

Manfaat Kortikosteroid pada Asma Bronkial

Faisal Yunus

Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia SMF Paru
RSUP Persahabatan, Jakarta

PENDAHULUAN

Asma adalah suatu kelainan berupa inflamasi kronik saluran napas yang menyebabkan sensitifnya trakea dan cabang-cabangnya (hipereaktivitas bronkus) terhadap berbagai rangsangan. Rangsangan ini dapat menimbulkan obstruksi saluran napas yang menyeluruh dengan derajat yang bervariasi dan dapat membaik dengan atau tanpa diobati. Pada kelainan ini berperan berbagai sel inflamasi antara lain sel *mast* dan eosinofil⁽¹⁻³⁾.

Penyakit asma dapat terjadi pada berbagai usia baik laki-laki maupun perempuan. Angka kejadian asma bervariasi di berbagai negara, tetapi terlihat kecenderungan bahwa penderita penyakit ini meningkat jumlahnya, meskipun belakangan ini obat-obat asma banyak dikembangkan. Di negara maju angka kesakitan dan kematian karena asma juga terlihat meningkat.

Inflamasi kronik adalah dasar dari penyakit asma, oleh karena itu obat-obat antiinflamasi berguna untuk mengurangi inflamasi yang terjadi pada saluran napas. Kortikosteroid adalah salah satu obat antiinflamasi yang paten dan banyak digunakan dalam penatalaksanaan asma. Obat ini diberikan baik yang bekerja secara topikal maupun secara sistemik.

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI ASMA BRONKIAL

Penyempitan saluran napas yang terjadi pada penyakit asma merupakan suatu hal yang kompleks. Hal ini terjadi karena lepasnya mediator dari sel *mast* yang banyak ditemukan di permukaan mukosa bronkus, lumen jalan napas dan di bawah membran basal. Berbagai faktor pencetus dapat mengaktifkan sel *mast*⁽⁴⁾.

Selain sel *mast* sel lain yang juga dapat melepaskan mediator adalah sel makrofag alveolar, eosinofil, sel epitel jalan napas, netrofil, *platelet*, limfosit dan monosit. Inhalasi alergen akan mengaktifkan sel *mast* intralumen, makrofag alveolar, nervus vagus dan mungkin juga epitel saluran napas. Peregangan vagal menyebabkan refleksi bronkus, sedangkan mediator inflamasi

yang dilepaskan oleh sel *mast* dan makrofag akan membuat epitel jalan napas lebih permeabel dan memudahkan alergen masuk ke dalam submukosa, sehingga memperbesar reaksi yang terjadi⁽⁵⁾.

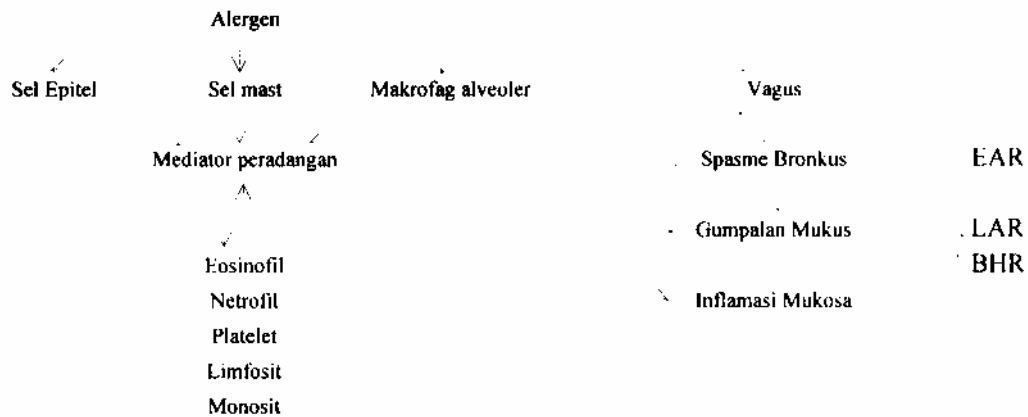
Mediator inflamasi secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan serangan asma, melalui sel efektor sekunder seperti eosinofil, netrofil, *platelet* dan limfosit. Sel-sel inflamasi ini juga mengeluarkan mediator yang kuat seperti lekotriens, tromboksan, PAF dan protein sitotoksik yang memperkuat reaksi asma. Keadaan ini menyebabkan inflamasi yang akhirnya menimbulkan hipereaktivitas bronkus⁽⁵⁾. Pada **Gambar 1** dapat dilihat peranan berbagai sel pada reaksi asma.

Reaksi asma ada dua macam yaitu reaksi asma awal (*early asthma reaction* = EAR) dan reaksi asma lambat (*late asthma reaction* = LAR). Pada reaksi asma awal, obstruksi saluran napas terjadi segera yaitu 10–15 menit setelah rangsangan dan menghilang secara spontan. Spasme bronkus yang terjadi merupakan respons terhadap mediator-mediator sel *mast* terutama histamin yang bekerja langsung pada otot polos bronkus atau melalui refleksi vagal. Keadaan ini mudah diatasi dengan beta-2 agonis^(4,5).

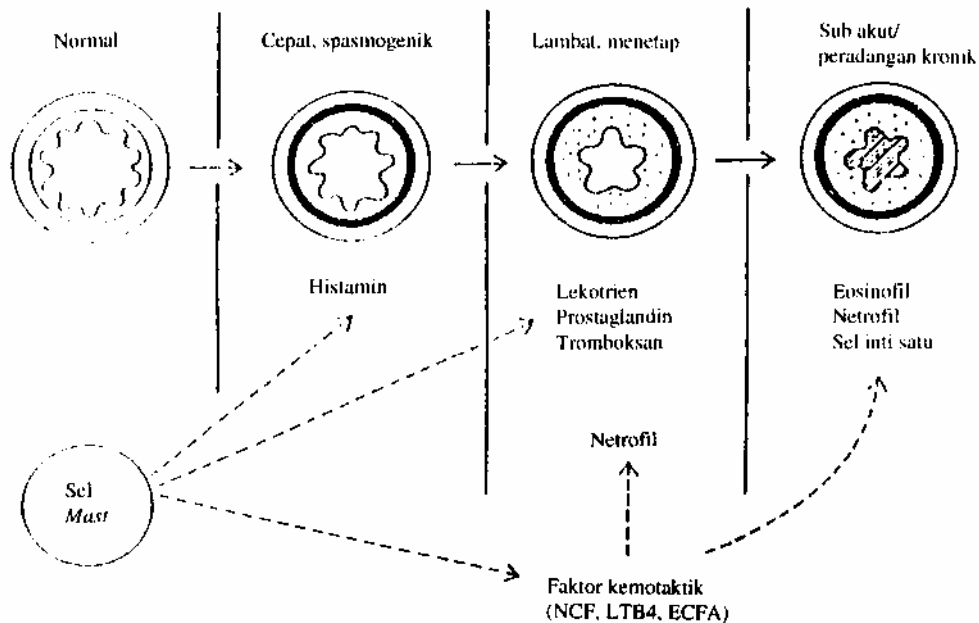
Pada reaksi asma lambat, reaksi terjadi setelah 3–4 jam rangsangan oleh alergen dan bertahan selama 16–24 jam, bahkan kadang-kadang sampai beberapa minggu. Fase ini disertai dengan reaktivasi sel *mast* dan aktivasi netrofil sehingga timbul inflamasi akut berupa edema mukosa, hipersekresi lendir, inflamasi netrofil, rusaknya *tight junction* epitel bronkus dan spasme bronkus. Pada fase ini peran spasme bronkus kecil, akibatnya reaksi ini sukar diatasi dengan pemberian beta-2 agonis^(4,5).

Setelah reaksi asma awal dan reaksi asma lambat, proses dapat terus berlanjut menjadi reaksi inflamasi subakut atau kronik. Pada keadaan ini terjadi inflamasi di bronkus dan sekitarnya, berupa^(4,5):

- Infiltrasi sel-sel inflamasi terutama eosinofil dan monosit dalam jumlah besar ke dinding dan lumen bronkus.
- Kerusakan epitel bronkus oleh mediator yang dilepaskan



Gambar 1. Peranan sel inflamasi pada reaksi asma⁽⁵⁾



Gambar 2. Fase obstruksi jalan napas pada asma⁽⁴⁾

eosinofil.

- Edema mukosa dan eksudasi plasma.
- Hipersekresi lendir yang kental Jail kelenjar submukosa yang mengalami hipertroli.

Pada **Gambar 2** dapat dilihat face obstruksi jalan napas pada asma.

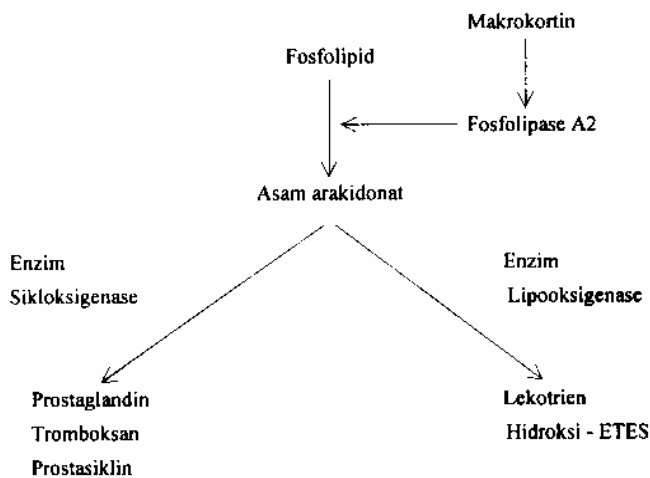
Pada beberapa keadaan reaksi asma dapat juga terjadi tanpa melibatkan sel *mast* misalnya pada waktu hiperventilasi, inhalasi udara dingin, asap, kabut dan SO₂. Pada keadaan ini reaksi asma terjadi melalui retex saraf. Rangsang ujung saraf eferen vagal (c.fiber) yang ada di mukosa menyebabkan lepasnya neuropeptid sensorik senyawa P, neurokinin A dan *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP). Neuropeptid inilah yang menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi, edema bronkus, eksudasi plasma, hipersekresi lendir dan aktivasi sel-sel inflamasi⁽⁶⁾.

Hiperaktivitas bronkus merupakan ciri khas penyakit asma,

besarnya hipereaktivitas bronkus ini dapat diukur secara tidak langsung. Pengukuran ini merupakan parameter objektif untuk menentukan beratnya hiperaktivitas bronkus yang ada pada seseorang penderita. Berbagai cara digunakan untuk mengukur hipereaktivitas bronkus ini, antara lain dengan uji provokasi beban kerja, inhalasi udara dingin, inhalasi antigen maupun inhalasi zat nonspesifik⁽⁷⁻¹¹⁾.

MEKANISME KERJA KORTIKOSTEROID PADA ASMA

Mekanisme kerja kortikosteroid pada asma belum diketahui dengan pasti. Salah satu teori mengemukakan bahwa kortikosteroid dapat membentuk makrokortin dan lipo-modulin yang bekerja menghambat fosfolipase A₂ membentuk leukotrien, prostaglandin, tromboksan dan metabolit asam arakidonat lain⁽⁴⁾. Pada **Gambar 3** dapat dilihat cara kerja makrokortin terhadap



Gambar 3. Penghambatan makrokortin terhadap fosfolipase A₂⁽⁴⁾

fosfolipase A₂. Mekanisme kerja steroid yang lain adalah menghalangi pembentukan mediator oleh sel inflamasi, menghalangi pelepasan mediator dan menghalangi respons yang timbul akibat lepasnya mediator⁽¹²⁾ (Tabel I).

Tabel 1. Efek kortikosteroid terhadap mediator yang timbul pada serangan asma⁽¹²⁾

Mediator	Sumber	Efek
PGD ₂	Siklooksigenase besar produk dari sel mast netrofil	Tidak ada
PAF-"acether"	Basofil, makrofag, platelet, netrofil	Menekan pembentukan
LTD ₄	Eosinofil	Menekan pembentukan
Histamin	Sel mast	Menghambat pelepasan
Bradikinin	Sel mast	Menekan pembentukan
Faktor turunan komplemen	Basofil	Menghambat pelepasan
	Kininogen di plasma	Menekan pembentukan
	Kininogen yang dilepaskan oleh basofil	
	Aktivasi sistim komplemen di plasma (menerlukan adany netrofil)	Menghalangi penggabungan terhadap lekosit

Sebagai anti inflamasi kortikosteroid bekerja melalui beberapa mekanisme^(13,14), yaitu :

- Menghambat metabolisme asam arakidonat sehingga mempengaruhi leukotrien dan prostaglandin,
- Mengurangi kebocoran mikrovaskuler,
- Mencegah migrasi langsung sel-sel inflamasi,
- Menghambat produksi *cytokines*,
- Meningkatkan kepekaan reseptor β pada otot polos bronkus.

KLASIFIKASI ASMA

Asma menurut Konsensus Internasional diklasifikasikan berdasarkan etiologi, beratnya penyakit asma dan pola waktu terjadinya obstruksi saluran napas. Klasifikasi ini berguna untuk diagnosis dan penatalaksanaan penyakit serta menentukan prognosis penyakit^(1,3).

Klasifikasi berdasarkan etiologi

Dari segi mekanisme penyakit dan pengobatan, perlu dibedakan faktor-faktor yang menginduksi inflamasi dan menimbulkan penyempitan saluran napas dan hiperaktivitas (*inducers*) dengan faktor-faktor yang dapat mencetuskan konstriksi akut pada penderita yang sensitif (*inciters*). Banyak usaha dilakukan untuk menentukan klasifikasi secara etiologi. Termasuk klasifikasi ini adalah^(1,3) :

- Asma intrinsik (*criptogenic*)
Asma yang tidak disebabkan oleh faktor lingkungan.
- Asma ekstrinsik

Penyakit asma yang berhubungan dengan atopi, predisposisi genetik yang berhubungan langsung dengan IgE sel *mast* dan respons eosinofil terhadap alergen yang umum.

Klasifikasi berdasarkan berat penyakit

Tidak ada satu pemeriksaan tunggal yang dapat menentukan beratnya penyakit. Kombinasi berbagai pemeriksaan, gejala-gejala dan uji faal paru berguna untuk mengklasifikasi penyakit menurut beratnya. Klasifikasi ini lebih penting untuk tujuan penatalaksanaan asma. Pada klasifikasi ini beratnya ditentukan oleh berbagai faktor yaitu^(1,3) :

I. Gambaran klinik sebelum pengobatan

- gejala
- eksaserbasi
- gejala malam hari
- pemberian obat inhalasi β -2 agonis
- uji faal paru

II. Obat-obat yang digunakan untuk mengontrol penyakit

Dari gabungan tersebut maka asma diklasifikasikan dalam (Gambar 4) :

1. Intermitten
2. Persisten ringan
3. Persisten sedang
4. Persisten berat

Klasifikasi berdasarkan pola waktu serangan

Klasifikasi asma juga bisa dibuat berdasarkan pola waktu terjadi serangan yang dipantau dengan pemeriksaan APE. Klasifikasi ini mencerminkan berbagai kelainan patologi yang menyebabkan gangguan aliran udara serta mempunyai dampak terhadap pengobatan. Termasuk dalam klasifikasi ini adalah⁽³⁾ :

• Asma Intermitten

Pada jenis ini serangan asma timbul kadang-kadang. Di antara dua serangan APE normal, tidak terdapat atau ada hiperaktivitas bronkus yang ringan.

• Asma Persisten

Terdapat variabilitas APE antara siang dan malam hari, serangan sering terjadi dan terdapat hiperaktivitas bronkus. Pada beberapa penderita asma persisten yang berlangsung lama, faal paru tidak pernah kembali normal meskipun diberikan pengobatan kortikosteroid yang intensif.

• Brittle Asthma

Penderita jenis ini mempunyai saluran napas yang sangat sensitif, variabilitas obstruksi saluran napas dari hari ke hari sangat ekstrim: Penderita ini mempunyai risiko tinggi untuk

The presence of one of the features is sufficient to place a patient in that category.

Step 4: Severe Persistent	
Clinical Features Before Treatment	Daily Medication Required To Maintain Control
Continuous symptoms Frequent exacerbations Frequent nighttime asthma symptoms Physical activities limited by asthma symptoms PEF or FEV ₁ • ≤ 60% predicted; • variability > 30%	Multiple daily controller medications high doses inhaled corticosteroid, long-acting bronchodilator and oral corticosteroid long term
Step 3: Moderate Persistent	
Clinical Features Before Treatment	Daily Medication Required To Maintain Control
Symptoms daily Exacerbations affect activity and sleep Nighttime asthma symptoms > 1 time a week Daily use of inhaled short-acting B ₂ -agonist PEF or FEV ₁ • > 60% - < 80% predicted; • variability > 30%	Daily controller medications: inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator, (especially for nighttime symptoms)
Step 2: Mild Persistent	
Clinical Features Before Treatment	Daily Medication Required To Maintain Control
Symptoms ≥ 1 time a week but < 4 time per day Exacerbations may affect activity and sleep Nighttime asthma symptoms > 2 times a month PEF or FEV ₁ • > 80% predicted; • variability 20-30%	One daily controller medication; possibly add a long-acting bronchodilator to anti inflammatory medication (especially for nighttime symptoms)
Step 1: Intermittent	
Clinical Features Before Treatment	Medication Required To Maintain Control
Intermittent symptoms < 1 time a week Brief exacerbations (from a few hours to a few days) Nighttime asthma symptoms < 2 times a month Asymptomatic and normal lung function between exacerbations PEF or FEV ₁ • ≥ 80% predicted; • variability < 20%	• Intermittent reliever medication taken as needed only; inhaled short-acting B ₂ -agonist • Intensity of treatment depends on severity of exacerbation: oral corticosteroid may be required

Gambar 4. Klasifikasi Asma berdasarkan berat penyakit
Dikutip dari (3)

mengalami eksaserbasi tiba-tiba yang berat dan mengancam jiwa.

PENATALAKSANAAN ASMA

Asma pada kebanyakan penderita dapat dikontrol secara

efektif meskipun tidak dapat disembuhkan. Penatalaksanaan yang paling efektif adalah mencegah atau mengurangi inflamasi kronik dan menghilangkan faktor penyebab. Faktor utama yang berperan dalam kesakitan dan kematian pada asma adalah tidak terdiagnosisnya penyakit ini dan pengobatan yang tidak cukup.

Penatalaksanaan asma berguna untuk mengontrol penyakit. Asma dikatakan terkontrol bila⁽¹³⁾ :

- Gejala kronik minimal (sebaiknya tidak ada), termasuk gejala asma malam
- Eksaserbasi minimal (jarang)
- Tidak ada kunjungan ke Unit Gawat Darurat
- Kebutuhan obatagonis β-2 minimal (idealnya tidak diperlukan)
- Tidak ada keterbatasan aktivitas termasuk *exercise*
- Variasi harian APE kurang dari 20%
- Nilai APE normal atau mendekati normal
- Efek samping obat minimal (tidak ada).

Tujuan penatalaksanaan asma adalah untuk⁽¹³⁾ :

- Menghilangkan dan mengendalikan gejala asma
- Mencegah eksaserbasi penyakit
- Meningkatkan fungsi paru mendekati nilai normal dan mempertahankan nilai tersebut
- Mengusahakan tercapainya tingkat aktivitas normal, termasuk *exercise*
- Menghindari efek samping karena obat
- Mencegah kematian karena asma

Penatalaksanaan asma jangka panjang perlu dirancang sedemikian rupa agar penyakit dapat dikontrol dengan pemberian obat-obatan seminimal mungkin. Pengobatan diberikan berdasarkan tahap beratnya penyakit.

Secara garis besar obat asma terdiri atas 2 golongan, yaitu obat yang berguna untuk menghilangkan serangan asma, yaitu mengurangi bronkokonstriksi yang terjadi. Obat ini disebut obat pelega napas (*reliever*) yang umumnya bekerja sebagai bronkodilator. Termasuk dalam golongan ini adalah⁽¹³⁻¹⁷⁾ :

- Inhalasi agonis β-2 aksi singkat
 - Kortikosteroid sistemik
 - Inhalasi anti kolinergik
 - Golongan Xantin
 - Agonis β-2 oral
- Obat ini diberikan pada saat terjadi serangan asma, tergantung dari beratnya serangan obat dapat diberikan dalam bentuk tunggal atau kombinasi. Pemberian dalam bentuk inhalasi lebih dianjurkan, karena pemberian secara inhalasi mempunyai beberapa keuntungan yaitu^(3,18) :
- Dosis rendah
 - Efek samping minimal
 - Bekerja terbatas pada saluran napas
 - Efek terapeutik cepat
 - Dapat memobilisasi sekret di saluran napas

Tetapi obat ini juga mempunyai kelemahan yaitu, cara pemberian yang kadang-kadang sulit dan harga obat yang relatif mahal.

Golongan obat kedua adalah obat yang dapat mengontrol asma disebut sebagai *controller medications*. Obat ini diberikan setiap hari untuk jangka waktu yang lama.

Termasuk dalam golongan ini adalah⁽¹³⁻¹⁷⁾ :

- Kortikosteroid inhalasi
- Kortikosteroid sistemik
- Sodium kromolin
- Sodium nedokromil
- Teofilin lepas lambat
- Inhalasi agonis β -2 aksi lama
- Agonis β -2 aksi lama oral
- Ketotifen
- Obat anti alergen lain

MANFAAT KORTIKOSTEROID PADA ASMA BRONKIAL

Obat pengontrol asma yang paling efektif adalah kortikosteroid. Cara pemberian yang paling baik adalah secara inhalasi. Pemakaian kortikosteroid inhalasi jangka panjang dapat menurunkan kebutuhan terhadap kortikosteroid sistemik. Pada asma kronik berat dibutuhkan dosis inhalasi yang tinggi untuk mengontrol asma. Bila dengan dosis inhalasi yang tinggi belum juga dapat mengontrol asmanya, maka ditambahkan kortikosteroid oral. Pada pemakaian kortikosteroid inhalasi jangka panjang dapat timbul efek samping kandidiasis orofaring, disfonia dan kadang-kadang batu. Efek samping itu dapat dicegah dengan pemakaian *spacer* atau dengan mencuci mulut sesudah pemakaian alat.

Obat kortikosteroid sistemik diberikan bila obat inhalasi masih kurang efektif dalam mengontrol asma. Obat sistemik juga diberikan pada saat terjadi serangan asma yang berat.

Pemberian obat selama 5–7 hari dapat digunakan sebagai terapi maksimal untuk mengontrol gejala asma. Pemberian demikian dilakukan pada permulaan terapi jangka panjang maupun sebagai terapi awal pada asma yang tidak terkontrol atau selama masa perburukan penyakit^(13,14).

Pemberian obat kortikosteroid jangka panjang mungkin perlu untuk mengontrol asma persisten berat, tetapi pemberian itu terbatas oleh karena risiko terhadap efek samping. Pemberian inhalasi kortikosteroid jangka lama selalu lebih baik daripada pemberian secara oral maupun parenteral^(13,14).

Bila pemberian oral diberikan untuk jangka lama harus diperhatikan kemungkinan timbul efek samping. Untuk jangka panjang pemberian obat secara oral lebih baik daripada parenteral. Preparat oral golongan steroid yang bersifat *short acting* seperti prednison, prednisolon dan metil prednisolon lebih baik karena efek mineralokortikoidnya minimal, masa kerja pendek sehingga efek samping lebih sedikit dan efeknya terbatas pada otot. Bila mungkin prednison oral jangka lama diberikan selang sehari pada pagi hari untuk mengurangi efek samping. Tetapi kadang-kadang penderita asma berat memerlukan obat tiap hari bahkan dua kali sehari^(13,14).

HASIL PENELITIAN PEMBERIAN KORTIKOSTEROID PADA PENDERITA ASMA DI RSUP PERSAHABATAN

Pemberian budesonid inhalasi pada 15 penderita asma golongan EIA (*Exercise Induced Asthma*) dengan dosis 2x200 ug

selama 8 minggu dapat mengurangi hipereaktivitas bronkus serta mencegah EIA. Empat minggu setelah penghentian obat efek penyal-man derajat hipereaktivitas bronkus masih terlihat, tapi efek proteksi timbulnya ETA sudah menghilang. Tidak ada efek samping pemberian obat⁽¹⁹⁾.

Pada penderita asma ringan dan sedang pemberian budesonid inhalasi secara buta ganda tersamar dengan dosis 2 x 200 ug selama 8 minggu menunjukkan peningkatan faal paru dan penurunan derajat hipereaktivitas bronkus secara bermakna. Manfaat obat masih terlihat setelah 2 dan 4 minggu pengobatan dihentikan. Pada penelitian tersebut tidak ditemukan efek samping pada penderita yang menggunakan steroid inhalasi⁽²⁰⁾.

Penelitian lain adalah membandingkan efektivitas inhalasi beklometason dipropionat (BDP) dengan obat ketotifen oral secara acak tersamar ganda. Inhalasi BDP diberikan 2 x 200 ug dan ketotifen diberikan 2 x 1 mg per oral selama 9 minggu. Penelitian ini mendapatkan hasil sebagai berikut⁽²¹⁾ :

- Beklometason dipropionat dan ketotifen menurunkan derajat hipereaktivitas bronkus secara sangat bermakna, tetapi beklometason memberikan efek yang lebih baik secara bermakna dibandingkan dengan ketotifen.
- Manfaat pengobatan masih terlihat 2 minggu dan 4 minggu setelah pengobatan ditentukan.
- Tidak terdapat efek samping yang berarti selama pemberian obat.

Pada penderita asma akut berat ternyata pemberian kortikosteroid intravena yaitu triamsinolon asetonid 40 mg memberikan perbaikan klinis dan faal paru yang lebih baik secara bermakna dibandingkan penderita yang tidak mendapat kortikosteroid. Pada kelompok penderita yang mendapat steroid, perbaikan secara subjektif dan objektif terlihat setelah 4 jam pemberian obat, sedangkan kelompok yang tidak mendapat kortikosteroid 22,17% tidak menunjukkan perbaikan dengan pemberian bronkodilator saja⁽²²⁾.

PENUTUP

Asma adalah penyakit dengan dasar inflamasi kronik saluran napas dan hipereaktivitas bronkus. Pengobatan asma selain menghilangkan atau mengurangi obstruksi saluran napas, hendaklah ditujukan pula untuk mengurangi inflamasi kronik yang ada pada penderita asma stabil. Pada penderita yang mendapat serangan akut kortikosteroid berguna untuk mengatasi inflamasi akut yang terjadi. Kortikosteroid adalah obat antiinflamasi yang sangat poten dan bermanfaat menurunkan derajat hipereaktivitas bronkus pada penderita asma.

Kortikosteroid inhalasi adalah obat antiinflamasi pilihan untuk mengontrol asma. Pemberian inhalasi mempunyai berbagai manfaat karena efektivitasnya tinggi dan efek sampingnya minimal.

Pada suatu serangan asma akut berat pemberian kortikosteroid sedini mungkin akan mempersingkat serangan asma dan memberikan efektivitas pengobatan yang lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. National Heart, Lung, Blood Institute. National Institute of Health. Inter-

- national Consensus Report on Diagnosis and Definition of Asthma, Definition, diagnosis and classification. Eur Respir J, 1992; 5: 605-7.
2. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis, 1987; 136: 225-43.
 3. National Institute of Health. National Heart Lung and Blood Institute. Diagnosis and Classification. In: Global Initiative for asthma 1995:45-61.
 4. Kay AB. Basic mechanism in allergic asthma. In: Clack TJH, Mygind N, Selmoa O. (Eds). Conicosteroids Treatment in Allergic Airway Disease. Proceeding of a Symposium. Munksgaard Copenhagen 1982: 2-16.
 5. So SY. Basic mechanism in allergic asthma. In. Ellul-Micallef. Lam WK, Toogood IH. (Edo). Advances in the use of inhaled conicosteroids. Excerpta Medica Amsterdam 1987: 3-0.
 6. Barnes PJ. Neuropeptide and asthma. Am Rev Respir Dis (suppl) 1991; 143: S28-S32.
 7. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholin relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. Thorax 1981; 36. 575-9.
 8. Faisal Yunus. Asrul Rasyid, Hadiano Mangunegoro, El Manuhutu. Perbandingan uji inhalasi histamin dan uji provokasi beban kerja pada penderita "exercise-induced asthma". MM 1991; 40. 577-10.
 9. Cockcroft DW. Measurement of airway responsiveness to inhaled histamine or methacholine. method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation. In: Airway responsiveness-measurement and interpretation. ed. Hargreave FE. Woolsack Ah Antra. Ontario. 1985. 22-8.
 10. Woolcock M. Test of airway responsiveness in epidemiology. In: Airway responsiveness-measurement and interpretation. ed. Hargreave FE. Woolcock AJ. Asp In Ontario. 1985 136-40.
 11. Faisal Y. Hadiano M, Husaeri F. Pemeriksaan hipereaktivitas bronkus dengan alat Astograph-laporan pendahuluan. Paru 1987 ; 7: 8-12.
 12. Ellin-Micallef R. Mode of action of Glucocorticosteroids and their effects on asthmatic airways. In Ellul-Micallef, Lam WK, Toogood M. (Edit. Advances in the use of inhaled corticosteroids. Excerpta Medica Amsterdam 1987 : 36-59.
 13. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute. A six-part asthma management program. In. Global Initiative for Asthma 1995 : 699-117.
 14. Chung KF, Clark TIH. Conicosteroids. In: Asthma 3rd ed. eds. Clark. Goffrey and Lee. London, Chapman & Hall Medical 1992 ; 416-48.
 15. Pauwels R. Non-steroidal prophylactic agents. In: Asthma 3rd. editor. ads. Clark, Caffrey and Lee. London. Chapman & Hall Medical 1992 449-611
 16. Weinberger M. Methylxanthines. In. Asthma. 3rd ed.. cd. Clark. Garrey and Lee. London, Chapman & Hall Medical 1992; 390-415.
 17. Hall IP, Tattersfield AE. Beta-agonists. In. Asthma 3rd ed. eds. Clark. IX. Caffrey and Lee. London, Chapman & Hall Medical 1992 341-65.
 18. Faisal Yunus. Prinsip dasar dan peranan terapi inhalasi. Medika 1992: (1) 18: 25-31.
 19. Hadiarto M, Faisal Y, Achmad H, Johannes R, Sulamet, EJ Manuhutu. Usaha menurunkan hipereaktivitas bronkus pada penderita "exercise-induced asthma". Medika 1990:9: 729-42.
 20. Hadiarto M, Tamsil S, Faisal Y. Wiwien H. Upaya menurunkan hipereaktivitas bronkus pada penderita asma. Perbandingan efek budesonid dan ketotifen. Paru 1992:(12)1:10-8.
 21. Mukhtar I, Faisal Y, Hadiarto M, Efek beklometason dipropionat dan ketotifen terhadap hipereaktivitas bronkus pada penderita asma Paru 1995. (15) 4:146-55.
 22. Nancy Hutabarat T. Penman kortikosteroid pada asma akut berat Tesis Bagian Pulmonologi FKUI. Jakarta 1989.



He who accuses another of improper conduct ought to look to himself
(Plautus)