

TERAPI NEBULASI PADA PASIEN ANAK DENGAN BRONKIOLITIS

Gian Rasyiddin Muhammad¹, Allenidekania², Yeni Rustina³
Universitas Indonesia^{1,2,3}
gian.rasyiddin@ui.ac.id¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui terapi nebulasi yang efektif untuk meningkatkan status pernapasan dan menurunkan *length of stay* pada anak dengan bronkiolitis. Metode penelitian yang digunakan adalah pencarian literatur menggunakan enam database yaitu PubMed, ProQuest, ScienceDirect, Scopus, Sage Journals, dan Embase. Hasil studi menunjukkan rata-rata usia anak yang menjadi responden adalah 0-24 bulan, dari delapan artikel menunjukkan semua pilihan terapi dapat meningkatkan status pernapasan anak, namun tidak semua menunjukkan hasil yang signifikan untuk menurunkan *length of stay*. Simpulan, Terapi nebulasi yang dapat digunakan pada pasien anak dengan bronkiolitis untuk meningkatkan status pernapasan anak antara lain hypertonic saline (HS), normal saline (NS), magnesium sulphate (MgSO₄), interferon α1b (IFN α1b), dan racemic epinephrine (RE), sedangkan terapi nebulasi yang dapat menurunkan *length of stay* adalah racemic epinephrine (RE), dan hypertonic saline (HS).

Kata Kunci: Anak, Bronkiolitis, *Length of stay*, Nebulasi, Status pernapasan

ABSTRACT

This study aims to determine which nebulization therapy is effective for improving respiratory status and reducing the length of stay in children with bronchiolitis. The research method used was a literature search using six databases: PubMed, ProQuest, ScienceDirect, Scopus, Sage Journals, and Embase. The results of the study showed that the average age of the children who were respondents was 0-24 months. Eight articles showed that all therapy options could improve the child's respiratory status, but not all significantly reduced the length of stay. In conclusion, nebulization therapy that can be used in pediatric patients with bronchiolitis to improve the child's respiratory status includes hypertonic saline (HS), normal saline (NS), magnesium sulfate (MgSO₄), interferon α1b (IFN α1b) In, In and In racemic epinephrine (RE), while nebulized therapy that can reduce the length of stay is racemic epinephrine (RE) and hypertonic saline (HS).

Keywords: Children, Bronchiolitis, Length of Hospitalization, Nebulization, Respiratory Status

PENDAHULUAN

Bronkiolitis merupakan infeksi pada bronkiolus atau jaringan sekitarnya yang disebabkan oleh infeksi virus jenis *Respiratory syncytial virus* (RSV) dan *Rhinovirus* (RV) pada anak (Orzolek et al., 2023; Khoshnevisasl et al., 2022). Menurut Osman et al., (2023) bronkiolitis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas anak di seluruh dunia. Bronkiolitis menjadi salah satu penyebab utama rawat inap pada anak, terhitung sekitar 1% dari seluruh anak (Orzolek et al., 2023). Penelitian lain menyebutkan bahwa bronkiolitis

merupakan penyebab utama rawat inap pada anak di Amerika dan Kanada serta merupakan penyebab utama rawat inap pada bayi <1 tahun, dengan angka rawat inap tertinggi pada bayi <4 bulan (McLaren et al., 2023).

Tingginya angka rawat inap pada pasien bronkiolitis menyebabkan total biaya tahunan rawat inap di Amerika Serikat diperkirakan mencapai \$1,73 miliar secara nasional (Ajayi et al., 2023; Szupieńko et al., 2023). Di negara maju dan berkembang, bronkiolitis dikaitkan dengan peningkatan biaya perawatan kesehatan, misalnya, di Amerika Serikat angka rata-rata rawat inap tahunan akibat bronkiolitis adalah 17 rawat inap per 1000 bayi, 55 kunjungan unit gawat darurat per 1000 bayi, dan 132 visit yang tidak direncanakan per 1000 bayi, sehingga total biaya tahunan sebesar \$543 juta (Buendía & Patiño, 2021). Berdasarkan data-data tersebut, maka bronkiolitis masih menjadi penyumbang angka rawat inap yang cukup tinggi pada anak dan membutuhkan biaya perawatan yang besar, sehingga bronkiolitis harus menjadi prioritas agar beban perawatan menjadi berkurang.

Penelitian-penelitian sebelumnya tentang pengobatan pada pasien anak dengan bronkiolitis terdiri dari terapi suportif, terapi farmakologi, dan terapi oksigen. Terapi suportif meliputi hidrasi yang adekuat, monitoring saturasi oksigen, *suction*, dan nebulasi. Terapi farmakologi yaitu pemberian bronkodilator, kortikosteroid, dan antibiotik. Terapi oksigen dapat diberikan untuk menjaga saturasi oksigen agar tetap di atas 90% (Ajayi et al., 2023; Jat et al., 2022; Song & Li, 2021).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut belum ada *review* khusus terkait terapi suportif nebulasi pada pasien anak dengan bronkiolitis, padahal pemberian nebulasi ini diharapkan dapat memperbaiki status pernapasan anak dan mengurangi *length of stay* anak yang dirawat di rumah sakit agar biaya perawatan dapat berkurang. Oleh karena itu peneliti melakukan *systematic review* untuk memberikan informasi tentang terapi nebulasi pada anak dengan bronkiolitis. Adapun tujuan dari *systematic review* ini adalah untuk mengetahui terapi nebulasi yang efektif untuk meningkatkan status pernapasan anak dan menurunkan *length of stay* pada pasien anak dengan bronkiolitis.

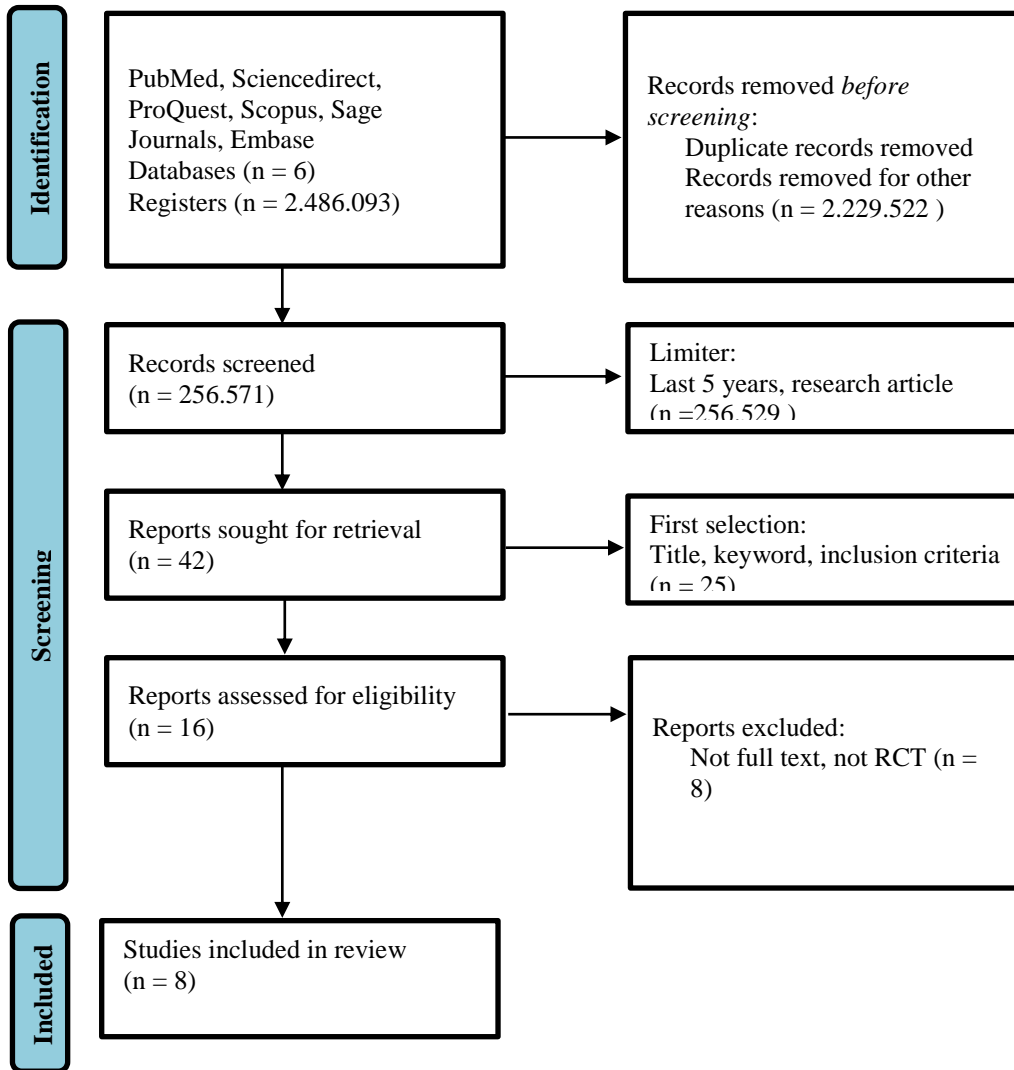
METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan pada bulan Oktober 2023 dengan menggunakan enam database yaitu PubMed, ProQuest, ScienceDirect, Scopus, Sage Journals, dan Embase. Format PICO digunakan untuk mengidentifikasi masalah penelitian, yang terdiri dari, P (Pasien anak dengan bronkiolitis); I (nebulasi); C (perawatan standar); O (status pernapasan dan *length of stay*). Jenis artikel yang dianalisis adalah *randomized controlled trial*. Strategi pencarian literatur menggunakan kombinasi beberapa kata kunci yaitu *bronchiolitis AND nebulizer AND children OR pediatric*.

Kriteria inklusi: pasien anak dengan diagnosa bronkiolitis, usia pasien anak 0-18 tahun, artikel penelitian 5 tahun terakhir, source type: artikel ilmiah, artikel dalam bahasa Inggris, desain penelitian RCT. Kriteria eksklusi: artikel literatur review, scoping review, systematic review, dan umbrella review

Penilaian Kualitas Studi: menggunakan pedoman dari *Joanna Briggs Institute* (JBI) untuk menilai risiko bias yang mungkin terdapat dalam literatur. Hasil kritik riset yang telah dilakukan, hampir semua artikel telah menjelaskan metode penelitian yang dilakukan dengan jelas, termasuk proses randomisasi dan *blinding*, prosedur intervensi yang dilakukan, cara pengukuran variabel dan telah menggunakan desain *randomized control trials*, sehingga jumlah artikel yang dilanjutkan untuk dimasukkan dalam pembahasan berjumlah delapan artikel.

Seleksi aktikel:



Gambar. 1
Algoritma Pencarian

HASIL PENELITIAN

Tabel. 1
Literature Review

Identitas Jurnal	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Jaquet-pilloud, R., Verga, M., Russo, M., Gehri, M., & Pauchard, J. (2019). Nebulised Hypertonic Saline in Moderate-to-Severe Bronchiolitis : A Randomised Clinical Trial.	Randomized clinical trial	Tidak ada perbedaan signifikan secara statistik yang ditemukan antara kelompok intervensi (usia, Skor Wang, riwayat atopik, paparan merokok). Bayi pada kelompok HS memiliki perbedaan lama rawat inap yang tidak signifikan yaitu -2,8 jam (-10; 16) dibandingkan dengan kelompok perawatan standar. Tidak ada perbedaan dalam durasi terapi oksigen, perpindahan ke ICU, tingkat readmisi atau efek samping.

<p>Debbarma, R., & Khera, D. (2021). Nebulized Magnesium Sulphate in Bronchiolitis : A Randomized Controlled Trial.</p>	<p><i>Randomized Controlled Trial</i></p>	<p>Usia rata-rata anak-anak yang dialokasikan pada kelompok kontrol adalah $7,4 \pm 5,1$ bulan dan $7,7 \pm 4,5$ bulan pada kelompok intervensi. Tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap peningkatan BSS atau pengurangan lama rawat inap pada kedua kelompok ($p > 0,05$). BSS dipantau secara berurutan setelah intervensi pada jam 1, 2, 4, 8, 12, 16, dan 24 jam tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok. Rata-rata lama rawat inap di rumah sakit adalah $2,89 \pm 2,25$ hari pada kelompok perlakuan dan $2,96 \pm 1,86$ hari pada kelompok kontrol ($p = 0,902$). Tidak ada efek samping yang diamati pada kedua kelompok</p>
<p>Chen, L., Shi, M., Deng, Q., Liu, W., Li, Q., Ye, P., Yu, X., Zhang, B., Xu, Y., Li, X., Yang, Y., Li, M., Cai, Q., Wang, L., Hu, B., Xie, L., Li, G., Xie, L., Liu, X., ... Fu, Q. (2020). A Multi-Center Randomized Prospective Study on the Treatment of Infant Bronchiolitis with Interferon α 1b Nebulization.</p>	<p><i>Randomized Controlled Trial</i></p>	<p>Perubahan tingkat keparahan batuk, seperti yang dinilai oleh peneliti dan orang tua, antara hari 1 dan 3 berbeda secara signifikan antara kelompok Nebulisasi IFN 2 dan kelompok kontrol. Perubahan skor lowwell wheezing antara hari ke 3 dan 5 terdapat perbedaan bermakna antara Nebulisasi IFN 1 dan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara keempat kelompok mengenai jumlah hari berturut-turut yang mengalami demam, tanda tiga cekung, kelelahan dan kantuk, serta kehilangan nafsu makan. Tidak ada kasus komplikasi berat, tidak ada demam kambuh, dan tidak ada kemunduran status mental. IFN-α1b lebih efektif meredakan batuk dan mengi pada bronkiolitis. Nebulasi IFN-α1b memiliki keuntungan yang signifikan dalam memperpendek durasi mengi dan mengurangi batuk</p>
<p>Beal, G., Barbier, C., Thoret, S., Rubio, A., Bonnet, M., Mazet, R., Ego, A., & Pin, I. (2019). Nebulized Hypertonic Saline 3 % for 1 Versus 3 Days in Hospitalized Bronchiolitis : A Blinded Non-Inferiority Randomized Controlled Trial.</p>	<p><i>A blinded non- inferiority randomized controlled trial</i></p>	<p>Selisih skor Wang CSS pada kelompok HS3d vs HS1d adalah 0,71 [CI 90% 0,1; 1,3], di atas nilai precluded yaitu 0,4 yang ditetapkan dalam protokol yang mendefinisikan non-inferioritas dari durasi pengobatan yang lebih pendek. Remisi klinis diperoleh lebih cepat pada HS3d dibandingkan HS1d ($2,3 \pm 1,6$ vs $2,9 \pm 1,4$ hari, $p = 0,04$), dengan kecenderungan yang tidak signifikan untuk berkurangnya kebutuhan dukungan nutrisi dan oksigen tambahan pada kelompok HS3d. Perburukan klinis dan intoleransi pengobatan serupa pada kedua kelompok.</p>
<p>Yasin, F. (2020). Role of Nebulized Epinephrine in Moderate Bronchiolitis : A Quasi-Randomized Trial.</p>	<p><i>A quasi- randomized unblinded trial</i></p>	<p>LOS pada kelompok RE berkisar antara 18 dan 160 jam (rata-rata 45 jam), sedangkan pada kelompok HS, LOS adalah 18,50–206 jam (rata-rata 74,3 jam). LOS secara signifikan lebih pendek pada kelompok RE (nilai p 0,015) yang signifikan secara statistik. Nebulasi racemic epinephrine (RE) sebagai pengobatan lini pertama secara signifikan dapat mengurangi lama rawat inap di rumah sakit pada bayi dengan bronkiolitis sedang dibandingkan dengan nebulasi hypertonic saline (HS).</p>
<p>Sapkota, S., Kaleem, A., Huma, S., Aleem, M., Din, U., Ahmad, S., & Shahalam,</p>	<p><i>The prospective</i></p>	<p>Grup A dengan usia rata-rata $7,17 \pm 4,46$ bulan, dan jumlah yang sama di Grup B dengan usia rata-rata $6,6 \pm 3,74$ bulan. Secara keseluruhan, terdapat 55</p>

S. (2021). Comparison of 3 % Saline and 0 . 9 % Normal Saline Nebulization as Diluent in Children with Bronchiolitis.	<i>study</i>	(55%) laki-laki dan 45 (45%) perempuan. Rata-rata waktu remisi batuk dan mengi serta lama rawat inap di rumah sakit berbeda secara signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). Inhalasi NaCl 3% yang dikombinasikan dengan salbutamol ditemukan lebih baik dibandingkan larutan NaCl 0,9%. Gejala paru lebih cepat teratasi dan beban ekonomi berkurang karena waktu rawat inap di rumah sakit menjadi lebih singkat
Barati, L., Ali, S., Khosravi, M., & Azari, A. A. (2022). Comparison of the Effects of Salbutamol, Epinephrine, and 5 % Inhaled Hypertonic Saline on Infants with Acute Bronchiolitis.	<i>Randomized clinical trial</i>	Tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok mengenai usia, jenis kelamin, tingkat melek huruf orang tua, dan riwayat alergi. Salbutamol dan epinefrin, dibandingkan dengan saline hipertonik, efektif dalam mempersingkat masa rawat pasien di rumah sakit ($P = 0,004$). Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara saturasi oksigen pada pasien 48 jam setelah pengobatan pada kelompok salbutamol dan epinefrin dibandingkan dengan kelompok hipertonik saline ($P = 0,001$).
Pukai, G., Duke, T., Pukai, G., & Duke, T. (2020). Nebulised Normal Saline in Moderate Acute Bronchiolitis and Pneumonia in A Low- to Middle- Income Country : A Randomised Trial in Papua New Guinea.	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Pada 4 jam terdapat perbedaan yang signifikan dalam perubahan skor gangguan pernapasan: rata-rata RDS berkurang sebesar 3,41 (95% CI 3,0–3,8) pada kelompok normal saline, dan pada kelompok standar, RDS berkurang sebesar 1,96 (95%). CI 1,5–2,4, $p < 0,0001$). Saturasi oksigen pada pasien yang mendapatkan normal saline yang diukur dengan oksimetri nadi (SpO_2) meningkat rata-rata 7% (95% CI 6,0–7,9) menjadi 90,7% dalam 4 jam. Pada kelompok perawatan standar, SpO_2 meningkat rata-rata 4% (95% CI 2,8–5,2) menjadi 87,5% dalam 4 jam ($p < 0,001$). Dari 100 pasien, 58 (58%) pada kelompok normal saline dan 24 dari 99 (24,2%) pada kelompok standar dipulangkan dari Unit Gawat Darurat Anak ($p < 0,001$)

Berdasarkan tabel 1, hasil analisis dari 8 artikel penelitian menunjukkan jenis terapi nebulasi yang efektif untuk pasien anak dengan bronkiolitis untuk memperbaiki status pernapasan anak, dan dapat mengurangi *length of stay* anak, serta artikel yang hanya menjelaskan tentang status pernapasan anak.

PEMBAHASAN

Nebulasi *Hypertonic Saline* (HS)

Nebulasi dengan *hypertonic saline* rata-rata lebih banyak digunakan pada pasien anak yang berusia 6-24 bulan. Penelitian Jaquet-Pilloud et al., (2019) dilakukan pada anak berusia 6-14 bulan. Hasilnya tidak ada perbedaan signifikan terhadap angka *length of stay* pasien. Namun nebulasi dengan *hypertonic saline* memberikan dampak positif pada status pernapasan anak yang berusia <12 bulan setelah dilakukan nebulasi selama tiga hari pengobatan dibandingkan dengan nebulasi yang dilakukan selama satu hari (Beal et al., 2019; Zhang et al., 2023). Penelitian lainnya yang dilakukan pada anak berusia 6-24 bulan menyebutkan bahwa nebulasi *hypertonic saline* yang dikombinasikan dengan salbutamol lebih efektif untuk mengurangi gejala pada paru-paru lebih cepat serta membuat *length of stay* menjadi lebih singkat (Sapkota et al., 2021).

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut walaupun nebulasi *hypertonic saline* pada beberapa penelitian tidak menunjukkan hasil yang signifikan, namun nebulasi dengan *hypertonic saline* masih dapat menjadi pilihan untuk terapi bronkiolitis karena dapat ditoleransi dengan baik serta tidak menimbulkan efek samping (Paluch, 2020; Beal et al., 2019; Jaquet-pilloud et al., 2019). Nebulasi *hypertonic saline* akan lebih efektif untuk meningkatkan status pernapasan dan menurunkan *length of stay* jika dikombinasikan dengan salbutamol (Kirolos et al., 2021; Sapkota et al., 2021).

Nebulasi Normal Saline (NS)

Nebulasi dengan menggunakan normal saline dilakukan pada anak berusia <2 tahun. Hasilnya menunjukkan bahwa nebulasi yang dilakukan memberikan pengaruh yang signifikan terhadap skor gangguan pernapasan dan terjadi peningkatan rata-rata saturasi oksigen sebesar 7%, serta dapat membuat pasien yang datang ke IGD anak dipulangkan dalam waktu 4 jam (Pukai et al., 2020). Berdasarkan penelitian tersebut maka nebulasi dengan menggunakan normal saline dapat dijadikan pilihan sebagai lini pertama ketika pasien bronkiolitis datang ke IGD.

Nebulasi Magnesium Sulphate (MgSO₄)

Nebulasi dengan magnesium sulphate dilakukan pada pasien anak berusia 1-24 bulan. Hasil penelitian menyebutkan tidak ada pengaruh signifikan terhadap peningkatan status pernapasan anak yang diukur dengan BSS (*bronchiolitis severity score*) secara berurutan selama 1,2,4,8,12,16, dan 24 jam serta tidak ada pengaruh signifikan terhadap penurunan *length of stay* ($p=0,902$) (Debarma & Khera, 2021). Berdasarkan penelitian tersebut magnesium sulphate tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap status pernapasan dan angka *length of stay*, namun magnesium sulphate masih dapat menjadi pilihan nebulasi karena dalam penelitian disebutkan tidak ada efek samping yang terjadi pada responden penelitian.

Nebulasi Interferon $\alpha 1b$ (IFN $\alpha 1b$)

Nebulasi dengan interferon $\alpha 1b$ dilakukan pada anak berusia 0-12 bulan. Hasil penelitian menyebutkan bahwa interferon $\alpha 1b$ signifikan berpengaruh terhadap peningkatan status pernapasan anak, yaitu dapat meredakan batuk dan mengurangi durasi mengi (Chen et al., 2020). Sedangkan untuk angka *length of stay* tidak dibahas dalam penelitian ini.

Nebulasi Racemic Epinephrine (RE)

Nebulasi racemic epinephrine dilakukan pada anak berusia 0-24 bulan untuk mengetahui angka *length of stay* pasien. Hasil dari penelitian tersebut adalah nebulasi dengan racemic epinephrine signifikan dapat menurunkan *length of stay* pasien berkisar antara 18 – 160 jam (rata-rata 45 jam/ 2 hari rawat inap) dengan nilai $p=0.015$ (Yasin, 2020; Kirolos et al., 2021). Penelitian lain yang dilakukan oleh Barati et al., (2022) menyebutkan terdapat perubahan signifikan saturasi oksigen pada pasien setelah 48 jam perawatan dengan diberikan nebulasi epinephrine yang dikombinasikan dengan salbutamol ($p=0.001$). Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, nebulasi dengan racemic epinephrine signifikan dalam meningkatkan status pernapasan anak dan mengurangi *length of stay*.

SIMPULAN

Terapi nebulasi yang dapat digunakan pada pasien anak dengan bronkiolitis untuk meningkatkan status pernapasan anak antara lain hypertonic saline (HS), normal saline (NS),

magnesium sulphate (MgSO₄), interferon α 1b (IFN α 1b), dan racemic epinephrine (RE), sedangkan terapi nebulasi yang dapat menurunkan *length of stay* adalah racemic epinephrine (RE), dan hypertonic saline (HS).

SARAN

Rekomendasi dari *systematic review* ini adalah institusi kesehatan atau rumah sakit dapat membuat suatu SOP agar terapi nebulasi ini dapat dilakukan sebagai terapi rutin bagi pasien anak dengan bronkiolitis. Dan bagi peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian terkait terapi nebulasi yang paling efektif untuk meningkatkan status pernapasan anak dan menurunkan *length of stay* diantara terapi nebulasi yang sudah ada dalam *systematic review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajayi, O. O., Ajufu, A., Ekpa, Q. L., Alabi, P. O., Babalola, F., Omar, Z. T. O., Ekanem, M., Ezuma-Ebong, C., Ogunshola, O. S., Akahara, D. E., Manandhar, S., & Okobi, O. E. (2023). Evaluation of Bronchiolitis in the Pediatric Population in the United States of America and Canada: A Ten-Year Review. *Cureus*, *15*(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.43393>
- Barati, L., Ali, S., Khosravi, M., & Azari, A. A. (2022). Comparison of the Effects of Salbutamol, Epinephrine, and 5% Inhaled Hypertonic Saline on Infants with Acute Bronchiolitis. *Journal of Comprehensive Pediatrics* *13*(1), 1–6. <https://doi.org/10.5812/compred.120489>
- Beal, G., Barbier, C., Thoret, S., Rubio, A., Bonnet, M., Mazet, R., Ego, A., & Pin, I. (2019). Nebulized Hypertonic Saline 3% for 1 versus 3 Days in Hospitalized Bronchiolitis: A Blinded Non-Inferiority Randomized Controlled Trial. *BMC Pediatrics* *19*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1804-0>
- Buendía, J. A., & Patiño, D. G. (2022). Budget Impact Analysis of Hypertonic Saline Inhalations for Infant Bronchiolitis: The Colombian National Health System Perspective. *Value in Health Regional Issues*, *28*, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.07.008>
- Chen, L., Shi, M., Deng, Q., Liu, W., Li, Q., Ye, P., Yu, X., Zhang, B., Xu, Y., Li, X., Yang, Y., Li, M., Cai, Q., Wang, L., Hu, B., Xie, L., Li, G., Xie, L., Liu, X., ... Fu, Q. (2020). A Multi-Center Randomized Prospective Study on the Treatment of Infant Bronchiolitis with Interferon α 1b Nebulization. *Plos One* *15*(2), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228391>
- Debbarma, R., & Khera, D. (2021). Nebulized Magnesium Sulphate in Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *The Indian Journal of Pediatrics* *88*(11), 1080–1085. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03695-8>
- Jaquet-Pilloud, R., Verga, M., Russo, M., Gehri, M., & Pauchard, J. (2019). Nebulised Hypertonic Saline in Moderate-to-Severe Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. *BMJ* *1–5*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317160>
- Jat, K. R., Dsouza, J. M., & Mathew, J. L. (2022). Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for Acute Bronchiolitis in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2022*(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010473.pub4>
- Khoshnevisasl, P., Sadeghzadeh, M., Kamali, K., & Ardalani, A. (2022). A Randomized Clinical Trial to Assess the Effect of Zinc and Vitamin D Supplementation in Addition to Hypertonic Saline on Treatment of Acute Bronchiolitis. *BMC Infectious Diseases*, *22*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07492-2>

- Kirolos, A., Manti, S., Blacow, R., Tse, G., Wilson, T., Lister, M., Cunningham, S., Campbell, A., Nair, H., Reeves, R. M., Fernandes, R. M., Campbell, H., Nair, H., Reeves, R. M., Douglas, A., Cunningham, S., Meijer, A., Fischer, T. K., Heikkinen, T., & Molero, E. (2021). A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Journal of Infectious Diseases*, 2019(xx) 1-8. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIZ240>
- McLaren, S. H., Qi, Y., Espinola, J. A., Mansbach, J. M., Dayan, P. S., & Camargo, C. A. (2023). Factors Associated with Mild Bronchiolitis in Young Infants. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 4(3), 1–9. <https://doi.org/10.1002/emp2.12966>
- Orzolek, I., Ambrożej, D., Makrinioti, H., Zhu, Z., Jartti, T., & Feleszko, W. (2023). Severe Bronchiolitis Profiling as the First Step Towards Prevention of Asthma. *Allergologia et Immunopathologia*, 51(3), 99–107. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i3.788>
- Osman, S., Alaadeen, A., Hetta, O., Alsiraihi, A., Bader, M., Aloufi, A., Abushouk, A., & Al-hindi, M. Y. (2023). Epidemiology and Risk Factor Analysis of Children with Bronchiolitis Admitted to the Intensive Care Unit at A Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Children*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/children10040646>
- Paluch, L. (2020). Identifying and Managing Bronchiolitis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33(9), 12–15. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000694944.22382.39>
- Pukai, G., Duke, T., Pukai, G., & Duke, T. (2020). Nebulised Normal Saline in Moderate Acute Bronchiolitis and Pneumonia in A Low to Middle Income Country: A Randomised Trial in Papua New Guinea. *Paediatrics and International Child Health*, 00(00), 1–6. <https://doi.org/10.1080/20469047.2020.1725338>
- Sapkota, S., Kaleem, A., Huma, S., Aleem, M., Din, U., Ahmad, S., & Shahalam, S. (2021). Comparison of 3% Saline and 0.9% Normal Saline Nebulization as Diluent in Children with Bronchiolitis. *JPMA* 71(3), 822–825. <https://doi.org/10.47391/JPMA.569>
- Song, Y., & Li, R. (2021). Effect of Budesonide Combined with Salbutamol Nebulization on Pulmonary Function and Serum Immune Factors in Children with Bronchiolitis. *American Journal of Translational Research*, 13(7), 8158–8164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377300/>
- Szupieńko, S., Buczek, A., & Szymański, H. (2023). Nebulised 3% Hypertonic Saline Versus 0.9% Saline for Treating Patients Hospitalised with Acute Bronchiolitis: Protocol for A Randomised, Double-Blind, Multicentre Trial. *BMJ Open*, 13(11), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080182>
- Yasin, F. (2020). Role of Nebulized Epinephrine in Moderate Bronchiolitis: A Quasi-Randomized Trial. *Irish Journal of Medical Science* 10–13. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02293-5>
- Zhang, L., Mendoza-Sassi, R. A., Wainwright, C. E., Aregbesola, A., & Klassen, T. P. (2023). Nebulised Hypertonic Saline Solution for Scute Bronchiolitis in Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006458.pub5>