisema merupakan istilah patologi yang berarti destruksi alveoli.⁽¹⁾

Diperkirakan sekitar 64 juta penduduk dunia menderita PPOK, hampir setiap jamnya 250 orang meninggal akibat penyakit ini sehingga menjadikan PPOK sebagai peringkat keempat penyebab kematian di dunia, dan apabila tidak ada intervensi yang serius terhadap penyakit ini diprediksi pada tahun 2020, PPOK akan menduduki peringkat ketiga penyebab kematian di dunia.⁽³⁾

Manino dkk. menyatakan pada usia 25-75 tahun, diperkirakan terdapat 6,9% menderita PPOK derajat ringan dan 6,6% derajat sedang sampai berat di Amerika Serikat.⁽⁴⁾

Berdasarkan data Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), angka prevalensi PPOK terendah di Mexico City, Mexico sebanyak 7,8% sedangkan angka prevalensi PPOK tertinggi di Montevideo, Uruguay sebanyak 19,7% di benua Amerika Latin.⁽¹⁾

Angka prevalensi PPOK di Asia Tenggara sekitar 12,5%, angka tersebut merupakan angka prevalensi tertinggi dibanding regional lainnya.⁽⁵⁾ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), survey pada usia 30 tahun keatas prevalensi angka kejadian PPOK

sekitar 3,7 % di Indonesia dan sekitar 4,3 % di Aceh, angka kejadian ini cenderung lebih tinggi pada pria dengan usia diatas 40 tahun terutama pada masyarakat pedesaan.⁽⁶⁾ Masih tingginya prevalensi penderita PPOK disebabkan oleh masih tingginya faktor risiko seperti kebiasaan merokok dan industrialisasi yang berpotensi meningkatkan zat polutan.⁽²⁾

Penatalaksanaan PPOK bertujuan untuk mengurangi gejala, mencegah eksaserbasi berulang, memperbaiki dan mencegah penurunan faal paru, meningkatkan kualitas hidup penderita. Penatalaksanaan PPOK meliputi edukasi, obat-obatan, terapi oksigen, ventilasi mekanik, nutrisi, rehabilitasi.⁽¹¹⁾

PPOK merupakan penyakit paru kronik progresif dan nonreversible, sehingga penatalaksanaan PPOK terbagi atas 1. Penatalaksanaan pada keadaan stabil 2. Penatalaksanaan pada eksaserbasi

Pada pasien PPOK terjadi gangguan ventilasi dan atau perfusi yang mengakibatkan kegagalan dalam pengeluaran gas CO₂. Kondisi seperti ini terjadi terus menerus yang menyebabkan kondisi hipoksemia dan hiperkapnia. Hipoksemia dan hiperkapnia dapat menurunkan aliran darah ginjal sehingga memicu aktivasi sistem hormon renin angiotensin aldosteron (RAA).⁽²⁰⁾

Aktivasi sistem RAA menyebabkan peningkatan aktivitas hormon angiotensin II dan aldosteron, dimana hormon ini dapat merangsang ekskresi kalium melalui ginjal dengan efeknya pada Na⁺ / K-ATPase dan kanal natrium-kalium di sel duktus kolektivus ginjal.⁽²⁰⁾

Kondisi lain yang dapat menyebabkan munculnya hipokalemia pada pasien PPOK adalah penggunaan terapi beta-2 agonis dalam jangka panjang. Peningkatan kadar agonis beta-2 dapat memicu aktifitas pompa Na⁺-K-ATPase sehingga meningkatkan uptake

kalium ke dalam sel yang berakhir penurunan kadar kalium dalam darah. (18)

Bronkodilator merupakan terapi utama pada pasien PPOK, bronkodilator yang biasa digunakan diantaranya kombinasi dari beta-2 agonis kerja singkat dan anti kolinergik yaitu albuterol dan ipratropium bromida dan beta 2 agonis kerja singkat yaitu albuterol/salbutamol inhalasi. (14) Sebagian pasien juga mendapatkan terapi antibiotik, kortikosteroid, dan mukolitik. Beta-2 agonis merupakan kelompok obat yang bekerja dengan menduduki reseptor beta-2 adrenergik. Reseptor beta-2 adrenergik terdapat di beberapa sel seperti hepatosit, otot polos, otot jantung dan pankreas. (14,18)

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di rumah sakit umum dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Pengambilan data dilakukan pada bulan November 2018.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien PPOK eksaserbasi. Sampel penelitian ini adalah pasien PPOK eksaserbasi di ruang rawat inap RSUDZA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *non probability sampling* menggunakan metode *concecutive sampling*. Besar sampel menggunakan perhitungan rumus Lemeshow yaitu:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P (1-P)}{0.05^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.14 \times 0.86}{0.05^2}$$

$$n = 47.19$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

Z_α = kesalahan tipe 1 ditetapkan 5%, maka Z_α

P = Proporsi PPOK eksaserbasi akut yang mengalami hipokalemia,

P = 0.14 d = presisi ditetapkan 5 %

Besar sampel minimal setelah dibulatkan adalah 47 subjek penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian adalah alat tulis dan lembar data responden, yang digunakan untuk mencatat identitas responden.

Adapun skala ukur yang digunakan untuk obat

bronkodilator dan hipokalemia adalah skala nominal dan untuk PPOK Eksaserbasi adalah skala nominal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 47 responden yang ada di ruang rawat inap paru berdasarkan status rekam medis pasien di rumah sakit umum dr. Zainoel Abidin banda Aceh. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2018.

Karakteristik umum responden pada penelitian ini akan memberikan gambaran distribusi frekuensi tentang usia, jenis kelamin, dan pekerjaan. Berikut akan disajikan data distribusi karakteristik umum responden dalam tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Umum Responden
Karakteristik Responden Frekuensi Persentase (%)

Karakteristik Responden	Frekuensi	Persentase (%)
Usia (Tahun)		
46-55 Tahun	6	12,8%
56-65 Tahun	16	34%
>65 Tahun	25	53,2%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	42	89,4%
Perempuan	5	10,6%
Pekerjaan		
Buruh	2	4,3%
Dosen	1	2,1%
IRT	4	8,5%
Nelayan	4	8,5%
Pedagang	4	8,5%
Pensiunan	4	8,5%
Petani	12	25,5%
Swasta	16	34%

Usia responden mayoritas berada pada kelompok > 65 tahun sebanyak 53,2% kemudian usia 56-65 tahun sebanyak 34%,

usia 46–55 tahun sebanyak 12,8%. Jenis kelamin terbanyak yaitu pada laki-laki sebanyak 89,4% dan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 10,6%.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Khandelwal et al yang mendapatkan rentang usia terbanyak pada usia 60–69 tahun⁽²²⁾. Penelitian yang dilakukan oleh Kundu et al, penyakit PPOK lebih sering ditemukan pada penderita usia tua yaitu rentang usia terbanyak adalah 50–59 tahun dan paling banyak terdapat pada jenis kelamin pria. (21) Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) penderita PPOK di Indonesia didominasi oleh laki laki dan rentang usia terbanyak pasien PPOK usia 75 tahun keatas.⁽⁶⁾

Penderita PPOK umumnya berada pada usia diatas 40 tahun oleh karena paru-paru sudah mengalami penurunan fungsi kapasitas vital paksa dan daya recoil paru. Salah satu faktor risiko PPOK adalah jenis kelamin dimana pria diketahui memiliki prevalensi tertinggi terjadi PPOK hal ini disebabkan kebiasaan pekerjaan dan gaya hidup yang sering mengalami paparan asap rokok. Pada perempuan diketahui terjadi PPOK oleh karena paparan dari kayu bakar dan juga perokok pasif.^(1,7)

Pada penelitian ini di dapatkan paling banyak yaitu pada pekerja swasta 34% dan petani 25,5%. Paparan debu dan bahan kimia (terutama cadmium) yang terus menerus dan berlangsung lama dapat menyebabkan PPOK meski bukan perokok aktif. Data terbaru *American Thoracic Society* (ATS) mengindikasikan pekerjaan dapat menjadi faktor risiko penting pada PPOK.⁽¹¹⁾

Tabel 2 Angka Kejadian Pemakaian Bronkodilator Pada Subjek Penelitian

Bronkodilator	Frekuensi	Persentase
Beta 2 agonis	4	8,5%
Beta 2 agonis + antikolinergik	43	91,5%
Total	47	100%

Penelitian ini menggunakan desain cross sectional dengan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik non probability sampling dengan metode consecutive sampling sesuai kriteria inklusi dan eksklusi untuk menentukan sampel mana yang akan dilakukan analisis statistic. Hasil penelitian ini menunjukkan pemakaian bronkodilator paling banyak yaitu beta-2 agonis ditambah antikolinergik 91,5% dan beta-2 agonis 8,5%.

Karakteristik responden sebanyak 47 responden PPOK eksaserbasi yang diteliti selama satu bulan di ruang rawat inap paru berdasarkan hasil rekam medis. Bronkodilator merupakan terapi utama pada pasien PPOK, bronkodilator yang biasa digunakan diantaranya kombinasi dari beta-2 agonis kerja singkat dan anti kolinergik yaitu albuterol dan ipratropium bromida dan beta 2 agonis kerja singkat yaitu albuterol/salbutamol inhalasi.⁽¹⁴⁾

Tabel 3.1 Angka kejadian Hipokalemia Pada Penelitian

Hipokalemia Pada PPOK	Frekuensi	Persentase
Ya	42	89,4%
Tidak	5	10,6%
Total	47	100%

Pada penelitian ini secara keseluruhan, sebanyak 89,4% responden mengalami hipokalemia dan 10,6% tidak mengalami hipokalemia. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Harshavardhan dan Chikkahonnaiah mengenai profil elektrolit serum pada 100 pasien PPOK eksaserbasi akut yang menunjukkan rendahnya kadar

serum elektrolit khususnya kalium pada pasien PPOK eksaserbasi akut. (5)

Penelitian ini menggunakan desain cross sectional dengan subjek 100 penderita PPOK eksaserbasi akut dibandingkan dengan 100 kontrol sehat, karakteristik penelitian ini rerata usia pada kelompok PPOK sebesar 57,92 tahun dengan jenis kelamin perempuan terbanyak. (5)

Tabel 3.2 Rata-rata Kadar Kalium

Hipopokalemia Dan Tidak Hipokokalemia				
Hipokokalemia	Frekuensi	Persentase	Rata-rata (mmol/L)	Standar deviasi
Ya	42	89,4%	3,1857	0,19702
Tidak	5	10,6%	5,26	0,89610

Rata-rata kadar kalium pada penderita hipokokalemia lebih rendah yaitu sebesar 3,1857 mmol/L dibandingkan pada kelompok yang tidak hipokokalemia sebesar 5,26 mmol/L. Pemeriksaan kalium pada pasien ini merupakan pemeriksaan sewaktu ketika pasien masuk rawatan di rumah sakit.

Beberapa studi sebelumnya menilai rerata kadar kalium pada penderita PPOK lebih rendah dibandingkan kelompok non PPOK. Seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Harshavardhan dan Chikkahonnaiah menemukan rerata kalium pada kelompok PPOK sebesar 3,31 mEq/L sementara pada kelompok kontrol sehat sebesar 3,87 mEq/L. (5) Studi yang dilakukan oleh Goli G dkk, rerata kadar kalium pada kelompok PPOK sebesar 3,29 mEq/L dan kelompok kontrol sehat sebesar 4,51 mEq/L pada uji T ditemukan $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan rerata kalium dimana kelompok PPOK memiliki kadar kalium rendah dibandingkan kelompok kontrol sehat. (10)

Tabel 4 Hubungan Antara Pemakaian Bronkodilator Dengan

Kejadian Hipokokalemia

Bronkodilator	Hipopokalemia				Total	P-value
	Tidak	Ya				
	N	%	N	%	N%	
Beta 2 agonis	4	8,50%	0	0,00%	4 (8,50%)	
Beta 2 agonis + antikolinergik	1	2,10%	42	89,40%	43 (91,50%)	0,000
Total	5	10,60%	42	89,40%	47 (100,0%)	

Sebanyak 89,40% kasus pemakaian beta-2 agonis ditambah antikolinergik mengalami hipokokalemia dan 0,00% untuk pemakaian beta-2 agonis mengalami hipokokalemia. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai Chi-Square yang dihasilkan adalah dengan nilai P-value sebesar 0,000. Nilai P-value yang diperoleh lebih kecil dari tingkat kesalahan (α) yang digunakan yaitu 0,05. Sehingga keputusan yang diambil adalah tolak H_0 , artinya ada hubungan antara pemakaian Bronkodilator dengan kejadian Hipokokalemia.

Penggunaan terapi beta-2 agonis dalam jangka panjang dapat menyebabkan penurunan kadar kalium dan diketahui efek samping dari penurunan kalsium intraseluler akan diikuti dengan masuknya kalium ke dalam intraseluler oleh karena aktifitas Na/K-ATPase sehingga kadar kalium ekstraseluler akan menurun dan diketahui sebagai penyebab hipokokalemia. (15,17) Bronkus merupakan saluran napas yang memiliki otot polos sehingga stimulasi beta-2 adrenergik pada bronkus akan memberikan efek relaksasi otot polos. Mekanisme ini diawali dengan aktifasi enzim cyclic adenosine monofosfat (cAMP). (18) Enzim cAMP menurunkan konsentrasi kalsium dalam sel dan mengaktifkan protein kinase A. Kedua perubahan ini, menonaktifkan myosin rantai ringan kinase dan mengaktifkan myosin fosfatase rantai ringan.

Kombinasi penurunan kalsium intraseluler, peningkatan konduktansi

kalium membran, dan penurunan aktivitas rantai kinase ringan myosin menyebabkan relaksasi otot polos sehingga menimbulkan bronkodilatasi. (7,13,14)

Hipokalemia bias terjadi tanpa perubahan cadangan kalium sel. Ini disebabkan faktor-faktor yang merangsang berpindahnya kalium dari ekstraseluler ke intraseluler, antara lain beban glukosa, insulin, obat adrenergik, bikarbonat, dsb. (10,16)

Insulin dan obat katekolamin simpatomimetik diketahui merangsang influks kalium ke dalam sel otot. Sedangkan aldosteron merangsang pompa Na⁺/K⁺ ATP ase yang berfungsi sebagai antiport di tubulus ginjal. Efek perangsangan ini adalah retensi natrium dan sekresi kalium. (17,19)

Mekanisme beta-2 agonis dapat menyebabkan hipokalemia yaitu melalui peningkatan aktifitas pompa Na-K-ATPase sehingga meningkatkan uptake kalium ke dalam sel otot polos yang berakhir penurunan kadar kalium dalam darah. (19) Selain itu pasien PPOK eksaserbasi juga mendapatkan terapi anti inflamasi untuk mengontrol peradangan sehingga dapat mengontrol keluhan sesak berupa kortikosteroid inhalasi maupun sistemik. Kortikosteroid inhalasi yang sering digunakan yaitu budesonide. Penggunaan kortikosteroid sebagai anti inflamasi belum diketahui memiliki efek hipokalemia pada penderita PPOK. (15,20)

Hipokalemia dapat mempengaruhi munculnya PPOK eksaserbasi karena hal ini diduga berhubungan dengan terganggunya fungsi relaksasi otot polos bronkus. Terganggunya fungsi dari otot polos bronkus menyebabkan terganggunya proses klirens mucus bronkus yang memberi peluang lebih besar untuk munculnya infeksi sekunder yang berakhir pada terjadinya

eksaserbasi. (14,15)

KESIMPULAN

Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara penambahan pemakaian antikolinergik pada beta-2 agonis dengan kejadian hipokalemia pada pasien PPOK eksaserbasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Obstruktif Lung Disease (Gold). Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In ; 2017. p. 2-12.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Paru Obstruktif Kronik. Jakarta; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2011.
3. Ouf FM, Aziz AFA, Wahba AH, Kabil AEAllhusseiny MA. Electrolyte disturbances and their impact on mechanical ventilated patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Asian Academy of Medicine Journal. 2015;13(4): p. 27-34.4.
4. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N, Halpin D, Cardoso J, et al. A review of national guideline for management of COPD in Europe. Europa Respiration Journal. 2016; p.1-13
5. Harshavardhan L, Chikkahonaiah P. Serum electrolyte profile in subjects admitted with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Scientific Study. 2016; 4(9): p. 31-33.
6. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan, Kesehatan RI; 2013.
7. American College of Physicians. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American Thoracic Society, and European Respiratory Society. American College of Physician. 2011: p.179-192
8. Sherwood L. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran: dari sel ke sistem. In. Jakarta: EGC; 2011. p. 368-380, 478.
9. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku Ajar Patologi Robbins. In. Jakarta: EGC; 2007. p. 206-247.
10. Goli G, Mukka R, Sairi S. Study of serum electrolyte in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. International Journal Respiration Medical Science. 2016; 4(8): p. 3324-27.

11. Rochester CL, Vogiatzis L, Holland AE, Lareau SC, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing implementation, use, and Delivery of pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 192(11): p. 1373-1386.
12. Levy ML, Quanjer PH, Booker R. Diagnostic Spirometry in Primary Care; proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Primary Care Respiratory Journal*. 2009; 18(3): p. 130-147.
13. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *American Journal of Medicine*. 2014; p. 1-30.
14. Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, Prisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. Elsevier. 2014. p. 1-7.
15. Wu KL, Cheng CJ, Sung CC, Tseng MH, et al. Identification of the causes for chronic hypokalemia: Importance of urinary sodium and chloride excretion. *American Journal of Medicine*. 2017; p. 1-29.
16. Gooch MD. Identifying acid-base and electrolyte imbalance. *The Practitioner Journal*. 2015; 40(8): p. 37-42
17. El-Sayed I, El-Dousoky M, Mashour K, Fawzy S. The Prognostic Value of hypophosphatemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The English Journal of Critical Care Medicine*. 2017;5:p.57-60
18. Vicenti S, Colwell IG, Locke E, Sumino, K. Overuse of short acting beta agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *YRMED*. 2016; p.1-22.
19. Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2004; 61: 2, 112-116
20. Das P, Bandyopadhyay M, Baral K, Paul R, Beerjee A.K. Dyselectrolytemia in chronic obstructive pulmonary diseases with acute exacerbation. *Nigerian Journal of Physiological*. 2010.
21. Kundu A, Maji A, Sarkar S, Saha K, Jash D, Maikap M. Correlation of six minute walk test with spirometric indices in chronic obstructive pulmonary disease patients: A tertiary care hospital experience. *Journal Association Chest Physicians*. 2012; 3(1): p. 9-13
22. Khandelwal MK, Maheshwari DV, Garg S, Kumar K. Six minute walk distance: Correlation with spirometric and clinical parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Healthcare and Biomedical Research*. 2013; 1(3): p. 217-226
23. Sahan M, Yilmaz M, Gokel Y, Erden E.S, Karakus A. Nebulized salbutamol for asthma: effects on serum potassium and phosphate levels at the 60 min. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2013;19(5):200-203