

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Sari Kepustakaan : Terapi Imunosupresif pada Inflamasi Intraokular
Penyaji : Tjoa Debby Angela Tjoanda
Pembimbing : Dr. Elsa Gustianty, dr., SpM(K), M.Kes

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing

Dr. Elsa Gustianty, dr., SpM(K), M.Kes

Kamis, 6 Mei 2019

07.30 WIB

I. Pendahuluan

Inflamasi intraokular merupakan salah satu penyebab gangguan penglihatan dan kebutaan yang dapat dicegah. Pemberian medikamentosa pada inflamasi intraokular bertujuan untuk mengontrol inflamasi secara efektif. Hal ini dimaksudkan untuk menurunkan ataupun menghilangkan risiko gangguan penglihatan akibat komplikasi yang disebabkan oleh inflamasi yang tidak terkontrol.¹⁻⁴

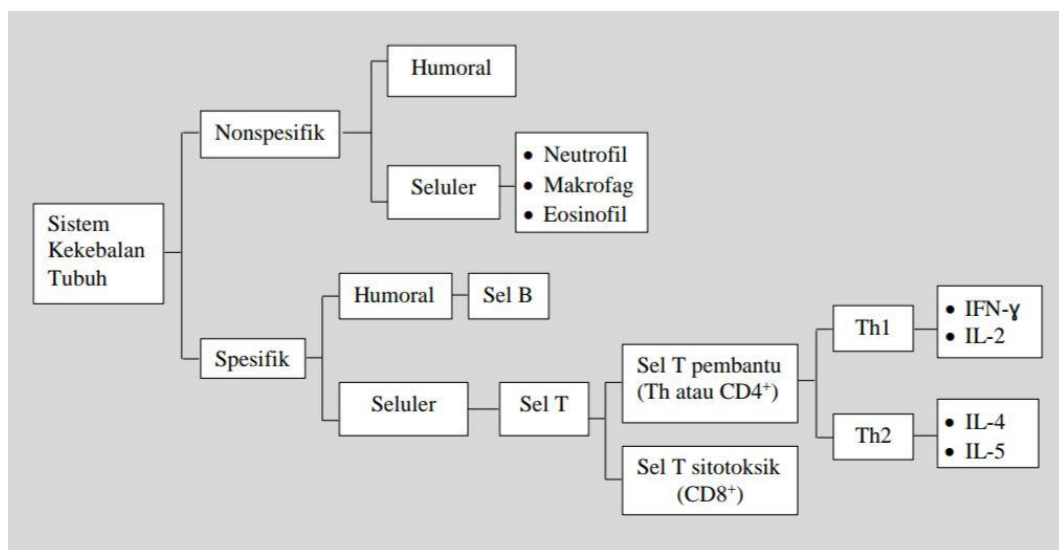
Penyakit inflamasi intraokular yang bersifat kronis membutuhkan pengobatan jangka panjang untuk mengontrol inflamasinya. Kortikosteroid dapat mengontrol inflamasi secara efektif, namun penggunaannya dibatasi oleh efek samping lokal maupun sistemik, terutama pada penggunaan jangka panjang. Efek samping kortikosteroid sistemik dapat dikurangi dengan metode *corticosteroid-sparing therapy* menggunakan obat imunomodulator.^{1,4-8}

Obat imunomodulator yang bersifat immunosupresif digunakan untuk mengontrol inflamasi yang tidak memberi respon adekuat terhadap kortikosteroid dan untuk mencegah toksisitas penggunaan kortikosteroid dosis tinggi jangka panjang. Terapi immunosupresif yang sesuai indikasi dan kontrol risiko efek samping dapat menginduksi remisi penyakit. Sari kepustakaan ini bertujuan untuk membahas mengenai jenis-jenis obat immunosupresif, mekanisme kerja, indikasi, kontraindikasi, efek samping dan efektivitas obat immunosupresif dalam pengobatan penyakit inflamasi intraokular.¹⁻³

II. Terapi Imunosupresif pada Inflamasi Intraokular

Inflamasi intraokular meliputi spektrum penyakit yang luas dan melibatkan rangkaian proses seluler respon kekebalan tubuh. Respon kekebalan tubuh terdiri dari imunitas alami (imunitas nonspesifik) maupun adaptif (imunitas spesifik). Respon imunitas alami menghilangkan stimulus melalui fagositosis oleh makrofag, serta melalui faktor humoral yang mencakup substansi antimikroba (lisozim dan laktoferin), komplemen, dan sitokin (interferon- γ /IFN- γ dan *tumor necrosis factor- α* /TNF- α). Efektor respon imunitas adaptif berupa limfosit yang terdiri dari sistem kekebalan tubuh humoral (limfosit B) dan sistem kekebalan tubuh seluler (limfosit T).^{4,5,9,10}

Respon kekebalan tubuh yang berlangsung hingga tampak secara klinis disebut sebagai respon inflamasi. Mediator inflamasi adalah molekul pada tubuh pejamu yang menginduksi dan mengamplifikasi reaksi inflamasi, contohnya sitokin (interleukin/IL dan TNF). Mediator inflamasi menyebabkan gangguan pada jaringan okular. Strategi pengobatan inflamasi intraokular yaitu dengan menghambat kaskade inflamasi baik sintesis mediator maupun aktivasi sel inflamasi.^{4,5,10-13}



Gambar 2.1 Sistem kekebalan tubuh

Dikutip dari : Caspi dkk.⁹

Obat immunosupresif bekerja menghambat sintesis mediator inflamasi maupun sintesis dan aktivasi sel inflamasi. Obat immunosupresif juga menghambat reaksi amplifikasi respon inflamasi sehingga dapat mengontrol inflamasi dengan lebih baik dan menginduksi remisi penyakit. Pengobatan dengan kortikosteroid menekan reaksi inflamasi, namun tidak menginduksi remisi penyakit.^{3,5,13}

2.1 Definisi, Indikasi dan Kontraindikasi Terapi Immunosupresif

Imunomodulator adalah obat yang mampu memodifikasi atau mengatur sistem kekebalan tubuh dan bekerja melalui berbagai mekanisme yang berbeda sesuai dengan golongan obat tersebut. Obat immunosupresif merupakan immunomodulator yang bekerja menurunkan atau menghambat respon imun terhadap suatu stimulus.

Empat golongan imunomodulator dalam terapi immunosupresif penyakit inflamasi intraokular antara lain golongan antimetabolit (azatioprin, metotreksat dan mikofenolat mofetil), penghambat kalsineurin (siklosporin dan takrolimus), agen alkilasi (siklofosfamid dan klorambusil), dan agen biologis (anti TNF- α).^{1,2,4-8}

Indikasi penggunaan terapi immunosupresif yaitu respon terapi yang tidak adekuat terhadap kortikosteroid, kegagalan terapi kortikosteroid, ketergantungan jangka panjang terhadap kortikosteroid dosis tinggi, intoleransi efek samping kortikosteroid, kontraindikasi penggunaan kortikosteroid karena penyakit sistemik, dan alergi terhadap kortikosteroid. Obat immunosupresif digunakan lebih dini pada beberapa penyakit inflamasi intraokular yang mengancam penglihatan ketika kortikosteroid dosis tinggi tunggal tidak adekuat dalam mengontrol peradangan yang terjadi. Penyakit tersebut antara lain penyakit *Behcet*, oftalmia simpatika, sindrom *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH), pemfigoid membran mukosa, dan skleritis nekrotikan yang berhubungan dengan vaskulitis sistemik.^{1,4,6,10,14}

Kontraindikasi penggunaan terapi immunosupresif yaitu adanya alergi terhadap jenis obat yang bersangkutan. Kontraindikasi lain disesuaikan dengan jenis obat immunosupresif. Azatioprin dikontraindikasikan pada defisiensi tiopurin S-metiltransferase (TPMT). Kontraindikasi metotreksat yaitu kehamilan dan menyusui, bersihan kreatinin < 20 mL/menit, penyakit hati kronik, alkoholisme, serta infeksi hepatitis B dan C. Anti TNF- α tidak boleh digunakan pada penderita gagal jantung kongestif, penyakit demielinasi, serta infeksi aktif dan kronik terutama infeksi tuberkulosis laten.^{4,8,15}

2.2 Agen Immunosupresif pada Terapi Inflamasi Intraokular

Penggunaan agen immunosupresif pada inflamasi intraokular dapat berupa *corticosteroid-sparing therapy* maupun monoterapi obat immunosupresif. Kortikosteroid mengontrol inflamasi intraokular akut secara cepat sehingga menjadi obat lini pertama dalam tatalaksana inflamasi intraokular, namun berhubungan dengan berbagai efek samping okular maupun sistemik yang proporsional dengan dosis dan durasi penggunaan. Tujuan pemberian kortikosteroid sistemik yaitu untuk mencapai kontrol inflamasi secara cepat

kemudian menurunkan dosis kortikosteroid ke dosis terendah yang diperlukan untuk mengontrol inflamasi, guna mengurangi efek sampingnya.¹⁻⁴

Kontrol inflamasi yang membutuhkan ≥ 10 mg prednison per hari selama lebih dari tiga bulan, kondisi kegagalan terapi maupun adanya intoleransi efek samping kortikosteroid merupakan indikasi untuk memulai terapi immunosupresif. Respon terapi terhadap obat immunosupresif dapat muncul setelah beberapa minggu hingga bulan sejak inisiasi obat, maka pasien perlu terus mendapat kortikosteroid hingga efek agen immunosupresif mulai tampak, kemudian dosis kortikosteroid diturunkan secara perlahan hingga dosis yang dapat ditoleransi untuk jangka panjang atau hingga bebas kortikosteroid. Berikut ini akan dibahas mengenai obat immunosupresif yang sering digunakan dalam pengobatan inflamasi intraokular.¹⁻⁴

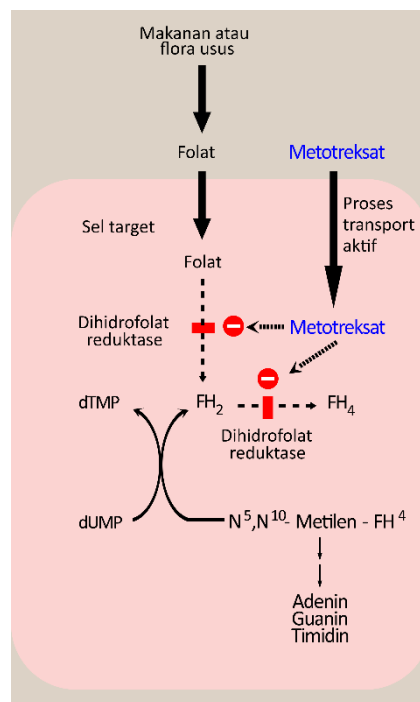
2.2.1 Antimetabolit

Obat antimetabolit menghambat metabolisme asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA) sel sehingga menekan proliferasi sel inflamasi. Golongan obat ini meliputi azatioprin, metotreksat dan mikofenolat mofetil. Antimetabolit memiliki keseimbangan yang baik antara efektivitas dan keamanan sehingga menjadi obat pilihan pertama *corticosteroid-sparing therapy*.^{3,4,11}

Azatioprin merupakan *prodrug* yang akan menjalani metabolisme di hati menjadi bentuk aktif 6-merkaptopurin (6-MP), kemudian dikonversi menjadi tionosine S-fosfat (analog purin). Obat ini menghambat sintesis purin sehingga akan menghambat sintesis DNA dan RNA. Tiopurin S-metiltransferase berperan dalam metabolisme 6-MP. Defisit TPMT meningkatkan toksisitas azatioprin. Obat ini efektif untuk uveitis intermediet, sindrom VKH, dan oftalmia simpatika. Dosis azatioprin yaitu 2-3 mg/kg/hari secara oral.^{3,4,6,10,11}

Metotreksat adalah analog asam folat yang bekerja sebagai inhibitor kompetitif reversibel dihidrofentolat reduktase, enzim yang mengkonversi asam folat menjadi bentuk aktifnya yaitu koenzim asam tetrahidrofolat (FH₄). Obat ini menghambat proliferasi sel inflamasi karena menghambat pembentukan FH₄ yang dibutuhkan untuk sintesis timidilat dan nukleotida purin. Obat ini juga memiliki efek antiinflamasi dengan menginduksi apoptosis limfosit T, mempengaruhi respon

imun humoral (limfosit B), dan menghambat produksi sitokin. Metotreksat efektif untuk mengobati uveitis pada Arthritis Idiopatik Juvenil (AIJ) sehingga menjadi pilihan utama obat immunosupresif pada anak. Obat ini diberikan satu kali setiap minggu dengan dosis 0,15 mg/kg/minggu secara oral. Efek samping metotreksat dapat dikurangi dengan pemberian asam folat 1 mg/hari.^{3,4,10,16}



Gambar 2.2 Mekanisme kerja metotreksat.

FH₂ = dihidrofolat; FH₄ = tetrahidrofolat;

dTMP = deoksitimidin monofosfat;

dUMP = deoksiuridin monofosfat

Dikutip dari: Tuteja dkk.¹⁷

Mikofenolat mofetil merupakan inhibitor selektif inosin monofosfat dehidrogenase, enzim yang berperan dalam sintesis nukleotida purin, sehingga mengurangi jumlah nukleotida untuk sintesis DNA. Obat ini menghambat proliferasi limfosit B dan limfosit T. Dosis mikofenolat mofetil yaitu 2-3 gram/hari secara oral dan diberikan dalam dosis yang terbagi dua kali sehari. Obat ini menunjukkan efek *corticosteroid-sparing therapy* yang lebih baik untuk mengobati inflamasi pada uveitis posterior dan panuveitis dibandingkan obat immunosupresif lain.^{3,4,16}

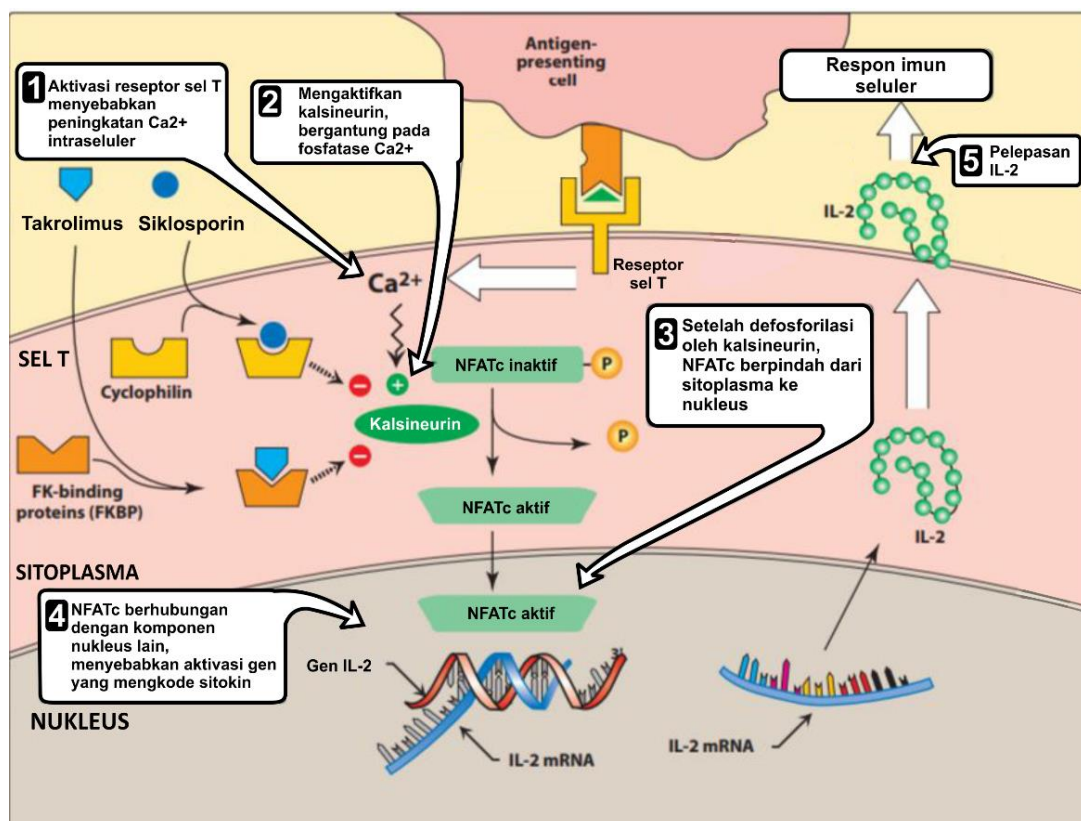
Efek samping antimetabolit yang sering dijumpai antara lain gangguan gastrointestinal seperti mual, meningkatkan enzim hati serta sitopenia. Efek samping tersebut di atas bersifat reversibel dengan menurunkan dosis ataupun menghentikan obat. Efek samping antimetabolit yang bersifat ireversibel yaitu teratogenik. Deposit metotreksat terdeteksi di hati hingga empat bulan setelah penghentian obat, sehingga obat ini harus dihentikan enam bulan sebelum konsepsi untuk mencegah efek teratogenik.^{1-4,15}

2.2.2 Penghambat Kalsineurin

Siklosporin (CsA) adalah makrolid yang diproduksi oleh jamur *Beauveria nivea* dan takrolimus dihasilkan oleh *Streptomyces tsukubaensis*. Keduanya merupakan penghambat kalsineurin yang mengeliminasi transmisi sinyal dari reseptor sel *T-helper* ke gen yang mengkode pembentukan sitokin proinflamasi. Siklosporin berdifusi ke dalam sel *T-helper* dan berikatan pada protein sitoplasma *cyclophilin* sel *T-helper*. Kompleks *CsA-cyclophilin* berikatan dengan kalsineurin, menghambat kerja kalsineurin untuk defosforilasi protein *cytosolic Nuclear Factor of Activated T Cells* (NFATc). Protein NFATc tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga tidak terjadi reaksi pembentukan sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-4, INF- γ , dan TNF- α dari sel *T-helper*. Hasil akhirnya berupa penurunan jumlah IL-2. Interleukin-2 merupakan stimulus kimia utama untuk meningkatkan jumlah limfosit T.^{4,10,14,17,18}

Efek samping penghambat kalsineurin yang paling sering ditemukan yaitu hipertensi sistemik dan nefrotoksik. Nefrotoksik sering terjadi pada pasien yang berusia di atas 55 tahun. Efek samping lainnya berupa parestesia, hiperlipidemia, gangguan gastrointestinal, dan peningkatan enzim hati. Siklosporin maupun takrolimus memberikan efektivitas yang sama dalam mengontrol uveitis intermediet dan uveitis posterior akibat sindrom VKH, namun takrolimus menunjukkan risiko lebih rendah dalam menyebabkan hipertensi dan hiperlipidema. Dosis siklosporin yaitu 2-5 mg/kg/hari, sedangkan dosis takrolimus yaitu 0,05-0,2 mg/kg/hari secara oral.^{1-4,14,16}

Penghambat kalsineurin jarang digunakan sebagai agen lini pertama dalam *corticosteroid-sparing therapy*. Obat ini memberikan hasil yang lebih baik ketika digunakan sebagai adjuvan pada penggunaan obat immunosupresif lain, paling sering dari golongan antimetabolit seperti metotreksat dan mikofenolat mofetil. Siklosporin efektif untuk mengobati penyakit *Behcet* dan sindrom VKH.²⁻⁴



Gambar 2.3 Mekanisme kerja siklosporin dan takrolimus. IL-2 = interleukin-2; NFATc = *cytosolic Nuclear Factor of Activated T Cells*; mRNA = *messenger-RNA*

Dikutip dari : Tuteja dkk.¹⁷

2.2.3 Agen Alkilasi

Agen alkilasi adalah obat yang mempengaruhi replikasi DNA dengan mengganti grup alkil dengan ion hidrogen (transfer grup alkil) sehingga terjadi modifikasi ikatan silang pada pasangan basa rantai DNA, merusak rantai DNA, dan menyebabkan terminasi siklus sel. Agen alkilasi digunakan hanya jika golongan immunosupresif lain gagal mengontrol peradangan, atau sebagai pilihan utama pada penyakit inflamasi intraokular berat yang mengancam penglihatan seperti pada

penyakit *Behcet*, oftalmia simpatika dan sindrom VKH. Hal ini disebabkan karena obat ini memiliki potensi efek samping yang berat.²⁻⁵

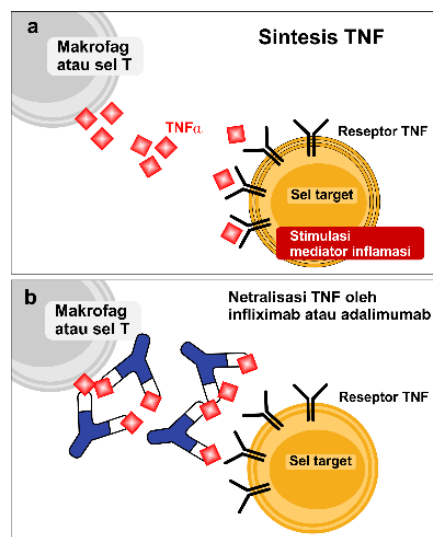
Dosis agen alkilasi disesuaikan untuk menjaga leukosit dalam rentang 3000-4000 sel/ μ L setelah pasien tidak lagi mendapat kortikosteroid. Siklofosfamid diberikan dengan dosis 2 mg/hari secara oral pada minggu pertama, diikuti peningkatan 2 mg/hari setiap minggu hingga peradangan terkontrol secara penuh, atau hingga jumlah leukosit kurang dari 2.500 sel/ μ L. Dosis maksimal siklofosfamid yaitu 250 mg/hari. Pemeriksaan darah rutin dilakukan setiap minggu. Dosis regular klorambusil sebesar 0,1 mg/kg/hari secara oral, dinaikkan sesuai respon klinis setiap tiga minggu dengan dosis maksimal 0,2 mg/kg/hari. Terapi dilanjutkan hingga satu tahun setelah kontrol inflamasi tercapai, kemudian dosis diturunkan secara perlahan untuk menentukan apakah telah terjadi remisi.^{2-4,13}

Efek samping tersering obat golongan ini yaitu supresi sumsum tulang. Supresi sumsum tulang bergantung pada dosis dan bersifat reversibel. Siklofosfamid lebih dipilih dibandingkan klorambusil karena supresi sumsum tulang lebih dapat diprediksi dan memiliki onset kerja yang lebih cepat. Siklofosfamid dapat menyebabkan sistitis hemoragik dan infeksi oportunistik seperti pneumonia yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii*. Profilaksis dengan obat trimetoprim-sulfametoksazol diberikan pada pasien yang mendapat obat ini guna mencegah infeksi *Pneumocystis jirovecii*. Efek samping yang paling berbahaya dari agen alkilasi berupa peningkatan risiko terjadinya keganasan seperti leukemia, limfoma, keganasan kulit, dan kanker vesika urinaria. Klorambusil tidak meningkatkan risiko kanker vesika urinaria. Metode pengobatan dosis tinggi jangka pendek hingga dosis maksimal 20 mg/hari merupakan metode yang dipakai pada terapi klorambusil dengan memperpendek durasi pengobatan menjadi tiga hingga enam bulan guna menurunkan risiko keganasan. Efek samping lainnya berupa sterilitas dan teratogenik.¹⁻⁴

2.2.4 Agen Biologis

Agen biologis menargetkan sitokin secara spesifik atau jalur sinyal inflamasinya sehingga menurunkan efek samping sistemik yang diakibatkan oleh agen immunosupresif lain. *Tumor necrosis factor- α* adalah sitokin proinflamasi poten yang

disintesis oleh makrofag dan sel *T-helper*. Sitokin ini berikatan dengan reseptor sel target dan menginduksi pelepasan mediator inflamasi sehingga menarik lebih banyak leukosit dan makrofag ke lokasi inflamasi. Infliksimab dan adalimumab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat ikatan TNF- α ke reseptornya sehingga menurunkan respon imunitas seluler. Infliksimab berasal dari kimera, sedangkan adalimumab berasal dari manusia.^{3,4,13,16}



Gambar 2.4 Mekanisme kerja anti TNF- α (a) sintesis TNF- α (b) netralisasi TNF- α oleh infliksimab dan adalimumab

Dikutip dari : Tuteja dkk.¹⁷

Infliksimab diberikan melalui infus intravena dengan dosis 5 mg/kg pada minggu pertama dan kedua, dilanjutkan dengan interval setiap empat minggu. Efek samping infliksimab berupa eritema lokal pada lokasi injeksi, gagal jantung kongestif, menyebabkan penyakit demielinasi, dan reaksi anafilaktoid. Sebagian pasien dengan riwayat tuberkulosis dan mendapat infliksimab mengalami reaktivasi tuberkulosis. Sebelum memulai terapi obat ini sebaiknya dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui riwayat paparan tuberkulosis.^{1-4,7,19}

Adalimumab lebih terjangkau dibandingkan infliksimab dan dapat digunakan secara mandiri oleh pasien di rumah dengan cara injeksi subkutan dengan dosis 40 mg setiap dua minggu. Obat ini telah disetujui *United States Food and Drug Administration* untuk terapi uveitis intermediet, uveitis posterior dan panuveitis noninfeksi pada orang dewasa. *American Uveitis Society* merekomendasikan

infliksimab dan adalimumab sebagai terapi lini pertama untuk penyakit *Behcet* dan terapi lini kedua untuk uveitis AIJ.^{4,7,10,13}

Rituksimab adalah antibodi monoklonal kimera terhadap sel CD20⁺ di permukaan limfosit B. Obat ini bermanfaat mengobati uveitis yang tidak berespon terhadap obat lain. Sadreddini dkk melaporkan seorang pasien dengan penyakit *Behcet* dan vaskulitis retina yang diobati dengan rituksimab berhasil mencapai remisi selama 24 bulan pemantauan. Rituksimab juga menjadi pilihan yang baik pada pemfigoid sikatrisial okular dan granulomatosis dengan poliangiitis yang berhubungan dengan skleritis nekrotikan. Efek samping rituksimab biasa ringan dan tidak memerlukan penghentian obat. Reaksi hipersensitivitas seperti hipotensi, eritema lokal dan edema laring kadang terjadi.^{1,4,10}

2.3 Pemeriksaan Awal dan Pemantauan Terapi Imunosupresif

Agen imunosupresif sistemik digunakan dengan memperhatikan indikasi dan kontraindikasinya agar mencapai hasil jangka panjang yang baik. Pemeriksaan laboratorium awal dan pemantauan terapi berkala perlu dilakukan untuk meminimalisir potensi efek samping. Hal-hal yang harus dipastikan sebelum memulai terapi imunosupresif yaitu tidak terdapat infeksi, tidak ada kontraindikasi hepatic dan hematologis, tersedianya pendukung pemeriksaan lanjutan, memungkinkan evaluasi jangka panjang proses penyakit, serta persetujuan tindakan medis secara tertulis.^{3,4}

Pemeriksaan awal sebelum memulai terapi imunosupresif berupa pemeriksaan darah lengkap, enzim hati dan fungsi ginjal. Khusus untuk azatioprin diperlukan pemeriksaan kualitatif TPMT. Pemeriksaan tuberkulin dan serologis hepatitis B dilakukan sebelum pengobatan dengan agen biologis.^{3,4,14}

Terapi imunosupresif berpotensi menyebabkan efek samping yang serius sehingga pasien harus dipantau secara rutin selama mendapat pengobatan ini. Pemeriksaan darah lengkap (jumlah eritrosit, leukosit, dan trombosit), fungsi ginjal dan hati perlu dilakukan secara berkala setiap empat hingga enam minggu, kecuali pada agen alkilasi dilakukan setiap minggu pada awal terapi. Pada penggunaan siklofosamid pemeriksaan darah lengkap dan urinalisis dilakukan setiap minggu hingga mencapai dosis yang stabil, kemudian dilanjutkan setiap empat minggu.

Penggunaan siklosporin disertai dengan urinalisis, pemantauan tekanan darah dan pemeriksaan kadar lipid darah setiap empat sampai enam minggu.^{2-4,13,14}

2.4 Efektivitas Terapi Imunosupresif pada Inflamasi Intraokular

Efektivitas terapi imunosupresif dinilai dari kemampuan obat mengontrol inflamasi intraokular, efek *corticosteroid-sparing therapy*, dan terjadinya remisi penyakit. Efek *corticosteroid-sparing therapy* didefinisikan sebagai kontrol penyakit inflamasi intraokular ditambah dengan kemampuan menurunkan kortikosteroid sistemik hingga dosis yang dapat diterima untuk penggunaan jangka panjang. Obat imunosupresif mampu menginduksi remisi bebas obat, sedangkan kortikosteroid hanya menekan peradangan.^{1,3,4}

Tabel 2.1 Efektivitas terapi imunosupresif menurut *Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study*

Nama obat	Kontrol penyakit dalam 1 tahun (%)	<i>Corticosteroid-sparing</i> dalam 1 tahun (%)*	Remisi (%)
Metotreksat	66	58	8% dalam 1 tahun
Azatioprin	62	47	14% dalam
Mikofenolat mofetil	73	55	
Siklosporin	52	36	
Takrolimus	62		
Siklofosfamid	76	61	63% dalam 2 tahun 75% dalam 3 tahun 91% dalam 2 tahun**
Klorambusil			43% dalam 1,5 tahun (penyakit <i>Behcet</i>) 77% dalam 4 tahun (penyakit okular lain)
Penghambat TNF- α		75	

Keterangan : * kontrol uveitis dengan terapi bersama prednison < 10 mg/hari;

** pada pemfigoid membran mukosa

Dikutip dari : Hornbeak dkk.¹, Castiblanco dkk.³, Merida dkk.¹⁰, Jabs dkk.¹³

Penelitian *Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE)* menunjukkan bahwa 66% pasien yang diterapi dengan metotreksat mencapai kontrol inflamasi dalam satu tahun. Penggunaan azatioprin memberikan kontrol inflamasi sebesar 62% dan 47% pasien mampu mencapai *corticosteroid-sparing therapy*. Penggunaan siklofosfamid memberikan remisi yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat lain. Sebanyak 75% pasien mencapai kontrol inflamasi

dengan penghambat TNF- α , namun obat ini jarang menginduksi remisi jangka panjang dan sering terjadi kekambuhan setelah penghentian terapi.^{1-3,13}

Hasil lain penelitian SITE yaitu kontrol inflamasi oleh terapi immunosupresif menurunkan risiko gangguan penglihatan, kebutaan, dan edema makula, dibandingkan dengan uveitis aktif. Penelitian *Multicenter Uveitis Steroid Treatment* (MUST) dan *Follow-up Study* menunjukkan bahwa risiko kebutaan lebih besar pada penggunaan kortikosteroid regional (implan flouresinolone asetonid) dibandingkan dengan terapi sistemik *corticosteroid-sparing therapy*. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan risiko efek samping sistemik pada kelompok yang mendapat pengobatan sistemik, kecuali penggunaan antibiotik untuk infeksi lebih besar.^{1,13}

Prinsip terapi immunosupresif yaitu dengan pendekatan *step ladder*. Terapi dimulai dengan regimen yang kurang toksik, disesuaikan dengan jenis dan berat penyakit inflamasi intraokular serta penyakit komorbid. Antimetabolit memberikan keseimbangan yang baik antara efektivitas dan keamanan sehingga dapat menjadi obat pilihan pertama. Agen biologis menjadi pilihan berikutnya bila antimetabolit gagal atau tidak ditoleransi dengan baik. Lebih baik untuk memulai dengan regimen yang telah diketahui memiliki keberhasilan yang tinggi bila telah mengetahui penyakit yang mendasari. Selanjutnya bila respon klinis tidak membaik dengan dosis maksimum maka dapat ditambah atau diganti dengan obat immunosupresif golongan lain.^{1-3,13}

Strategi terapi kombinasi immunosupresif memberikan kesempatan modulasi bagian sistem imun yang berbeda-beda. Hal tersebut meningkatkan supresi sistem imun dan membatasi toksisitas obat yang bergantung pada dosis. Siklofosfamid dan klorambusil menunjukkan efektivitas paling baik dibandingkan dengan obat immunosupresif konvensional lain, namun juga sebagai golongan yang paling toksik, sehingga jarang dikombinasikan dengan obat golongan lain. Dosis obat immunosupresif diturunkan secara perlahan setelah mencapai kontrol peradangan selama satu tahun untuk agen alkilasi dan dua tahun untuk non-agen alkilasi, pada keadaan pasien tidak lagi mendapat kortikosteroid oral. Obat immunosupresif non-agen alkilasi memiliki persentase remisi yang rendah. Agen alkilasi baik untuk

menginduksi remisi jangka panjang namun meningkatkan risiko keganasan. Obat immunosupresif kemudian dihentikan bila tidak terjadi kekambuhan penyakit selama proses penurunan dosis obat.^{1,3-5,13}

III. Simpulan

Obat immunosupresif mengontrol inflamasi intraokular dengan menghambat sintesis maupun aktivasi sel dan mediator inflamasi. Penggunaan obat immunosupresif dilakukan sesuai indikasi disertai pemantauan efek samping secara berkala. Kebanyakan efek samping obat immunosupresif yang sering terjadi bersifat reversibel dengan menurunkan dosis atau penghentian obat. Terapi immunosupresif menurunkan dosis kortikosteroid ke dosis yang aman untuk penggunaan jangka panjang, memberikan kontrol inflamasi yang baik, menginduksi remisi penyakit inflamasi intraokular, dan mengurangi morbiditas okular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hornbeak DM, Thorne JE. Immunosuppressive therapy for eye disease: effectiveness, safety, side effects and their prevention. *Taiwan J Ophthalmol.* 2015;5(4):156-63.
2. Uchiyama E, Papaliadis GN, Lobo AM, Sobrin L. Side-effects of anti-inflammatory therapy in uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(5-6):456-67.
3. Castiblanco C, Foster CS. Review of systemic immunosuppression for autoimmune uveitis. *Ophthalmol Ther.* 2014;3(1-2):17-36.
4. Cantor LB, Rapuano C, Cioffi G. Clinical approach to uveitis. Dalam: *American Academy of Ophthalmology. Basic Clinical Science Course Section 9: Intraocular Inflammation and Uveitis.* San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2018. hlm. 69-109.
5. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(1):1-21.
6. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brezin AP, Chee SP, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-73.
7. Ilona D, Mary VL, Costin M, Sinziana I, Christina CI, Radu C. The use of biologic therapies in uveitis. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(2):105-13.
8. Martinez AB, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(1):24-31.
9. Caspi RR, Dick A, Forrester J, Klein R, Niederkom J, Paulsen F, et al. Immunology of uveitis. Dalam: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao NA, editor. *Intraocular Inflammation.* Berlin: Springer; 2016. hlm. 39-84.
10. Merida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. New immunosuppressive therapies in uveitis treatment. *Int J Mol Sci.* 2015;16: 18778-95.
11. Perez VL, Caspi RR. Immune mechanism in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol.* 2015;36(6):354-63.
12. Albini TA, Davis JL. Ocular immunity and inflammation. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:38-45.
13. Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology.* 2018;125(2):193-202.
14. Rajani M. Immunomodulators. Dalam: Gupta SK, Ragarwal R, Srivastava S, editor. *Textbook of Clinical Ocular Pharmacology and Therapeutics.* New Delhi: Jaypee The Health Sciences Publisher; 2014. hlm. 204-9.
15. Cohn HM, Dave M, Loftus EV. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(8):1301-15.
16. Ratay ML, Bellotti E, Gottardi R, Little SR. Modern therapeutic approach for noninfectious ocular disease involving inflammation. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(23):1-48.

17. Tuteja S. Immunosuppressants. Dalam: Whalen K, Finkel R, Thomas AP, editor. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. Edisi ke-6. China: Wolters Kluwer; 2015. hlm. 619-30.
18. Baarsma GS, Caspers L. Cyclosporin A. Dalam: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao NA, editor. *Intraocular Inflammation*. Berlin: Springer; 2016. hlm. 331-38.
19. Accorinti M, Zierhut M. TNF-alpha blocking agents. Dalam: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao NA, editor. *Intraocular Inflammation*. Berlin: Springer; 2016. hlm. 293-307.