

Perbandingan antara Dexamethasone dan Prednisolone pada Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) : Literature Review

Faiq Akhmad Aqil¹, *Rasmi Zakiah Oktarlina², Mirza Junando³, Citra Yuliyanda Pardilawati⁴

^{1,2,4}Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moloek Provinsi Lampung, Lampung

Abstrak

Dexamethasone dan metilprednisolon selama masa pandemi COVID-19 digunakan dalam penatalaksanaan pasien COVID-19, khususnya pada mereka yang mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa dexamethasone memberikan manfaat signifikan dalam mengurangi mortalitas dan memperbaiki fungsi pernapasan pada pasien dengan COVID-19, terutama pada mereka yang memerlukan ventilasi mekanik. Sebuah penelitian acak, seperti uji coba CoDEX, menemukan bahwa dexamethasone mampu mengurangi jumlah hari pasien yang hidup dan bebas ventilator pada pasien ARDS dengan COVID-19. Meskipun demikian, metilprednisolon juga menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengelola pneumonia COVID-19 parah, terutama dalam terapi jangka pendek. Perbedaan antara kedua obat ini terletak pada dosis dan cara pemberian, dengan dexamethasone lebih sering dipilih untuk mengatasi peradangan sistemik yang terkait dengan infeksi virus ini. Namun, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa metilprednisolon lebih efektif dalam kondisi tertentu, seperti pada pasien dengan pneumonia berat atau kondisi neuropsikiatrik yang terkait dengan lupus. Secara keseluruhan, meskipun kedua kortikosteroid ini terbukti bermanfaat dalam pengobatan COVID-19, pemilihan obat harus disesuaikan dengan kebutuhan spesifik pasien, mempertimbangkan efek samping jangka panjang dan dosis yang tepat untuk memaksimalkan manfaat terapi.

Kata Kunci: *Acute Respiratory Distress Syndrome*, dexamethasone, prednisolone

Comparison Between Dexamethasone and Prednisolone in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Patients: A Literature Review

Abstract

During the COVID-19 pandemic, dexamethasone and methylprednisolone are used to treat COVID-19 patients, particularly those who have acute respiratory distress syndrome (ARDS). Numerous studies have demonstrated that dexamethasone significantly improves respiratory function and lowers mortality in COVID-19 patients, particularly those who need mechanical ventilation. Patients with ARDS with COVID-19 who received dexamethasone had fewer days alive and ventilator-free days, according to a randomized study like the CoDEX trial. But methylprednisolone has also demonstrated encouraging outcomes in treating severe COVID-19 pneumonia, particularly when used as a short-term treatment. The dosage and mode of administration of the two medications differ; dexamethasone is more frequently used to treat the systemic inflammation brought on by this viral infection.

Keyword: *Acute Respiratory Distress Syndrome*, dexamethasone, prednisolone

Korespondensi: Razmi Zakiah Oktarlina, Alamat Perumahan Bilabong Blok 8 J No.5 Bilabong Jaya Langkapura hp. 089521817161, e-mail rasmi.zakiah@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Kortikosteroid adalah agen anti-inflamasi yang terlibat dalam berbagai proses biologis, termasuk metabolisme karbohidrat, protein, lipid, serta keseimbangan cairan dan elektrolit. Kortisol (atau hidrokortison), glukokortikoid alami utama pada manusia, diproduksi oleh kelenjar adrenal dan diubah menjadi kortison, terutama oleh ginjal. Metabolisme kortikosteroid diatur oleh sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, khususnya oleh hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang berada di bawah kendali hormon pelepas kortikotropin (CRH).¹

Kortikosteroid sintesis telah digunakan

selama beberapa dekade, terutama sebagai agen anti-inflamasi yang kuat. Pengetahuan tentang efek biologis kortikosteroid berasal dari penelitian Kendall, Reichstein, dan Hench. Kortikosteroid memiliki dua efek utama: efek glukokortikoid (anti-inflamasi) dan mineralokortikoid. Efek kortikosteroid pada sel dimediasi oleh jalur sinyal genomik dan non-genomik. Jalur genomik melibatkan kortisol yang berikatan dengan reseptor glukokortikoid (GR) dan berpindah ke sitosol untuk mengatur ekspresi gen target, baik secara langsung maupun tidak langsung.²

Efikasi kortikosteroid dalam ARDS telah diperdebatkan selama bertahun-tahun. Pada model hewan dengan ARDS, kortikosteroid menurunkan mediator pro-inflamasi di jaringan paru, seperti TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, dan IL-12 p40, serta mengurangi kerusakan paru dengan menekan radikal oksigen yang dihasilkan oleh neutrofil. Selain efek anti-inflamasi pada fase akut, kortikosteroid juga berkontribusi pada resolusi peradangan melalui reprogramming makrofag. Kortikosteroid digunakan pada dua fase ARDS yang berbeda: fase awal, ketika peradangan sangat dominan, dan fase akhir, ketika fibrosis paru mendominasi. Perbedaan karakteristik biologis dan patologis kedua fase ini menjelaskan hasil penelitian yang sering bertentangan tentang efek kortikosteroid pada ARDS.^{3,4}

Isi

Efikasi kortikosteroid dalam penanganan ARDS telah menjadi perdebatan selama bertahun-tahun. Pada model hewan, kortikosteroid terbukti mengurangi mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-12 p40, serta menekan kerusakan paru melalui penurunan radikal oksigen dari neutrofil. Selain efek anti-inflamasi pada fase akut, kortikosteroid juga membantu resolusi peradangan dengan mereprogram makrofag. Pada fase awal ARDS, kortikosteroid diharapkan efektif karena inflamasi alveolar yang dominan, meski uji klinis menunjukkan hasil yang beragam.^{5,6}

Beberapa studi menunjukkan penurunan skor cedera paru dan perbaikan oksigenasi, namun tidak semua mencapai peningkatan kelangsungan hidup. Pada fase akhir ARDS, yang ditandai fibroproliferasi dan kerusakan alveolar persisten, kortikosteroid kadang memberikan manfaat terbatas, namun dalam beberapa kasus justru meningkatkan risiko mortalitas, terutama bila diberikan terlambat.^{7,8}

Efek kortikosteroid juga bergantung pada jenis dan dosisnya; dosis tinggi dilaporkan memperburuk hasil klinis, sementara dosis rendah seperti hidrokortison meningkatkan kelangsungan hidup tanpa memengaruhi mortalitas jangka pendek. Pada ARDS viral seperti influenza, SARS, dan MERS, kortikosteroid cenderung tidak memberikan manfaat dan bahkan meningkatkan risiko mortalitas. Namun, pada COVID-19,

dexamethasone 6 mg/hari selama 10 hari terbukti mengurangi mortalitas, terutama pada pasien dengan ventilasi mekanis, meski dosis lebih tinggi tidak menunjukkan keuntungan tambahan.^{9,10} Penggunaan dexamethasone dan metilprednisolon pada pasien dengan ARDS menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam hal potensi, mekanisme kerja, fase pemberian, dan efek klinis. Dexamethasone, yang memiliki potensi anti-inflamasi tinggi dan durasi kerja yang panjang, telah terbukti secara signifikan mengurangi mortalitas dan meningkatkan jumlah hari bebas ventilator pada pasien dengan ARDS terkait COVID-19. Studi RECOVERY menunjukkan bahwa pemberian dexamethasone 6 mg/hari selama 10 hari efektif menurunkan mortalitas, terutama pada pasien yang menerima ventilasi mekanis, tanpa adanya manfaat tambahan dengan peningkatan dosis hingga 20 mg/hari.^{11,12}

Selain itu, dexamethasone bekerja dengan menekan mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi dan kemokin, sehingga mengurangi kerusakan jaringan paru.

Sebaliknya, metilprednisolon, yang memiliki potensi sedang, sering digunakan untuk mengatasi inflamasi alveolar akut dan fibroproliferasi pada ARDS non-COVID-19. Penggunaan metilprednisolon dengan dosis 1–2 mg/kg/hari, yang diturunkan secara bertahap selama 28–32 hari, terbukti menurunkan skor cedera paru (lung injury score/LIS) secara signifikan, terutama pada fase inflamasi awal. Namun, pemberian metilprednisolon dengan dosis tinggi (>30 mg/kg) atau pemberian yang terlambat (>14 hari setelah onset) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas, terutama pada pasien dengan inflamasi yang tidak terkontrol atau fibroproliferasi berat.^{13,14}

Dalam konteks ARDS, fase penyakit juga menentukan efektivitas kortikosteroid. Pada fase awal ARDS, di mana inflamasi alveolar dominan, dexamethasone lebih efektif dalam mengurangi inflamasi aktif, sementara metilprednisolon dapat digunakan untuk kasus yang lebih kompleks. Pada fase akhir ARDS, yang ditandai dengan fibroproliferasi, metilprednisolon memiliki peran spesifik dalam menekan proses patologis ini, meskipun hasil penelitian menunjukkan keberhasilan yang

bervariasi. Efek samping seperti hiperglikemia, infeksi sekunder, dan penekanan imunitas menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan obat, dengan dexamethasone cenderung memiliki profil keamanan lebih baik pada dosis standar dibandingkan metilprednisolon.^{15,16}

Dengan demikian, pemilihan antara dexamethasone dan metilprednisolon harus disesuaikan dengan etiologi ARDS, fase penyakit, serta risiko dan manfaat yang diharapkan. Dexamethasone lebih unggul untuk ARDS terkait COVID-19 dengan dominasi inflamasi, sementara metilprednisolon lebih sering digunakan pada ARDS non-COVID-19 dengan fibroproliferasi. Kombinasi pengetahuan tentang fase patofisiologi ARDS dan protokol pemberian kortikosteroid yang tepat menjadi kunci keberhasilan terapi.^{17,18}

Studi praklinis menunjukkan bahwa ekspresi reseptor glukokortikoid meningkat pada makrofag yang distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS). Penghapusan reseptor glukokortikoid pada model hewan dengan sepsis dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Pemberian kortikosteroid telah terbukti menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL1, dan IL6, sekaligus meningkatkan kelangsungan hidup pada model tikus dan anjing dengan sepsis. Hasil serupa juga ditemukan pada studi manusia, di mana pemberian kortikosteroid pada sukarelawan sehat yang dipaparkan LPS mampu menurunkan kadar sitokin proinflamasi tersebut.^{19,20}

Pada pasien dengan syok septik, kortikosteroid dosis rendah terbukti memperbaiki hasil klinis, meskipun hasil penelitian dapat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan pasien, sumber sepsis, dan metode pemberian kortikosteroid. Secara keseluruhan, kortikosteroid diketahui dapat mempercepat pemulihan dari syok dan menurunkan risiko kematian dalam jangka pendek, meskipun pengaruh jangka panjangnya tidak konsisten. Berdasarkan bukti tersebut, pedoman terbaru merekomendasikan penggunaan kortikosteroid pada pasien dewasa dengan syok septik yang masih memerlukan terapi vasopresor. Selain itu, pada pasien dengan pneumonia komunitas berat, kortikosteroid juga terbukti membantu menurunkan risiko kematian dalam waktu dekat.^{21,22}

Dexamethasone dan metilprednisolon adalah dua kortikosteroid yang sering digunakan

dalam pengelolaan pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Kedua obat ini berfungsi sebagai agen antiinflamasi yang dapat mengurangi peradangan pada paru-paru, namun terdapat perbedaan dalam profil farmakokinetik, dosis, serta efektivitas terapeutik mereka.^{23,24}

Dexamethasone, yang memiliki potensi glukokortikoid lebih tinggi dan efek mineralokortikoid yang lebih rendah dibandingkan dengan metilprednisolon, sering digunakan dalam pengelolaan ARDS, terutama pada pasien yang mengalami hipoksia berat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dexamethasone dapat membantu memperbaiki rasio PaO₂/FiO₂ dan mengurangi peradangan paru dengan lebih efektif, sehingga memperbaiki fungsi pernapasan dan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien ARDS. Selain itu, dexamethasone dapat mengurangi lama perawatan di unit perawatan intensif (ICU) serta mempercepat pemulihan pasien.^{25,26}

Sementara itu, metilprednisolon, meskipun memiliki potensi antiinflamasi yang cukup kuat, sering digunakan pada pasien ARDS dengan komorbiditas atau yang membutuhkan pengelolaan kondisi inflamasi yang lebih terarah, seperti pasien dengan penyakit autoimun atau transplantasi organ. Metilprednisolon memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan dapat digunakan dalam dosis yang lebih tinggi, yang dapat bermanfaat dalam situasi di mana terapi dosis tinggi diperlukan untuk mengatasi peradangan akut. Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa meskipun metilprednisolon efektif dalam mengurangi peradangan, penggunaan kortikosteroid ini pada pasien ARDS dapat terkait dengan peningkatan risiko infeksi nosokomial dan efek samping jangka panjang, seperti hiperglikemia dan peningkatan risiko tromboemboli.^{27,28}

Perbandingan antara dexamethasone dan metilprednisolon dalam ARDS juga dipengaruhi oleh variasi dalam protokol pengobatan serta respons pasien terhadap terapi. Beberapa studi menunjukkan bahwa dexamethasone lebih unggul dalam meningkatkan hasil klinis pasien dengan ARDS yang disebabkan oleh COVID-19, karena kemampuannya dalam menurunkan sitokin inflamasi dengan lebih efektif. Di sisi lain,

metilprednisolon masih menjadi pilihan utama dalam pengelolaan ARDS terkait dengan kondisi tertentu, seperti exacerbation penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau asma berat, di mana efek immunosupresif dan antiinflamasi dari metilprednisolon diperlukan untuk mengendalikan peradangan.^{29,30}

Secara keseluruhan, pemilihan antara dexamethasone dan metilprednisolon pada pasien ARDS tergantung pada kondisi klinis pasien, respons terhadap terapi sebelumnya, serta pertimbangan terkait efek samping dan durasi pengobatan. Kedua kortikosteroid ini memiliki peran penting dalam pengelolaan ARDS, namun efektivitasnya dapat bervariasi tergantung pada spesifikasi kasus.³¹

Ringkasan

Efikasi kortikosteroid dalam penanganan ARDS bergantung pada jenis, dosis, dan fase penyakit. Dexamethasone terbukti efektif untuk ARDS terkait COVID-19 pada dosis rendah, dengan kemampuan menurunkan mortalitas dan meningkatkan jumlah hari bebas ventilator. Sebaliknya, metilprednisolon lebih sering digunakan pada ARDS non-COVID-19 untuk mengatasi inflamasi dan fibroproliferasi, meskipun pemberian dosis tinggi atau terlambat dapat meningkatkan risiko mortalitas. Pada ARDS viral selain COVID-19, kortikosteroid umumnya tidak efektif dan bahkan dapat meningkatkan risiko mortalitas. Dexamethasone lebih unggul untuk mengatasi inflamasi aktif sedangkan metilprednisolon lebih efektif pada fibroproliferasi dengan hasil yang bervariasi. Efek samping seperti hiperglikemia dan immunosupresi menjadi pertimbangan penting dalam terapi. Oleh karena itu, pemilihan kortikosteroid harus disesuaikan dengan etiologi ARDS, fase penyakit, serta risiko dan manfaat yang diharapkan.

Simpulan

Dexamethasone maupun metilprednisolon memiliki peran penting dalam pengelolaan pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), meskipun keduanya memiliki perbedaan dalam profil farmakologis dan efektivitas terapeutik. Dexamethasone, dengan potensi glukokortikoid yang lebih tinggi dan efek mineralokortikoid yang lebih rendah, terbukti

lebih efektif dalam meningkatkan rasio PaO₂/FiO₂ serta mengurangi peradangan paru pada pasien ARDS, termasuk yang disebabkan oleh COVID-19.

Sebaliknya, metilprednisolon sering dipilih pada kondisi ARDS yang melibatkan komorbiditas atau memerlukan dosis tinggi untuk mengatasi peradangan akut. Meskipun metilprednisolon efektif, penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan risiko efek samping, seperti infeksi dan hiperglikemia. Pemilihan antara kedua kortikosteroid ini harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien dan respons terhadap terapi, dengan mempertimbangkan potensi efek samping serta durasi pengobatan yang tepat untuk memaksimalkan hasil klinis.

Daftar Pustaka

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
2. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(13):1307–16.
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–36.
4. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298–306.
5. Guillon A, Hiemstra P, Si-Tahar M. Pulmonary immune responses against SARS-CoV-2 infection: harmful or not? *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1897–

- 900.
6. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–4.
 7. Sinha P, Matthay M, Calfee C. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152–4.
 8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.
 9. Wang X, Du Z, Huang G, Pasco RF, Fox SJ, Galvani AP, et al. Effects of cocooning on coronavirus disease rates after relaxing social distancing. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):3066–8.
 10. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, Ching YM, Marcellini A, Porter JD, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun*. 2018;9(1):2229.
 11. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;384(8):693–704.
 12. Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;384(8):693–704.
 13. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–81.
 14. Doosti-Irani A, Nazemipour M, Mansournia MA. What are network meta-analyses (NMAs)? A primer with four tips for clinicians who read NMAs and who perform them (methods matter series). *Br J Sports Med*. 2020;55:520–1.
 15. Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS, Davis JM, Furukawa TA, Salanti G. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(6):477–80.
 16. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*; 2019. p. 205–28.
 17. Veroniki AA, Vasiliadis HS, Higgins JP, Salanti G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):332–45.
 18. Mansournia MA, Collins GS, Nielsen RO. A Checklist for statistical assessment of medical papers (the CHAMP statement): explanation and elaboration. *Br J Sports Med*. 2021;55(18):1009–17.
 19. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One*. 2013;8(10):e76654.
 20. Balduzzi S, Rucker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, et al. Netmeta: an R package for network meta-analysis using frequentist methods. *J Stat Softw*. 2023;106(2):1–40.
 21. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.
 22. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomized controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6).
 23. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: a preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947.
 24. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: an open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–11.

25. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):337.
26. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317–29.
27. Ghanei M, Solaymani-Dodaran M, Qazvini A, Ghazale AH, Setarehdan SA, Saadat SH, et al. The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial. *Respir Res.* 2021;22(1):245.
28. Maskin LP. High- versus low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized open-label clinical trial. *J Intensive Care Med.* 2022;37(4):491–9.
29. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843–55.
30. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet.* 1983;2(8357):995–7.
31. Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, Irvin CG, Larsen GL, Szeffler SJ, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis. *The American review of respiratory disease*, 144(3 Pt 1), 586–592