

BAGIAN ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT MATA CICENDO BANDUNG

Sari Kepustakaan : Penggunaan Imunosupresan pada pengobatan uveitis
Penyaji : Maya Sari Wahyu K
Pembimbing : Hikmat Wangsaatmadja, dr, Sp. M

Pembimbing Unit infeksi



Hikmat Wangsaatmadja, dr, SpM

November 2000

I. PENDAHULUAN

Uvea terdiri dari koroid, badan siliar, serta iris dan peradangan pada traktus uvealis dinamakan uveitis^(1,2). Namun demikian uveitis umumnya digunakan lebih luas untuk melukiskan peradangan intra okular tidak hanya uvea, tetapi juga retina, badan kaca dan sklera. Lima puluh tahun yang lalu organisme penginfeksi seperti sifilis dan tuberkulosis dipikirkan menjadi penyebab kebanyakan bentuk uveitis. Sejak saat itu beberapa penyebab uveitis digolongkan berupa infeksi dan non infeksi. Respon imun memainkan peranan penting pada perkembangan bentuk infeksi dan non infeksi⁽²⁾.

Pada makalah ini akan dibahas mengenai penyakit uveitis, mekanisme imunologi uveitis dan penggunaan imunosupresan sebagai salah satu pengobatan pada uveitis. Pada saat ini imunosupresan yang banyak dipakai untuk pengobatan uveitis adalah golongan siklosporin, sehingga golongan ini akan dibahas lebih mendalam.

II. UVEITIS:

2.1. Definisi:

Uveitis adalah suatu peradangan traktus uvealis. Traktus uvea terdiri dari iris, badan siliar dan koroid yang mengandung pembuluh darah untuk mata.^(1,2,3)

2.2. Klasifikasi:

Terdapat berbagai macam klasifikasi uveitis, yaitu :

2.2.1. Berdasarkan anatomi :⁽¹⁾

Dibagi menjadi 4 kategori yaitu

- a. Anterior
- b. Intermediat
- c. Posterior
- d. Panuveitis

2.2.2. Berdasarkan waktu:⁽¹⁾

- a. Akut: gejala dan tanda peradangan terjadi kurang dari 3 bulan
- b. Kronis: peradangan terjadi lebih dari 3 bulan

2.2.3 Patologi:⁽²⁾

- a. Peradangan granulomatosa
- b. Peradangan non granulomatosa

Secara umum	Granulomatosa lebih sering pada uvea anterior dan posterior, onset insidious kronik	Non Granulomatosa paling sering uvea anterior onset akut, perjalanan penyakit pendek
Segmen anterior	onset insidious, ringan, mata kurang merah, nodul (+), flokulus (+) pada iris, KP besar - sedang, flare ringan	onset akut, mata merah, nodul (-), flokulus (-), eksudat, fibrin hebat, flare hebat
Segmen posterior	sering pada koroid, retina, eksudat vitreus berat	jarang pada koroid, retina kekeruhan vitreus halus

Uveitis kronik dapat berbentuk granulomatous atau non granulomatous. Pada inflamasi nongranulomatous terdapat infiltrat plasma sel dan limfositik. Sedang pada inflamasi granulomatous terdapat sel epiteloid dan *giant cells*. Granuloma diskret merupakan karakteristik dari sarkoidosis, sedangkan inflamasi granulomatous difus terdapat pada syndroma Vogt-Koyanagi-harada.⁽¹⁾

3. Etiologi uveitis:⁽³⁾

- a. Eksogen:
Disebabkan luka dari luar yang mengenai uvea, atau invasi mikroorganisme atau bahan lain dari luar
- b. Endogen:
Disebabkan mikroorganisme atau bahan (*agent*) dari dalam pasien.

- Berhubungan dengan kelainan sistemik misalnya sarkoidosis
- Infeksi bakteri (misalnya tuberkulosa), jamur (misalnya kandidiasis), virus (misalnya herpes zoster), protozoa (toksoplasmosis).
- Uveitis idiopatik:

4. Mekanisme imunologi pada uveitis:

Peradangan, seperti dikemukakan Cornelius Celsus, menerangkan tanda-tanda peradangan dengan 4 gejala utama yaitu pembengkakan, nyeri, kemerahan dan hangat. Tanda-tanda ini mengikuti peningkatan suplai darah ke jaringan, peningkatan permeabilitas kapiler dan akhirnya migrasi dan sampainya leukosit ke dalam daerah radang.

Peradangan intra ocular dapat dibagi menjadi 2 jalan utama yaitu respon radang spesifik dan respon radang non spesifik. Penyebab peradangan mata non spesifik termasuk infeksi, trauma dan operasi. Di sini jaringan yang terkena melepaskan mediator-mediator peradangan termasuk sitokin, yang mendapatkan perbanyak sel radang ke dalam mata.

Respon imun spesifik antigen lebih lanjut dibagi menjadi humoral dan seluler. Kedua respon imun spesifik ini melibatkan proses antigen dengan sel penyaji antigen (*antigen presenting cells*), termasuk makrofag dan sel dendritik. Beberapa jaringan mata seperti pigmen epitel retina, dapat juga membuat dan mengadakan antigen-antigen.

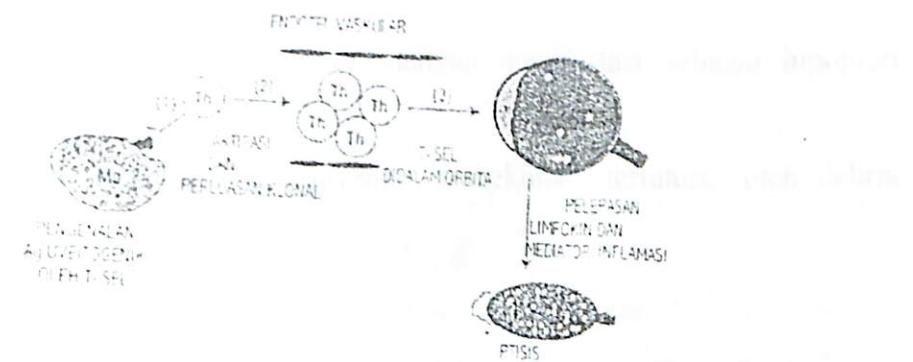
Respon imun humoral melibatkan interaksi sel penyaji dan CD4 + limfosit T dengan limfosit B yang merangsang proliferasi dan berkembang menjadi sel pembuat antibodi yang dapat melepaskan antibodi.

Pada respon imun seluler, sel penyaji antigen memproses dan menyajikan antigen ke CD4+ sel T, yang kemudian merangsang untuk berproliferasi. Sel T teraktivasi ini juga dapat mengatur beberapa sel efektor lain pada respon imun, seperti makrofag, sel sitotoksik dan sel pembunuh alam (*natural killer cells*). CD 4+ sel T teraktifasi akan menuju organ-organ yang mengandung antigen spesifik yang sudah tersensitisasi.

Suatu hal yang penting pada aktifasi, sel T antigen spesifik memasuki mata melepaskan sitokin kemudian dapat memulai aliran peradang dengan perbanyak penambahan sel-sel radang. Sel-sel radang ini kemudian melepaskan banyak mediator

radang seperti radikal bebas, siklogenase dan derivat siklosigenase, enzim-enzim seluler dan nukleopeptida yang semuanya meningkatkan permeabilitas vaskuler dan menyebabkan destruksi jaringan.

Uveitis merupakan hasil dari reaksi spesifik antigen, respon imun sel T-mediator terhadap protein-protein tertentu pada mata.⁽⁴⁾



Gambar 1: Mekanisme respon immune spesifik antigen (Ag) penyebab uveitis.

Sumber: Whitecup S. M. MD, Nussenblatt R. B. MD, Immunologic Mechanisms of Uveitis, In: Arch Ophthalmol, volume 115, 1997;115: 520-525.

5. Gejala klinis:^(1,2,3)

5.1. Uveitis anterior:

Gejala uveitis anterior akut adalah, penurunan tajam penglihatan, nyeri, mata merah, fotofobi, laktimasi. Pada uveitis anterior kronik gejala menjadi minimal.

Tanda uveitis pada mata bagian depan adalah adanya:

- Injeksi siliar yang mengelilingi kornea .
- Keratik presipitate (KP):* merupakan deposit selular pada endotel kornea, pada awal pembentukan KP berwarna putih, tepi rata, lama kelamaan tepi tidak teratur, pigmentasi, mengkilap.
- Sel pada bilik mata depan, .
- Flare
- Fibrin
- Hipopion
- Dispersi pigmen

cb. Int
C = kp
Cia : sel, flare, fibrin, Hipp
Dispersi Pigmen
P : Muahs
I : Nodul Iris
L : lim post

- g. Pupil miosis
- h. Nodul iris.
- i. Sinekia anterior atau posterior

Reaksi pada bilik mata depan dapat berupa:

- a. Serous (akuos flare karena protein yang keluar)
- b. Purulen (lekosit polimorfonuklear dan debris nekrotik menyebabkan hipopion).
- c. Fibrin (plastis atau eksudat fibrin)
- d. Sanguinoid (sel inflamasi dan eritrosit, dengan manifestasi sebagai hipopion bercampur dengan hisema).

Tekanan intraokular dapat meninggi bila anyaman trabekular tertutup oleh debris infamasi.

5.2. Uveitis intermediat:

- a. Gejala: terdapat *floaters*, mata terlihat tenang, penglihatan menurun karena edema sistoid makula kronik
- b. Tanda: terdapat infiltrasi selular di vitreus (vitritis) dengan sedikit sel pada bilik mata depan^(1,2,3)

5.3. Uveitis posterior:

- a. Gejala: terdapat *floaters* dan penurunan tajam penglihatan. Bila lesi inflamasi terdapat di perifer, terdapat *floaters* dengan gangguan visus minimal.
- b. Tanda:
 - Vitreus: terdapat perubahan sel, kekeruhan media
 - Khoroid: terdapat gambaran kuning atau abu-abu dengan batas tegas. Lesi yang tidak aktif terlihat gambaran putih dengan batas tegas, menunjukkan korioretinal atrofi.
 - Retina: terdapat edema atau eksudat di lapisan retina, terlihat retina keputihan, berkabut karena proses inflamasi. Batas inflamasi kadang tidak terlihat jelas.
 - Makula: kadang terdapat edema.
 - Pembuluh darah: dapat terjadi inflamasi pada pembuluh darah, terdapat *cuffing* dari pembuluh darah.^(1,2,3)

6. Terapi pasien uveitis:

Prinsip terapi pasien uveitis adalah⁽²⁾

1. Mencegah penurunan tajam penglihatan dan lapang pandang.
2. Mencegah komplikasi lebih lanjut.
3. Memberikan kenyamanan.
4. Bila mungkin mengatasi penyakit yang mendasarinya.

Dalam pemilihan pengobatan perlu dipertimbangkan beberapa hal berupa penyakitnya, keuntungan dan resiko dari penanganan yang akan diberikan. Penanganan uveitis bisa dilakukan secara bedah dan pemberian obat-obatan, baik lokal atau sistemik, spesifik atau non spesifik atau kombinasi dari hal tersebut.

Pemberian terapi spesifik dimaksudkan untuk menghilangkan secara langsung ataupun menghambat agen penyebab. Sedangkan terapi non spesifik menghambat timbulnya respon peradangan tanpa mempengaruhi penyebabnya.^(1,2)

Terapi non spesifik pada uveitis dapat berupa:

1. Observasi (pengamatan):

Pengamatan pada perkembangan komplikasi dan perubahan progresifitas atau bertambah berat inflamasi

2. Pengobatan:

- a. Siklopegik:
- b. Kortikosteroid
- c. Imunosupresif
- d. Obat antiinflamasi non steroid⁽¹⁾

III. IMUNOSUPRESAN:

Imunosupresan adalah obat yang bekerja pada tahap lebih awal dari rangkaian reaksi imun yaitu dengan menghambat/menekan suatu tahap reaksi tertentu sehingga rangkaian reaksi imun terhenti.⁽⁵⁾

Kerja obat imunosupresan lebih spesifik dibandingkan kortikosteroid, yaitu pada sel limfosit, sedang kortikosteroid mempunyai spektrum yang lebih luas dan bekerja pada lekosit⁽⁶⁾

Imunosupresif bersifat sitotoksik, sedangkan dengan kortikosteroid yang bersifat sitostatik. Bahan sitotoksik bekerja dengan membunuh pembelahan klonis limfosit yang berperan pada inflamasi.

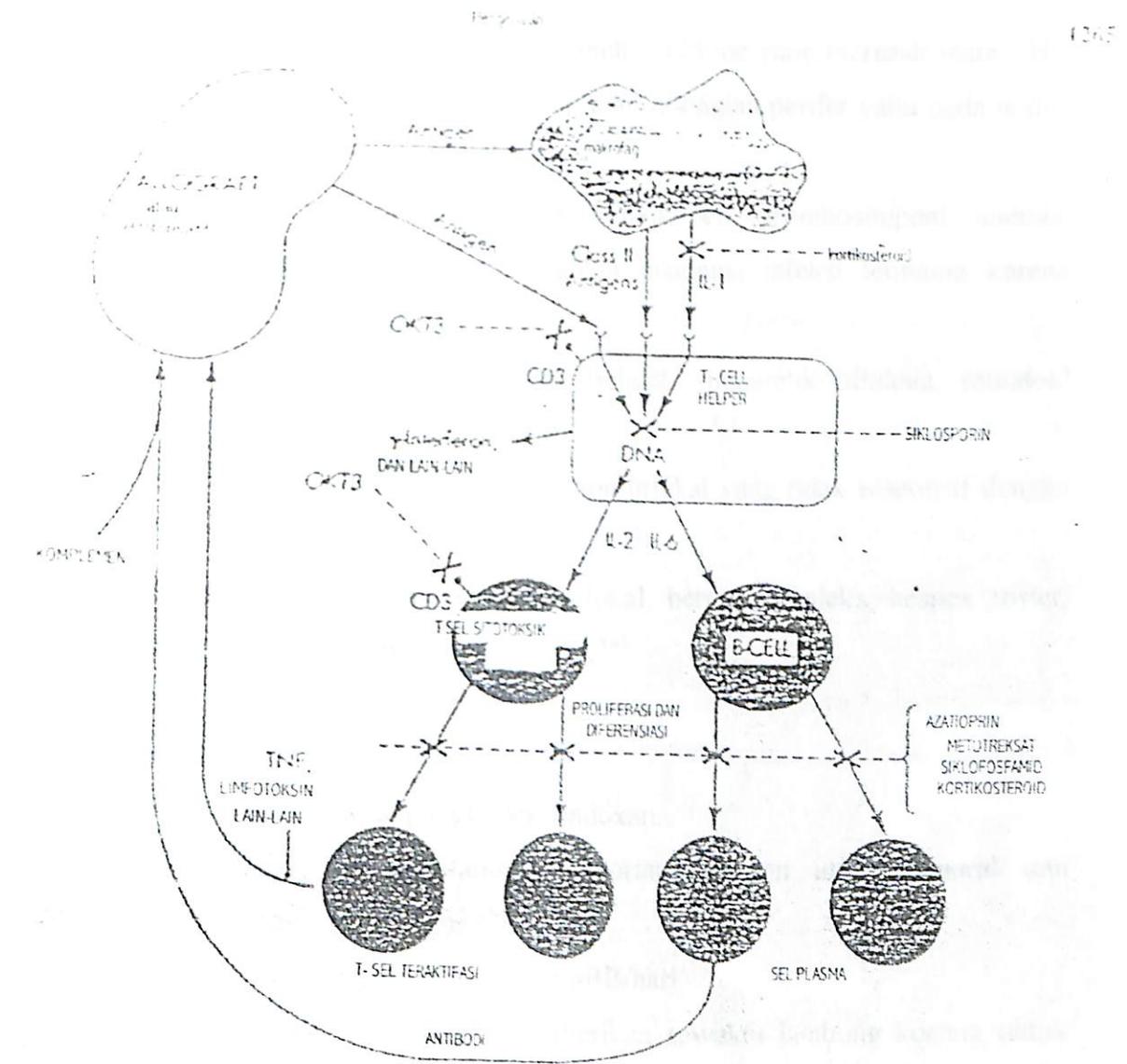
Indikasi pemakaian Imunosupresan:^(1,6)

- a. Pada kelainan yang progresif, atau inflamasi intraokular yang mengancam penglihatan.
- b. Bilateral
- c. Inflamasi menetap setelah menggunakan kortikosteroid dengan dosis yang adekuat.
- d. Terdapat kontraindikasi dengan pemberian steroid.

The International Uveitis Study Group membagi indikasi obat imunosupresi menjadi:

1. Absolut yaitu untuk:
Sindroma Behcet, rheumatoid sklerouveitis, simpatetik oftalmia, sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, koroidopati serpiginosa.
2. Relatif yaitu untuk:
Uveitis intermediat pada dewasa, vaskulitis retinal, siklitis kronik.
3. Dipertimbangkan:
Dipertimbangkan diberikan untuk keadaan uveitis intermediat pada anak-anak⁽¹⁾

Cara kerja obat imunosupresan:
Akan diperlihatkan beberapa tingkat dimana imunosupresan bekerja. Beberapa obat mempunyai efek spesifik seperti obat sitotoksik non spesifik (azatioprin, siklofosfamid, atau metotreksat) mempunyai efek yang menghambat proliferasi sel B dan sel T. Siklosporin bekerja menghambat sintesa dan pelepasan IL2, menghambat ekspresi reseptor IL-2 oleh sel limfosit T CD-4 sebagai respon imun selular maupun humorai.⁽⁶⁾



Gambar 3: Mekanisme kerja obat imunosupresan
umber : Handschumacher R.E Drugs Used for immunosuppression. In Gilman G.A, The Pharmacological Basis of therapeutics, Volume 2, ed int. Singapore:Macmillan Publishing Co. 1992: 1263-1273

Obat yang termasuk imunosupresan adalah:

3.1 Golongan Alkilating:

Cara kerjanya menyebabkan ikatan silang pada sel DNA, sehingga DNA tidak dapat membelah dengan baik selama mitosis,

Pada sistem imun bekerja dengan membunuh sel klon yang merusak mata. Hal ini dapat terjadi pada organ yang terkena atau di bagian perifer yaitu pada nodus limfatis.

Efek samping yang dapat terjadi adalah leukopeni, trombositopeni, anemia. Selain itu dapat menyebabkan peningkatan insidensi infeksi terutama karena virus.

Indikasi pemerian yaitu pada penyakit Behcet, simpatetik oftalmia, rematoid artritis.

Indikasi relatif yaitu pada kelainan imun non infeksi yang tidak responsif dengan steroid.

Kontraindikasi yaitu pada korioretinitis fokal, herpes simpleks, herpes zoster, toksoplasmosis, tuberkulosis, infeksi jamur.⁽⁶⁾

3.1.1. Siklofosfamid:

Tersedia dengan nama dagang Cytoxan, Endoxan.

Secara umum siklofosfamid mengurangi respon imun humoral dan meningkatkan respon imun selular.⁽⁶⁾

Pengobatan mulai dengan dosis 1-2 mg/kgBB/hari⁽¹⁾. Dosis maksimum 150 – 200 mg/hari diberikan sewaktu lambung kosong untuk menghindari inaktivasi oleh traktus gastrointestinal.

Jumlah sel darah putih dan hitung jenis diperiksa pada awal terapi dan setiap 2-3 hari. Bila terdapat penurunan dosis dikurangi 25 – 50 mg. Diusahakan sel darah putih tidak kurang dari 3500 sel/mm³.⁽⁶⁾

3.1.2. Klorambusil :

Tersedia dengan nama dagang Leukeran. Efek imunosupresif klorambusil lebih lambat dibandingkan siklofosfamid, demikian pula efek mielosupresinya.

Dosis 2 mg/hari dan perlahan-lahan ditingkatkan menjadi 8 – 12 mg/hari. Dosis dapat ditinggikan setiap 3 – 4 hari.

Sel darah putih tidak boleh kurang dari 3000 sel/mm. Dosis di tapering bila inflamasi berkurang dan bila sel darah putih menurun secara cepat^(1,6)

3.2. Anti metabolit:

3.2.1. Azatioprin: (Imuran)

Azatioprin in vivo diubah menjadi 6- mercaptopurin, merupakan bentuk aktif. 6 – mercaptopurine mengenai metabolisme DNA – RNA dikonversi menjadi T-IMP (tiosine – 5 fosfat) masuk ke dalam asam nukleat menyebabkan gangguan transkripsi kode genetik.

Efek pada antibodi humorai hanya sedikit, tetapi lebih selektif pada limfosit sel T. Obat ini diserap dengan baik karena menyebabkan hanya sedikit gangguan gastrointestinal⁽⁶⁾

Indikasi pemberian azatioprin adalah penyakit yang berhubungan dengan autoimun seperti arthritis reumatoid, mempunyai efek yang baik pada simpatetik oftalmia, sindroma Vogt-Koyanagi-Harada dan Behcet. Efek samping yang dapat timbul adalah leukopeni, trombositopeni, gangguan gastrointestinal.

Dosis yang diberikan 50 – 150 mg/hari. Monitoring fungsi hematologi.⁽¹⁾

3.2.2. Metotreksat: (Amethopterin, Folex, Mexate)

Merupakan antiemetabolit yang efektif untuk pengobatan inflamasi sistemik. Bekerja dengan menghambat produksi thimidik yang penting untuk sintesa DNA. Menghambat reaksi metilasi, melepaskan adenosin ekstraselular yang berhubungan dengan produksi interleukin 1. Sebagai imunosupresan, metotreksat menghambat pembentukan populasi limfosit efektor. Bekerja aktif dan cepat pada pembelahan sel. Obat ini bekerja pada limfosit T dan B⁽⁷⁾

Indikasi penggunaannya adalah untuk simpatetik oftalmia, uveitis intermediat, panuveitis, vaskulitis, skleritis, dan untuk pasien yang tidak responsif dengan pemberian kronik kortikosteroid.

Bersifat hepatotoksik dan eliminasi terutama melalui ginjal, sehingga gangguan kedua fungsi organ tersebut merupakan kontraindikasi⁽⁷⁾

Dosis yang digunakan adalah 7,5 – 25 mg diberikan setiap minggu secara peroral atau intramuscular. Setiap 6 – 8 minggu dilakukan evaluasi toksisitas metotreksat⁽⁷⁾

Metotreksat dosis rendah 12,5 mg/minggu dapat digunakan pada uveitis yang resisten kortikosteroid⁽⁴⁾

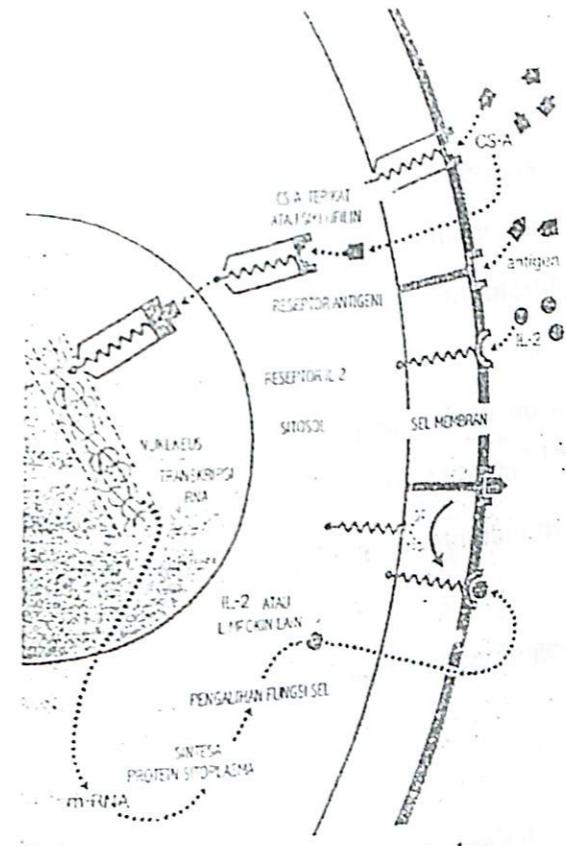
Efek samping yang dapat terjadi adalah hepatotoksik, sitopenia, pneumositis interstitial. Obat yang mengurangi konsentrasi metotreksat adalah probenesid, sedang yang meningkatkan konsentrasi adalah trimetoprim-sulfametoksasol⁽⁷⁾

4. Siklosporin

Siklosporin masuk ke dalam kelompok polipeptida siklik dengan 11 asam amino, berasal dari jamur *Tolypocladium inflatum Gams*. Bersifat lipofilik dan sangat hidrofilik⁽⁴⁾ Siklosporin alami diberi nama siklosporin A, sedang derivat sintesinya dinamai siklosporin B, C, D, E.⁽⁵⁾

4.1. Mekanisme kerja siklosporin pada tingkat biologi sel molekular:

Siklosporin masuk ke dalam sitoplasma dan terikat pada protein yang disebut siklofilin. Kompleks siklosporin reseptor ditransport ke dalam inti sel, kemudian berinteraksi dengan kromosome. Proses ini mengganggu transkripsi asam ribonukleat messenger (mRNA) terutama encoding m RNA untuk limfokin. Akibatnya translasi m RNA, dengan akibat sintesa dan pelepasan limfokin (seperti interleukin -2) dihambat⁽⁸⁾



Gambar 2: Mekanisme kerja siklosporin tingkat molekular
Sumber: Borel J.F, The Mode of Action of Immunosuppressive drugs, In: Japan Journal Ophthalmol, 1987, vol 31:521-531

Siklosporin dapat diberikan intravena dengan kelarutan 50 mg/ml dalam campuran etanol-polioksilitated castor oil. Dapat di berikan per-oral dengan dosis 25 atau 100 mg soft gelatin kapsul (Sandimmune) atau dalam bentuk terbaru formulasi mikroemulsi (Sandimmune neural). Bila diberikan per-oral dapat diserap sampai 20-50 %. Konsentrasi plasma tertinggi dicapai dalam 1,3 - 4 jam setelah pemberian peroral. Makanan berlemak memperlambat penyerapan siklosporin terutama dalam bentuk kapsul gelatin tapi tidak dalam bentuk mikroemulsi.

Konsentrasi dalam humor akuos dapat mencapai 40% dari konsentrasi plasma . Dalam sirkulasi 50-60 %, terikat pada eritrosit, 10-20% pada lekosit dan sisanya pada lipoprotein. Waktu paruh dalam sirkulasi 6 jam. Metabolisme terjadi di hepar, di eksresi melalui cairan empedu keluar lewat feses, 6% lewat urine ^(4,5).

Metabolisme siklosporin dipercepat oleh fenobarbital, fenitoin, kotrimoksasol, rifampisin . Sedangkan obat yang menghambat metabolisme siklosporin sehingga resiko toksisnya meningkat adalah ketokonazol, amfoterisin-B dan eritromisin^(4,5,6).

Efek samping tersering adalah nefrotoksik dan hipertensi. Kurang lebih 25 - 75% pasien mengalami nefrotoksik dan 30% mengalami hipertensi. Gangguan ginjal

bersifat reversible jika dosis diturunkan tetapi kerusakan tubular permanen terjadi pada pasien yang diberi terapi lama. Efek samping yang lain termasuk hipertensi, gangguan hepar gangguan saraf, gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare, anoreksia, nyeri abdomen⁽⁴⁾

Oleh karena itu pasien yang mendapat pengobatan ini harus dipantau secara ketat fungsi ginjal, tekanan darah dan keadaan hematologinya^(1,5,6,9). Direkomendasikan dosis dikurangi jika serum kreatinin meningkat lebih dari 20-30% dari keadaan sebelum pengobatan.

Siklosporin tidak bersifat karsinogenik, tetapi efek teratogenik belum diketahui⁽¹⁾.

Penggunaan siklosporin:

Digunakan pada keadaan disfungsi imunoregulasi karena berbagai faktor, diantaranya adalah uveitis endogen, sindroma Behcet's okular akut, sindroma Vogt-Koyanagi-Harada, psoriasis, dermatitis atopik, arthritis rematoid, sindroma nefrotik.⁽⁴⁾

Dosis yang dipakai adalah 2,5 - 5 mg/kg/hari, (terutama yang biasa dipergunakan 5 mg/kgBB/hari) dan dapat dikombinasi dengan prednison 20 - 40 mg agar efek anti inflamasi lebih kuat⁽⁹⁾.

Karena siklosporin tidak bersifat sitotitik (tidak membunuh limfosit penyebab inflamasi), efek terapi menghilang bila pengobatan tidak dilanjutkan, karena diperlukan pengobatan lama untuk beberapa pasien. Saat ini siklosporin sebaiknya dipertimbangkan pada kasus uveitis posterior bilateral yang tidak responsif dengan terapi konvensional.⁽¹⁾

Penelitian yang dilakukan Sjamsoe S dkk, pada pemberian siklosporin sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan kortikosteroid (0,5 mg/kgBB/hari atau kurang), memperlihatkan hasil yang baik dan efektif dalam menekan aktifitas inflamasi pada pasien dengan uveitis intermediat maupun uveitis posterior. Semua pasien harus dipantau ketat kemungkinan renal toksis yaitu dengan mengukur serum kreatinin, dan creatinine clearance. Bila terdapat peningkatan dari hasil tersebut, siklosporin harus dikurangi sebesar 25-50 % dari dosis awal.⁽¹⁰⁾

Daftar Pustaka

1. American Academy of Ophthalmology, intraokular inflammation and Uveitis, in: Basic and Clinical Science Course section 9, San Francisco, American Academy of Ophthalmology; 1997-1998 : 57 – 80.
2. American Academy of Ophthalmology, Intraokular Inflammation and Uveitis, in: Basic and Clinical Science Course Section 9, San Francisco, American Academy of Ophthalmology; 1994 – 1995: 17 – 45.
3. Kanski JJ, Uveitis, in: Clinical Ophthalmology, 4th edition, Oxford, Butterworth Heinemann; 1999: 263-317
4. Whicup S. M. MD, Nussenblatt R.B. MD, Immunologic Mechanisms of Uveitis, In: Arch Ophthalmol, volume 115; 1997: 520 – 525.
5. Diasio R.B, LoBuglio A. F, Immunosuppressive Agents and Immunostimulants, in: Goodman and Gilman's The Pharmacological Bases of Therapeutics, New York, Mc Graw-Hill; 1996:1291 – 1299
6. Langston D.P, Dunkel EC, Handbook of Ocular Drug Therapy and Ocular Side Effects of Systemic Drug 1 st ed, USA: a little Brown and Co; 1991: 182-224.
7. Dev Sundeep MD, Mc Callum R M, MD, Jaffe G J MD, Methotrexate treatment for Sarcoid- associated Panuveitis, In Ophthalmology, 106;1999: 111-118
8. Borel J.F, The Mode of Action of Immunosuppressive Drugs, In: Japan Journal Ophthalmology, volume 31; 1987:521-523.
9. Walton RC MD, Nussenblatt RB MD, Whitecup SM MD, Cyclosporine Therapy for Severe Sight-threatening Uveitis in Children and Adolescents, In: Ophthalmology, 105;1998: 2028 – 2034.
10. Sjamsoe S, MD, et all, A Clinical Study with Low Dose Cyclosporin A (Sandimmun) in The Treatment of Refractory Intermediate and Posterior Uveitis, In: Ophthalmologica Indonesiana, volume XIV number 2, Perdam; 1993: 146-150.