



Kortikosteroid dalam Tata Laksana Uveitis: Mekanisme Kerja, Aplikasi Klinis, dan Efek Samping

Ratna Sitompul

Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak: *Ocular inflammatory disease (OID)* mencakup berbagai keadaan kelainan mata yang disebabkan oleh inflamasi, infeksi, atau keduanya. Uveitis merupakan kasus terbanyak *OID*. Efek anti-inflamasi dengan spektrum yang luas menyebabkan kortikosteroid umum digunakan pada tata laksana uveitis. Mekanisme kerja kortikosteroid dalam menekan reaksi inflamasi pada uveitis bersifat tidak spesifik dan terjadi melalui mekanisme genomik dan non-genomik. Meskipun efektif dalam mengatasi peradangan akut, efek kortikosteroid tidak bertahan lama dan menyebabkan resistensi atau rekurensi pada terapi jangka panjang. Efek samping kortikosteroid, baik topikal maupun sistemik, membatasi penggunaan jangka panjang. Pemberian kortikosteroid harus selalu mempertimbangkan manfaat dan risiko efek samping terapi (*risk-benefit ratio*). *J Indon Med Assoc. 2011;61: 265-9.*

Kata kunci: kortikosteroid, uveitis, resistensi

Corticosteroid in Uveitis Management: Mechanism of Action, Clinical Application and Side Effects

Ratna Sitompul

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Jakarta

Abstract: *OID* comprises of a range of eye disorders that may result from inflammation, infection or both. The majority of *OID* cases are uveitis. The broad-spectrum anti-inflammatory effects of corticosteroid are responsible for its common use in uveitis. The mechanism of action in uveitis is unspecific either through genomic and non-genomic molecular mechanisms. Although effective in suppressing acute inflammation, resistance and recurrence are frequently observed at long-term use of corticosteroid. However, both topical and systemic side effects of corticosteroid hinder its use. Risk-benefit ratio should be considered before prescribing corticosteroid for any cases. *J Indon Med Assoc. 2011;61: 265-9.*

Keywords: corticosteroid, uveitis, resistance

Pendahuluan

Ocular inflammatory disease (OID) mencakup berbagai keadaan kelainan mata yang disebabkan oleh inflamasi, infeksi atau keduanya.¹ Uveitis menempati proporsi terbesar dalam OID karena jaringan uvea berfungsi sebagai “jalan masuk” sel imunokompeten, terutama limfosit ke dalam mata.² Efek anti-inflamasi berspektrum luas menyebabkan kortikosteroid digunakan pada tata laksana sebagian besar kasus uveitis.^{3,4} Oleh sebab itu, terapi kortikosteroid pada uveitis merupakan titik berat pembahasan selanjutnya.

Mekanisme Kerja Kortikosteroid sebagai Anti-inflamasi

Kortikosteroid merupakan anti-inflamasi yang identik dengan kortisol, hormon steroid alami pada manusia yang disintesis dan disekresi oleh korteks adrenal.¹ Efek anti-inflamasi kortikosteroid mempengaruhi berbagai sel imunokompeten seperti sel T, makrofag, sel dendritik, eosinofil, neutrofil, dan sel mast, yaitu dengan menghambat respons inflamasi dan menyebabkan apoptosis berbagai sel tersebut.⁵

Kerja kortikosteroid menekan reaksi inflamasi pada tingkat molekuler terjadi melalui mekanisme genomik dan non-genomik. Glukokortikoid (GK) berdifusi pasif dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid (RG) di sitosol. Ikatan GK-RG mengakibatkan translokasi kompleks tersebut ke inti sel untuk berikatan dengan sekuens DNA spesifik, yaitu *glucocorticoid response elements* (GRE). Ikatan GK-RG dengan DNA mengakibatkan aktivasi atau supresi proses transkripsi. Mekanisme non-genomik GK terjadi melalui aktivasi *endothelial nitric oxide synthetase* (eNOS) yang menyebabkan lebih banyak pelepasan *nitric oxide* (NO), suatu mediator anti-inflamasi.^{3,6}

Imunosupresi secara genomik terjadi melalui aktivasi *annexin-1* (*lipocortin-1*) dan *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK) *phosphatase* 1. Selain itu, GK juga meningkatkan transkripsi gen anti-inflamasi *secretory leuko-protease inhibitor* (SLPI) interleukin-10 (IL-10) dan *inhibitor nuclear factor-κB* (IκB-α). *Annexin-1* menghambat pelepasan asam arakhidonat sehingga produksi mediator inflamasi menurun (prostaglandin, tromboksan, prostasiklin, dan leukotrien).^{5,7} Kerja enzim MAPK *phosphatase* 1 menyebabkan MAPK 1 tidak aktif sehingga aktivasi sel T, sel dendritik, dan makrofag terhambat.³

Mekanisme genomik lain berupa inhibisi faktor transkripsi yang berperan dalam produksi mediator inflamasi, yaitu *nuclear factor-κB* (NF-κB) dan *activator protein-1* (AP-1).^{4,5} NF-κB dan AP-1 mengatur ekspresi gen sitokin, *inflammatory enzymes*, protein dan reseptor yang berperan dalam inflamasi (IFN-γ, TNF-α, dan IL-1). Penghambatan keduanya akan menurunkan produksi mediator inflamasi.^{3,5,7-9}

Mekanisme Kerja Kortikosteroid pada Uveitis

Hasil pemeriksaan histopatologik menunjukkan bahwa sel imunokompeten, sitokin, dan mediator inflamasi terlibat dalam patogenesis uveitis. Sel imunokompeten utama yang

berperanan dalam patogenesis uveitis adalah makrofag dan sel T. Makrofag sangat berperan dalam respons imun di mata, yaitu membunuh patogen asing secara langsung, mengaktivasi sistem imun melalui presentasi antigen, dan mensekresi sitokin inflamasi interferon-γ (IFN-γ), TNF-α, serta interleukin-1 (IL-1). Sel T, terutama CD-4 (*T helper*), paling umum ditemukan dalam jaringan mata penderita uveitis akibat sarkoidosis, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) dan *intermediate uveitis*.^{10,11}

Stimulasi sel *T helper* menyebabkan peningkatan produksi sitokin IFN-γ, TNF-α dan IL-2 oleh *T helper-1* (Th1) serta IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 oleh *T helper-2* (Th2).¹¹ Peranan sitokin dalam patogenesis uveitis dibuktikan dengan peningkatan reseptor IL-2, reseptor TNF-α, dan TNF-α di serum dan cairan *aqueous* penderita uveitis. Profil peningkatan sitokin ditemukan bervariasi pada penderita uveitis. Peningkatan TNF-α lebih menonjol di cairan *aqueous* penderita uveitis HLA-B27 positif. Pada penderita uveitis terkait sindrom *chronic infantile neurological cutaneous articular* (CINCA), peningkatan IL-1 yang lebih sering ditemukan.¹⁰

Mekanisme kerja kortikosteroid pada uveitis bersifat tidak spesifik.^{12,13} Kortikosteroid menurunkan respons imun seluler (sel T dan makrofag) dan menghambat transkripsi mediator pro-inflamasi yang berperan dalam uveitis (IFN-γ, TNF-α, IL-1, dan IL-2) melalui mekanisme genomik dan non-genomik. Pemberian kortikosteroid juga menurunkan permeabilitas pembuluh darah, menstabilkan *blood-aqueous barrier*, mengurangi eksudasi fibrinoid, dan menghambat diferensiasi fibroblast, proliferasi epitel, serta neovaskularisasi kornea. Akan tetapi, bagaimana mekanisme molekuler yang mendasari efek tersebut belum diketahui secara mendalam.¹³

Pada inflamasi intraokuler, terjadi kolaps *blood-aqueous barrier* dan *blood-retina barrier* sehingga dengan mudah eksudat mencapai ruang intraokular. Kortikosteroid mampu mengembalikan permeabilitas selektif pembuluh darah sehingga eksudat tidak memasuki ruang intraokular. Selain itu, kortikosteroid menstabilkan vakuol lisosom pada leukosit sehingga terjadi penghambatan pelepasan enzim proteolitik yang dapat merusak jaringan mata.¹³

Aplikasi Klinis Kortikosteroid pada Uveitis

Terdapat beberapa jalur pemberian kortikosteroid dalam tata laksana uveitis, yaitu topikal, periokular, sistemik, dan intravitreal. Kortikosteroid topikal merupakan pilihan utama pada peradangan mata segmen anterior. Terapi kortikosteroid sistemik digunakan pada kasus uveitis yang berkaitan dengan penyakit sistemik, seperti *Wegener's granulomatosis*.¹⁴ Secara umum, kortikosteroid lebih efektif dalam mengatasi peradangan akut ketimbang peradangan kronik.^{2,13}

Kortikosteroid topikal dalam bentuk tetes mata merupakan terapi awal yang umum digunakan pada uveitis anterior derajat ringan.¹⁴ Kortikosteroid akan mencapai *aqueous humour* dalam waktu lima sampai 30 menit setelah pem-

berian.¹⁵ Meskipun memiliki risiko efek samping sistemik yang lebih rendah, penggunaan kortikosteroid topikal jangka panjang tidak dianjurkan. Katarak dan glaukoma merupakan dua efek samping yang paling sering ditemukan. Pemberian kortikosteroid topikal harus dihentikan secara *tapering off* untuk mencegah *rebound phenomenon*.¹⁶

Injeksi kortikosteroid periokuler digunakan pada uveitis posterior yang umumnya tidak responsif terhadap pemberian kortikosteroid topikal.¹⁴ Injeksi dapat dilakukan di septum periorbita, subtenon, atau subkonjungtiva. Injeksi kortikosteroid periokuler menghasilkan depot yang dapat mempertahankan efek terapeutik selama jangka waktu tertentu. Meskipun memiliki risiko efek samping sistemik rendah, injeksi kortikosteroid periokuler merupakan tindakan invasif sehingga perlu dilakukan pertimbangan *risk-benefit ratio*.^{14,16}

Uveitis yang refrakter terhadap pemberian kortikosteroid topikal maupun periokuler merupakan indikasi pemberian kortikosteroid sistemik (oral atau intravena). Salah satu indikasi pemberian kortikosteroid oral adalah *intermediate uveitis* yang umumnya menunjukkan gambaran klinis inflamasi kronik persisten. Pada *intermediate uveitis*, tujuan terapi tidak hanya untuk mengatasi inflamasi melainkan untuk mencegah kebutaan yang mungkin timbul akibat *cystoids macular edema* (CME).^{13,14}

Umumnya dosis kortikosteroid oral 1 mg/kgBB/hari diberikan untuk segera mengatasi peradangan di awal terapi. Dosis tersebut diberikan selama 2-4 minggu kemudian diturunkan secara bertahap.¹³ Penghentian pemberian kortikosteroid oral tanpa *tapering off* dapat mengakibatkan krisis adrenal dan rekurensi inflamasi pada penderita. Pemberian kortikosteroid IV dapat dipertimbangkan pada peradangan derajat sedang-berat yang mengancam penglihatan (*sight threatening*). Terapi dapat dimulai dengan metilprednisolon 1 g IV selama tiga hari dan dilanjutkan dengan pemberian kortikosteroid oral 1 mg/kgBB/hari.¹⁰ Pemberian kortikosteroid secara oral atau intravena memiliki keterbatasan penetrasi intraokuler. Kadar terapeutik tercapai dalam waktu 4-10 jam setelah pemberian deksametason 7,5 mg per oral dan 6 jam setelah pemberian metilprednisolon 500 mg IV. Keterbatasan tersebut menyebabkan pemberian kortikosteroid sistemik terutama dipertimbangkan apabila peradangan pada mata merupakan bagian dari peradangan sistemik.¹⁷

Injeksi kortikosteroid intravitreal dipertimbangkan pada peradangan derajat berat. Kortikosteroid pada vitreous bermanfaat untuk mengatasi edema makula yang disebabkan oleh uveitis posterior. Efek terapeutik kortikosteroid akan bertahan selama tiga hingga enam bulan. Injeksi intravitreal berhubungan dengan risiko efek samping sistemik yang rendah. Akan tetapi, angka kejadian katarak dan peningkatan tekanan intraokuler lebih tinggi pada injeksi intravitreal dibandingkan dengan pada pemberian oral atau IV. Risiko endoftalmitis dan ablasi retina juga lebih tinggi pada injeksi intravitreal ketimbang injeksi periokuler.¹⁶

Meskipun digunakan sebagai terapi lini pertama pada sebagian besar kasus uveitis, kortikosteroid tidak diindikasikan pada beberapa kondisi. Kondisi tersebut adalah pasien uveitis tidak responsif terhadap pemberian kortikosteroid, tidak dapat menghadapi efek samping kortikosteroid, atau memiliki kontraindikasi pemberian kortikosteroid.^{13,14}

Resistensi dan Efek Samping pada Penggunaan Kortikosteroid Jangka Panjang

Meskipun efektif dalam mengatasi peradangan akut, efek kortikosteroid seringkali tidak bertahan lama bahkan menyebabkan resistensi atau rekurensi dalam perjalanan terapi jangka panjang. Selain itu, efek samping kortikosteroid baik topikal maupun sistemik membatasi penggunaan jangka panjang.

Salah satu teori menyatakan bahwa resistensi terhadap kortikosteroid disebabkan oleh limfosit yang mengekspresikan reseptor IL-2 (CD25). IL-2 menyebabkan penurunan afinitas kortikosteroid terhadap reseptor. IL-2 menghambat translokasi kortikosteroid ke inti sel melalui *signal transducer and activator of transcription 5* (STAT-5). Selain itu, IL-2 juga menghambat kemampuan kortikosteroid dalam inhibisi proliferasi sel T.^{4,18} Studi yang mendukung hal tersebut dilakukan Leung *et al*¹⁹ yang menyatakan bahwa ekspresi mRNA IL-2 pada sampel *bronchoalveolar lavage* pasien asma yang resisten terhadap steroid lebih tinggi secara bermakna dibandingkan pada sampel dari pasien asma yang sensitif terhadap steroid.

Peningkatan kadar $RG\beta$, salah satu isoform RG , merupakan penyebab lain timbulnya resistensi terhadap kortikosteroid. Ekspresi $RG\beta$ diinduksi oleh sitokin proinflamasi dan bersifat sebagai *dominant-negative inhibitor* bagi kompleks $GK-RG$ untuk berikatan dengan GRE . Studi terhadap pengaruh peningkatan kadar $RG\beta$ terhadap timbulnya resistensi kortikosteroid menunjukkan hasil yang bervariasi dan memerlukan penelitian lebih lanjut.⁴

Histone deacetylase-2 (HDAC-2) diperlukan dalam proses inaktivasi gen inflamasi oleh kortikosteroid. Penurunan aktivitas dan ekspresi HDAC-2 menurunkan respons pasien terhadap pemberian kortikosteroid. Kadar HDAC-2 ditemukan sangat rendah pada makrofag alveolar, saluran napas dan jaringan perifer paru penderita asma yang resisten terhadap kortikosteroid.⁴

IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi dan imuno-regulator penting yang dihasilkan oleh sel T regulator (Treg). Kegagalan sel Treg untuk mensekresi IL-10 ditemukan pada penderita asma yang resisten terhadap kortikosteroid.⁴

Efek samping kortikosteroid amat banyak dan dapat terjadi pada setiap cara pemberian.^{6,20} Oleh sebab itu, kortikosteroid hanya diberikan apabila manfaat terapi melebihi risiko efek samping yang akan terjadi (*risk-benefit ratio*). Dosis dan lama terapi dengan kortikosteroid bersifat individual. Pemberian kortikosteroid dianjurkan untuk dimulai dari dosis tinggi kemudian diturunkan secara perlahan menurut

tanda klinis inflamasi. Apabila kortikosteroid digunakan selama lebih dari 2-3 minggu, penghentiannya harus dilakukan secara bertahap (*tapering off*).²⁰

Glaukoma sebagai Komplikasi Penggunaan Steroid

Pada beberapa pasien, kortikosteroid topikal menyebabkan peningkatan tekanan intraokuler (TIO) yang disebut sebagai *corticosteroid-induced ocular hypertension*. Apabila peningkatan TIO tersebut menetap dan menyebabkan gangguan lapang pandang serta kerusakan saraf penglihatan, maka terjadi *corticosteroid-induced glaucoma*. *Corticosteroid-induced ocular hypertension* terjadi dalam waktu beberapa minggu setelah pemberian kortikosteroid potensi kuat atau beberapa bulan setelah pemberian kortikosteroid potensi lemah. Potensi dan konsentrasi sediaan kortikosteroid topikal berbanding lurus dengan “kemampuan” mencetuskan *corticosteroid-induced ocular hypertension* dan *corticosteroid-induced glaucoma*.^{15,17}

Kortikosteroid menyebabkan perubahan morfologi dan biokimia di jaringan trabekular. Kortikosteroid mempengaruhi proliferasi, fagositosis serta bentuk dan ukuran sel pada jaringan trabekular. Selain itu, kortikosteroid menyebabkan penumpukan materi ekstraseluler melalui induksi proliferasi apparatus Golgi, peningkatan jumlah retikulum endoplasma, dan peningkatan jumlah vesikel sekretorik. Kortikosteroid juga meningkatkan sintesis fibronectin, laminin, kolagen, dan elastin. Struktur aktin sitoskeleton jaringan trabekular mengalami reorganisasi menjadi *cross-linked actin networks* (CLANs). Seluruh perubahan morfologi dan biokimia pada jaringan trabekular menyebabkan gangguan aliran cairan *aqueous*. Gangguan tersebut mengakibatkan peningkatan TIO pada *corticosteroid-induced glaucoma*.¹²

Katarak sebagai Komplikasi Penggunaan Steroid

Corticosteroid-induced subcapsular cataract adalah efek samping lain yang sering ditemukan pada penggunaan kortikosteroid topikal jangka panjang. Penyebab timbulnya katarak adalah ikatan kovalen antara steroid dan protein lensa yang menyebabkan oksidasi protein struktural. Risiko terjadinya katarak berbanding lurus dengan lama penggunaan kortikosteroid topikal.^{15,17}

Patofisiologi *posterior subcapsular cataract* (PSC) akibat kortikosteroid antara lain melalui pembentukan ikatan kovalen antara kortikosteroid dengan residu lisin pada lensa dan penurunan kadar anti-oksidan asam askorbat dalam cairan *aqueous*.^{13,21,22} Ikatan kovalen tersebut mengakibatkan terjadinya kekeruhan lensa pada katarak. Selain itu, kortikosteroid menghambat pompa Na-K pada lensa sehingga terjadi akumulasi cairan dan koagulasi protein lensa yang menyebabkan kekeruhan lensa.²³

Efek Samping Kortikosteroid Sistemik

Trias efek samping, yaitu hiperglikemia, osteoporosis, dan hipertensi, membatasi penggunaan kortikosteroid

sistemik jangka panjang.¹⁵ Kortikosteroid menyebabkan hiperglikemia melalui peningkatan glukoneogenesis hati dan penurunan ambilan glukosa oleh jaringan perifer. Kortikosteroid juga meningkatkan resistensi insulin melalui penurunan kemampuan adiposa dan hepatosit untuk berikatan dengan insulin. Hiperglikemia terkait pemberian kortikosteroid bersifat reversibel, gula darah akan kembali normal setelah penghentian kortikosteroid.^{23,24} Pasien yang menerima kortikosteroid oral memiliki risiko 2,23 lebih besar untuk mengalami hiperglikemia. Selain itu, suatu meta-analisis menunjukkan bahwa diabetes ditemukan empat kali lebih sering pada kelompok yang menerima kortikosteroid dibandingkan plasebo.²⁴

Kortikosteroid menyebabkan penurunan kadar kalsium darah melalui penghambatan absorpsi kalsium oleh usus halus dan peningkatan ekskresi kalsium di urin. Kadar kalsium darah yang rendah menstimulasi sekresi hormon paratiroid sehingga terjadi peningkatan aktivitas osteoklas dan absorpsi tulang. Hal itu ditujukan untuk memperbaiki keseimbangan kalsium serum, namun menyebabkan penurunan densitas tulang.²³ Kecepatan penurunan densitas tulang lebih tinggi pada enam bulan pertama terapi (sebesar 10%) dan menurun setelahnya (2-5% per tahun).²⁴ Kortikosteroid juga menghambat aktivitas osteoblas dan menginduksi apoptosis osteoblas serta osteosit sehingga terjadi osteoporosis.²³ Osteoporosis terutama terjadi pada pasien yang menerima kortikosteroid dengan dosis yang setara dengan prednison >5 mg/hari. Oleh sebab itu, pengukuran densitas tulang dianjurkan untuk pasien yang akan menerima kortikosteroid dengan dosis ekuivalen prednison $\geq 7,5$ mg/hari selama lebih dari 1-3 bulan.²⁴

Selain osteoporosis, efek samping lain yang sering ditemukan adalah nekrosis avaskular, terutama pada kaput tulang femur. Nekrosis avaskular disebabkan oleh pembentukan emboli pembuluh darah, hiperviskositas darah dan pelepasan faktor sitotoksik yang mengganggu perfusi tulang dan menyebabkan terjadinya osteonekrosis.²³ Studi oleh Wong *et al.*²⁵ mendapatkan osteonekrosis pada 4 dari 1 352 pasien (0,03%) yang menerima prednison dengan dosis kumulatif 673 mg selama 20 hari.

Peningkatan volume plasma terjadi melalui ikatan antara kortikosteroid dengan reseptor pada sel epitel *renal distal tubular*. Ikatan tersebut menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan retensi cairan sehingga volume plasma bertambah dan meningkatkan tekanan darah. Hipertensi akibat pemberian kortikosteroid bergantung pada dosis dan lama pemberian.²³ Hipertensi umumnya ditemukan pada pasien yang menerima kortikosteroid dengan dosis ekuivalen prednison >20 mg/hari.²⁴

Penutup

Kortikosteroid merupakan anti-inflamasi yang efektif mengatasi peradangan akut. Efek anti-inflamasi kortikosteroid yang berspektrum luas menyebabkan obat ini banyak

digunakan dalam berbagai penyakit, termasuk OID. Pertimbangan pemberian kortikosteroid harus dilakukan sejak awal terapi, terutama menyangkut cara pemberian, dosis, dan lama pemberian. Ketiga hal tersebut sangat mempengaruhi risiko terjadinya resistensi dan efek samping kortikosteroid. Efek samping kortikosteroid beraneka ragam dan dapat terjadi pada setiap cara pemberian. Oleh sebab itu, kortikosteroid sebaiknya hanya diberikan atas dasar indikasi yang sesuai dengan mengutamakan *risk-benefit ratio* dan keselamatan pasien.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada dr. Anastasia Yoveline Joyo dan dr. Martin Hertanto atas bantuannya dalam pencarian literatur dan penyusunan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Levinson RD. Immunogenetics of ocular inflammatory disease. *Tissue Antigens*. 2007;69:105-12.
2. Pras E, Neumann R, Goddard GZ, Levy Y, Assia EI, Shoenfeld Y, et al. Intraocular inflammation in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34:602-9.
3. Lee RWJ, Schewitz LP, Raveney BJE, Dick AD. Steroid sensitivity in uveitis. In: Pleyer U, Forrester JV, editor. *Essentials in ophthalmology*. German: Springer; 2009. p. 45-54.
4. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120:76-85.
5. Smoak KA, Cidloski JA. Glucocorticoid signaling in health and disease. *The Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis*. 2008;33-53.
6. Baschant U, Tuckermann J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120:69-75.
7. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006;148:245-54.
8. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
9. Smoak KA, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mec Ageing Dev*. 2004;125:697-706.
10. Yeh S, Li Z, Nussenblatt RB. Immunologic mechanism of uveitis. In: Levin LA, Albert DM, editor. *Ocular disease: mechanisms and management*. USA: Saunders; 2010. p. 618-27.
11. Boyd SR, Young S, Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(3):209-33.
12. Clark AF, Zhang Y, Yorio T. Steroid-induced glaucoma. In: Levin LA, Albert DM, editor. *Ocular disease: mechanisms and management*. USA: Saunders; 2010. p. 146-52.
13. Sherif Z, Pleyer U. Corticosteroids in ophthalmology: past, present, future. *Ophthalmologica*. 2002;216:305-15.
14. Gelder RNV. Posterior segment uveitis. In: Yorio T, Clark AF, Wax MB, editor. *Ocular therapeutics: eye on new discoveries*. USA: Elsevier; 2008. p. 301-15.
15. McGhee CNJ, Dean S, Meyer HD. Locally administered ocular corticosteroid: benefits and risks. *Drug Safety*. 2002;(1):33-55.
16. Lee FF, Foster CS. Pharmacotherapy of uveitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1135-46.
17. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2004;12(3):169-92.
18. Lee RWJ, Schewitz LP, Raveney BJE, Dick AD. Steroid sensitivity in uveitis. In: Pleyer U, Forrester JV, editor. *Essentials in ophthalmology*. Berlin: Springer; 2009. p. 45-54.
19. Leung DY, Martin RJ, Szefer SJ, Sher ER, Ying S, Kay AB, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med*. 1995;181:33-40.
20. American Academy of Ophthalmology. *Intraocular inflammation and uveitis*; 2007.
21. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1960;174:166-71.
22. Samadi A. Steroid-induced cataract. In: Levin LA, Albert DM, editor. *Ocular disease: mechanisms and management*. USA: Saunders; 2010. p. 250-7.
23. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroid. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43:753-68.
24. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening, and prevention. *Drug Safety*. 2007;30(10):861-81.
25. Wong GK, Poon WS, Chiu KH. Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study. *ANZ J Surg*. 2005;75:409-10.

