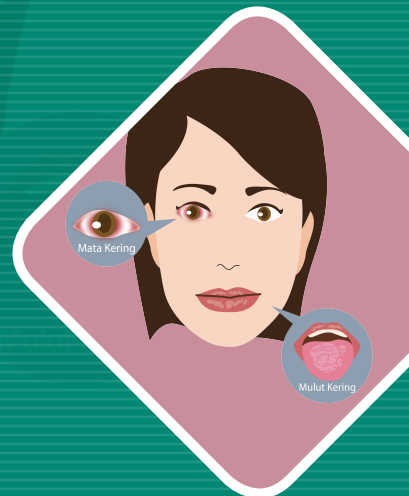




Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren



REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2023



Diagnosis dan Pengelolaan SINDROM SJOGREN

REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2023

Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren

Gambar sampul oleh: Anita Suhamto

xiii + 60 halaman

ISBN 978-979-3730-46-2

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

This program is funded by "Projects for global growth of medical technologies, systems and services through human resource development in 2021" conducted by the National Center for Global Health and Medicine under the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

TIM PENYUSUN

Ketua tim penyusun:

Dr. dr. Deddy Nur Wachid Achadiono, SpPD, K-R

Anggota:

Dr. dr. Arief Nurudhin, SpPD, K-R, FINASIM

Dr. dr. I Nyoman Suarjana, SpPD, K-R, FINASIM

dr. Lisa Kurnia Sari, SpPD, K-R

dr. Dwi Budi Darmawati, SpPD, K-R

dr. Sandra Sinthya Langow, SpPD, K-R

Prof. Dr. dr. Harry Isbagio, SpPD, K-R

Prof. Dr. dr. Handono Kalim, SpPD, K-R

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R, FINASIM, FACR

Dr. dr. Laniyati Hamijoyo, SpPD, K-R, FINASIM

Dr. dr. Cesarius Singgih Wahono, SpPD, K-R

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH

TIM KONTRIBUTOR

Dr. dr. Made Susiyanti, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
dr. Dina Novita, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
dr. Rifna Luftiamida, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
Dr. dr. Rosy Aldina, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
Dr. dr. Havriza Vitresia, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
dr. Yulia Aziza, SpM(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia)
Dr. drg. Endah Ayu Tri Wulandari, SpPM(K)
(Ikatan Spesialis Penyakit Mulut Indonesia)
drg. Felicia Paramita, SpPM
(Ikatan Spesialis Penyakit Mulut Indonesia)

UCAPAN TERIMA KASIH

dr. Ulinna'ma Hayati Wardhani

dr. Hendra

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, buku rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren ini berhasil disusun oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA).

Sindrom Sjogren merupakan penyakit autoimun sistemik dengan predisposisi menimbulkan inflamasi pada kelenjar eksokrin, terutama kelenjar saliva dan lakrimal. Inflamasi ini dapat menimbulkan keluhan kekeringan pada permukaan mukosa, terutama di mata dan mulut. Sindrom Sjogren merupakan penyakit yang relatif baru ditemukan dibandingkan penyakit lainnya, sehingga kesadaran masyarakat dan pengetahuan tenaga medis mengenai penyakit ini masih cukup terbatas. Berbagai penelitian mengenai metode diagnosis dan tata laksana dari Sindrom Sjogren masih terus dikembangkan seiring dengan semakin majunya kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan.

Hingga saat ini belum ada pedoman di Indonesia yang menjelaskan bagaimana melakukan diagnosis dan tata laksana dari sindrom Sjogren. Oleh karena itu, IRA membuat buku rekomendasi diagnosis dan pengelolaan sindrom Sjogren, dengan tujuan untuk memberikan suatu pedoman atau pegangan bagi para dokter yang akan menangani pasien-pasien dengan sindrom Sjogren. Kami juga berharap agar pembuatan rekomendasi ini dapat meningkatkan pengetahuan dan kewaspadaan para tenaga kesehatan terhadap sindrom Sjogren, sehingga deteksi dini dapat dilakukan dan pasien dapat memperoleh penanganan sedini mungkin.

Rekomendasi ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dan akan disampaikan kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia sebagai dasar penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) tahun mendatang.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Tim Penyusun

KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera bagi kita semua,

Sindrom Sjogren merupakan penyakit autoimun sistemik dengan karakteristik utama menyerang kelenjar eksokrin. Penyakit ini ditandai dengan adanya gejala kekeringan (sika), keterlibatan sistemik, infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin, adanya autoantibodi, dan peningkatan risiko terjadinya limfoma. Sindrom Sjogren lebih sering ditemukan pada jenis kelamin perempuan dengan tingkat insidensi dan prevalensi yang cukup langka.

Terdapat berbagai tantangan dalam menghadapi sindrom Sjogren, di antaranya adalah rendahnya kesadaran masyarakat dan pengetahuan tenaga medis terhadap penyakit ini, serta sulitnya dalam melakukan diagnosis maupun tata laksana dari penyakit ini. Deteksi dan pengelolaan sindrom Sjogren membutuhkan pemeriksaan penunjang yang cukup rumit disertai dengan kerja sama multidisiplin. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pedoman yang menjadi acuan dalam mendiagnosis dan memberi tata laksana pada pasien dengan sindrom Sjogren.

Saya sebagai ketua Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) ingin menyampaikan apresiasi dan mengucapkan terima kasih kepada tim penyusun atas kontribusinya dalam menerbitkan buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren". Buku ini menjadi pedoman diagnosis dan tata laksana sindrom Sjogren pertama yang ada di Indonesia. Saya juga ingin mengucapkan terima kasih kepada semua pihak khususnya seluruh anggota IRA dan wakil dari anggota organisasi PERDAMI dan ISPMI yang telah membantu diterbitkannya buku rekomendasi ini.

Akhir kata, saya berharap agar buku rekomendasi ini dapat memberikan manfaat bagi para dokter, baik itu dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi medis lainnya dalam berhadapan dengan pasien sindrom Sjogren untuk menegakkan diagnosis dan tata laksana sindrom Sjogren secara tepat.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH
Ketua Umum PB IRA

KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera bagi kita semua,

Puji dan syukur kita haturkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya atas diterbitkannya buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren".

Sindrom Sjogren adalah penyakit autoimun sistemik yang menyerang kelenjar eksokrin, sehingga menimbulkan gejala kekeringan terutama pada mata dan mulut, serta pada beberapa kasus dapat menimbulkan keterlibatan sistemik pada perjalanan penyakitnya. Pasien dengan sindrom Sjogren perlu mendapatkan penanganan yang optimal untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah berbagai komplikasi yang dapat timbul di kemudian hari.

Pada kesempatan ini, saya selaku Ketua Umum Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PB PAPDI) ingin mengucapkan terima kasih dan juga menyampaikan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah berhasil mengeluarkan rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sindrom Sjogren", yang merupakan pedoman sindrom Sjogren pertama yang ada di Indonesia.

Saya berharap agar rekomendasi ini dapat memberikan manfaat bagi dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi lainnya dalam memberikan pelayanan kesehatan terhadap pasien sindrom Sjogren di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP
Ketua Umum PB PAPDI

DAFTAR ISI

Halaman sampul.....	i
Tim penyusun.....	iii
Tim kontributor.....	iv
Ucapan terima kasih.....	v
Kata pengantar.....	vi
Kata sambutan Ketua Umum PB IRA.....	vii
Kata sambutan Ketua Umum PB PAPDI.....	viii
Daftar isi.....	ix
Daftar singkatan.....	x
Daftar tabel.....	xii
Daftar gambar.....	xiii
BAB I Pendahuluan.....	1
BAB II Metode.....	3
BAB III Diagnosis.....	5
BAB IV Tata Laksana Umum.....	16
BAB V Tata Laksana Non Farmakologi.....	18
BAB VI Tata Laksana Farmakologi.....	23
BAB VII Prognosis.....	43
Lampiran.....	45
Daftar Pustaka.....	51

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AECG	<i>American-European Consensus Group</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANA	<i>Antinuclear Antibody</i>
BAFF	<i>B-cell Activating Factor</i>
CHX	<i>Chlorhexidine</i>
CIDP	<i>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>
CK	<i>Creatine kinase</i>
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CODS	<i>Clinical Oral Dryness Score</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
CPP-ACFP	<i>Casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DEMS	<i>Dry Eyes and Mouth Syndrome</i>
DLCO	<i>Diffusing CO capacity of the lungs</i>
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EMG	<i>Elektromiografi</i>
ESSDAI	<i>EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FLS	<i>Focal lymphocytic sialadenitis</i>
FVC	<i>Forced vital capacity</i>
GERD	<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>
GOR	<i>Grades of Recommendation</i>
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HRCT	<i>High-resolution computed tomography</i>
HRQo:	<i>Health-related quality of life</i>
HTLV-1	<i>Human T-Lymphotropic Virus 1</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i>
INOIIS	<i>Indonesian Ocular Infection & Immunology Society</i>

IRA	<i>Indonesian Rheumatology Association (Perhimpunan Reumatologi Indonesia)</i>
ISPMI	<i>Ikatan Spesialis Penyakit Mulut Indonesia</i>
KCS	<i>Keratoconjunctivitis sicca</i>
LASTS	<i>Laju alir saliva tanpa stimulasi</i>
LFG	<i>Laju filtrasi glomerulus</i>
LOA	<i>Level of Agreement</i>
LOE	<i>Levels of Evidence</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
NCS	<i>Nerve conduction studies</i>
NHL	<i>non-Hodgkin Lymphoma</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSIP	<i>Non-specific interstitial pneumonia</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAINS	<i>Obat Anti Inflamasi Non-Steroid</i>
OSDI	<i>Ocular surface disease index</i>
OSS	<i>Ocular staining score</i>
PAPDI	<i>Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia</i>
PB	<i>Pengurus Besar</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PERDAMI	<i>Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia</i>
PNPK	<i>Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran</i>
ppm	<i>Part per million</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RF	<i>Rheumatoid Factor</i>
RvE1	<i>Resolvin E1</i>
SAP	<i>Secreted Aspartyl Proteinases</i>
SGUS	<i>Salivary gland ultrasonography</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SS	<i>Sindrom Sjogren</i>
SSp	<i>Sindrom Sjogren primer</i>
SSs	<i>Sindrom Sjogren sekunder</i>
SWSF	<i>Stimulated whole salivary flow</i>
SXI-ID	<i>Summated Xerostomia Index-Indonesian version</i>
THP	<i>Trihexyphenidyl</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
UWSF	<i>Unstimulated whole salivary flow</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Levels of Evidence dan Grades of Recommendation.....	4
Tabel 3.1.	Manifestasi klinis sindrom Sjogren.....	6
Tabel 3.2.	Kriteria klasifikasi sindrom Sjogren menurut ACR/EULAR 2016.....	9
Tabel 3.3.	Diagnosis banding manifestasi sindrom Sjogren.....	10
Tabel 3.4.	<i>EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)</i>	12
Tabel 5.1.	Edukasi yang perlu diberikan pada pasien SS	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar 6.1. Algoritma penilaian fungsi kelenjar dan pendekatan terapi pada pasien dengan Sindrom Sjogren primer dengan mata kering	27
Gambar 6.2. Algoritma penilaian fungsi kelenjar dan pendekatan terapi pada pasien Sindrom Sjogren primer dengan kekeringan mulut.....	29
Gambar 6.3 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan glandular	35
Gambar 6.4 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan artikular.....	36
Gambar 6.5 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan kulit	37
Gambar 6.6 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan pulmoner	38
Gambar 6.7 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan renal.....	39
Gambar 6.8 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan neuropati perifer	40
Gambar 6.9 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan sistem saraf pusat	41
Gambar 6.10 Algoritma pemilihan terapi sistemik pada SS dengan keterlibatan hematologi	42

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Sindrom Sjogren (SS) adalah penyakit reumatik sistemik kronis yang ditandai dengan infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin, terutama kelenjar ludah dan lakrimal dengan hilangnya fungsi secara perlahan dan menyebabkan kekeringan mulut dan mata.^{1,2}

Penyakit ini dapat mengenai manusia pada segala usia, dengan gejala tersering timbul di usia antara 45 hingga 55 tahun.³ SS lebih sering ditemukan pada wanita dengan rasio wanita:pria 9:1.² Prevalensi kejadian SS dilaporkan dari 0,1 hingga 3 per 1.000 orang.²

Sebagian pasien SS juga menderita artritis reumatoid atau penyakit jaringan ikat lainnya, seperti lupus.³ Pasien SS pria lebih mungkin mengalami penyakit keganasan secara bersamaan dibandingkan dengan wanita, dan lebih berisiko mengalami kematian hingga dua kali lipat, terlepas dari efek keganasan tersebut.⁴

Tujuan Pembuatan Rekomendasi

- Mengembangkan kerangka acuan dalam pengelolaan SS yang bersifat nasional
- Agar dokter-dokter di Indonesia (dokter umum dan dokter spesialis penyakit dalam) dapat mengetahui dan melakukan pendekatan diagnosis serta pengelolaan SS yang relevan dengan perkembangan ilmu, dengan harapan:
 - o Meningkatkan kualitas hidup pasien
 - o Mencegah progresivitas penyakit
 - o Mencegah komplikasi lanjut

Target Populasi

- Kepentingan pasien sebagai titik acuan
- Dokter umum dan dokter spesialis penyakit dalam

Fokus Rekomendasi

1. Bagaimana manifestasi klinis dari SS?
2. Pemeriksaan apa yang diperlukan untuk mendiagnosis seseorang dengan SS?

3. Apa kriteria klasifikasi/diagnosis SS yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis SS?
4. Apa diagnosis banding manifestasi klinis SS?
5. Apakah terdapat instrumen yang dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit SS?
6. Bagaimana penatalaksanaan umum pasien SS?
7. Bagaimana penatalaksanaan farmakologi sistemik pasien SS?
8. Bagaimana penatalaksanaan farmakologi glandular pasien SS?
9. Bagaimana prognosis pasien SS?

BAB II METODE

Tim Penyusun dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) untuk melakukan pencarian, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk diagnosis, terapi dan pemantauan SS. Tim panelis terdiri dari Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis Reumatologi dari berbagai cabang IRA dan institusi di Indonesia yang telah bekerja lebih dari 5 tahun. Tim panelis memberikan pendapatnya secara mandiri tentang tingkat dan kekuatan rekomendasi yang telah dirumuskan oleh tim penyusun. Tidak terdapat perwakilan dari perusahaan farmasi yang menjadi anggota tim penyusun maupun tim panelis.

Tim Penyusun dan Panelis

Dalam penyusunan rekomendasi ini, penelusuran literatur dilakukan secara *online*. Setelah tim penyusun menentukan pertanyaan rekomendasi, tim penyusun kemudian menentukan *levels of evidence* (LOE) dan *grades of recommendation* (GOR) yang mengacu kepada ketentuan yang tertera pada Tabel 2.1. *Levels of evidence* adalah suatu sistem hierarki klasifikasi bukti yang berdasarkan dari kualitas metodologi desain, validitas, maupun aplikasinya pada perawatan pasien. Sementara itu, *grades of recommendation* berlandaskan pada *levels of evidence* yang mempertimbangkan derajat bukti secara menyeluruh dan juga pertimbangan *judgement* oleh tim penyusun rekomendasi. GOR dikembangkan berdasarkan beberapa pertimbangan yaitu biaya, preferensi, nilai, kelayakan, penilaian risiko-manfaat, serta penilaian kualitas dari bukti ilmiah yang tersedia.⁵

Tabel 2.1 *Levels of Evidence dan Grades of Recommendation*

Levels of Evidence (LOE)	Grades of Recommendation (GOR)
I. Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematis terhadap <i>Randomized Clinical Trial</i> (RCT) atau RCT individu dengan bias risiko rendah	A. Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II. Ulasan sistematis kualitas tinggi terhadap studi observasional (kasus kontrol/kohort) atau studi observasional individu	B. Rekomendasi sedang: merujuk pada studi derajat II atau esktrapolasi dari studi derajat I
III. Studi non analitik (laporan kasus atau kasus seri)	C. Rekomendasi lemah: merujuk pada studi derajat III atau esktrapolasi studi derajat II
IV. Pendapat ahli	D. Rekomendasi konsensus: pendapat ahli berdasarkan kekuatan bukti yang terbatas

Setelah melakukan diskusi, tim penyusun kemudian menentukan *levels of evidence* dan *grades of recommendation* dari setiap rekomendasi. Langkah terakhir pada penyusunan rekomendasi ini adalah menetapkan *level of agreement* (LOA) pada masing-masing rekomendasi yang dilakukan oleh tim panelis yang sudah ditunjuk oleh PB IRA.

Tim panelis yang dibentuk berjumlah 51 orang yang terdiri dari dokter-dokter spesialis penyakit dalam subspecialis reumatologi yang telah memiliki pengalaman kerja lebih dari 5 tahun. Anggota-anggota dari tim panelis berperan untuk memberikan nilai dari setiap poin rekomendasi dengan menggunakan skala 0-10, dimana 0 berarti tidak sepakat sama sekali dan 10 berarti kesepakatan penuh. Apabila anggota tim panelis memberikan angka di bawah 8, maka anggota tersebut memberikan komentar. Setiap poin rekomendasi yang mempunyai nilai rata-rata di bawah 8 akan didiskusikan dan ditelaah kembali oleh tim penyusun untuk kemudian direvisi dan selanjutnya dimintakan kembali penilaian terkait LOA oleh tim panelis.

BAB III

DIAGNOSIS

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1.	Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap terutama yang berhubungan dengan sindrom sika merupakan bagian yang penting untuk menegakkan diagnosis SS	II	B	9,6
2.	Pemeriksaan penunjang yang spesifik (antara lain anti SS-A/Ro) diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis SS	II	B	9,5
3.	Kriteria klasifikasi SS dari ACR/EULAR 2016 dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis dengan memerhatikan kriteria inklusi dan eksklusi	II	B	9,5
4.	Penapisan diagnosis banding diperlukan untuk konfirmasi diagnosis SS	III	C	9,3
5.	Pemantauan aktivitas penyakit SS dapat dilakukan dengan menggunakan ESSDAI	II	B	9,2

Rekomendasi 1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap terutama yang berhubungan dengan sindrom sika merupakan bagian yang penting untuk menegakkan diagnosis SS

Sindrom Sjogren (SS) merupakan penyakit autoimun sistemik kronik yang mengenai kelenjar air mata dan saliva. SS yang muncul pada orang yang sebelumnya sehat, diklasifikasikan sebagai Sindrom Sjogren primer (SSp) sedangkan Sindrom Sjogren sekunder (SSs) merupakan SS yang terjadi pada orang dengan penyakit autoimun sistemik dan dapat terjadi berdampingan terutama dengan lupus eritematosus sistemik (15-36%), artritis reumatoid (20-32%) dan sklerosis sistemik terbatas dan progresif (11-24%).⁶ Kasus yang lebih jarang didapatkan pada sklerosis multipel, hepatitis autoimun dan tiroiditis.⁷

Gambaran klinis SS seringkali didominasi oleh sindrom sika yang disebabkan oleh keterlibatan kelenjar yang dimediasi oleh sistem imun. SS juga dapat disertai gejala kelelahan, nyeri muskuloskeletal, dan gambaran sistemik pada sebagian besar pasien. Gejala sika merupakan ciri khas SS yang dapat bermanifestasi pada berbagai organ.⁷ Pada pasien SSp, didapatkan sekitar 94% mengalami gejala mata kering dan mulut kering saat terdiagnosis dan sekitar 30% mengalami pembesaran kelenjar parotis unilateral atau bilateral.^{8,9} Komplikasi limfoma terjadi pada 2-5% pasien.⁶ Manifestasi

klinis SS dibagi menjadi 2 yaitu manifestasi kelenjar eksokrin dan manifestasi ekstra glandular (Tabel 3.1).¹⁰

Tabel 3.1. Manifestasi klinis sindrom Sjogren¹⁰⁻²²

Organ	Manifestasi Klinis
Manifestasi kelenjar eksokrin	
Mulut	Xerostomia/mulut kering yang dibuktikan dengan hiposalivasi, kesulitan menelan, karies gigi, gangguan pengecapan (disgeusia), kandidiasis oral
Mata	Keratokonjungtivitis sika, kerusakan kornea, uveitis, skleritis dan neuritis optik
Kelenjar saliva	Pembengkakan kelenjar parotis, submandibular dan kelenjar saliva lain yang bersifat akut, intermiten atau persisten kronis, dapat bersifat unilateral maupun bilateral. Kelenjar yang terlibat umumnya lunak, difus dan tidak nyeri.
Genitourinaria	Dispareunia, infeksi bakteri dan kandida, disfungsi seksual, penurunan aktivitas dan kepuasan seksual
Manifestasi ekstra glandular	
Muskuloskeletal	Arthritis, fibromialgia, mialgia
Kulit	Xerosis, purpura, fenomena Raynaud, vaskulitis kutaneus, eritema anular dan keilitis angular
Paru	Penyakit saluran napas, penyakit paru interstitial, xerotrakea
Kardiovaskular	Peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, hipertensi
Gastrointestinal-hepatik	Disfagia, refluks gastroesofagus, mual, muntah, diare kronis, konstipasi, sirosis bilier primer, hepatitis autoimun, <i>sclerosing cholangitis</i>
Ginjal	Nefritis tubulointerstisial, asidosis tubulus renal
Neurologis	Perifer: polineuropati aksonal sensoris/sensorimotor, neuropati sensoris, ganglionopati sensoris, radikuloneuropati, mononeuritis multipleks Sentral: disfungsi kognitif, mielitis transversa, paralisis, meningitis, kejang, nyeri kepala, neuritis optik, ensefalopati dan <i>multiple-sklerosis-like demyelinating</i>
Hematologi	Sitopenia, hipergamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia, monoklonal gamopati, krioglobulinemia dan peningkatan autoantibodi

Keluhan mata kering tidak selalu disebabkan oleh SS, tetapi juga dapat disebabkan oleh penyakit lain.^{23,24} Manifestasi mata pada SS selain mata kering dapat berupa *corneal melt*, uveitis, skleritis, vaskulitis retina, dan optik neuritis.²⁵

Evaluasi keluhan mata kering dapat dilakukan dengan menggunakan sejumlah kuesioner untuk menilai tingkat keparahan gejala. Atas dasar pertimbangan praktis, kami merekomendasikan penggunaan empat pertanyaan spesifik²⁶⁻²⁸:

1. Seberapa sering mata Anda terasa kering, tidak nyaman, dan iritasi?
2. Ketika ada keluhan mata kering, rasa tidak nyaman, atau iritasi, apakah kondisi ini mempengaruhi aktivitas sehari-hari Anda?
3. Apakah Anda merasa memiliki mata kering?
4. Apakah Anda memerlukan air mata buatan lebih dari 3 kali sehari?

Sebagian besar pasien mata kering mempunyai keluhan mata berair, rasa perih seperti terbakar, sensasi benda asing, rasa gatal, fotofobia, pandangan kabur, kemerahan, *discharge* mucus, peningkatan frekuensi berkedip, dan mata lelah. Sekitar 40% pasien SS tidak mempunyai keluhan mata kering, sehingga perlu evaluasi dan pemeriksaan secara berkala. Penilaian gejala permukaan okular secara akurat dapat dikerjakan dengan menggunakan *screening tools* yaitu kuesioner OSDI atau DEQ-5.²⁶⁻²⁸

Mata kering dapat dikategorikan atas 2, yaitu:

1. *aqueous deficiency*, yaitu mata kering yang berkaitan dengan berkurangnya produksi *tear film*
2. *evaporative*, yaitu mata kering yang umumnya disebabkan oleh disfungsi kelenjar meibom

Kedua tipe mata kering ini dapat ditemukan pada pasien SS dan dapat terjadi pula secara bersamaan.^{24,26,29-31}

Sejumlah pemeriksaan objektif fungsi kelenjar air mata dapat dilakukan dengan beberapa parameter, seperti, stabilitas *tear film*, *osmolarity test*, *lid margin disease*, dan *ocular surface staining (OSS)*.^{24,29,30}

- *Tear Break up time*, untuk menilai stabilitas *tear film*
- *Corneal staining*, untuk evaluasi permukaan okuler dengan menggunakan *fluorescein*, *rose bengal* atau *lissamine green*
- *Schirmer test* atau *Phenol red thread test* untuk menilai sekresi *tear film*
- *Osmolarity test* untuk menilai komposisi *tear film*

Rekomendasi 2. Pemeriksaan penunjang yang spesifik (antara lain anti SS-A/Ro) diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis SS

Pada SS, sering didapatkan peningkatan imunoglobulin serum poliklonal dan sejumlah autoantibodi yang sesuai dengan aktivitas kronis sel B. Laju endap darah meningkat sesuai peningkatan globulin gama. Profil autoantibodi yang dapat ditemukan antara lain: anti-SS-A/Ro (40%), anti-SS-B/La (26%), ANA (74%), dan RF (38%).^{7,29} Pada pasien dengan titer ANA positif, pola *fine speckled* didapatkan anti-Ro positif pada sekitar 40-75% pasien dan anti-La pada sekitar 23-52% pasien SSp.³¹ Pada pasien dengan keluhan mata dan mulut kering tetapi tidak termasuk SS yang dikenal dengan *Dry Eyes and Mouth Syndrome* (DEMS), pada umumnya didapatkan anti-Ro dan anti-La negatif, walaupun dapat ditemukan ANA positif pada 19% pasien. Kelainan hematologi yang dapat ditemukan pada SS antara lain anemia (20%), leukopenia (16%), trombositopenia (13%), dan hipergamaglobulinemia ditemukan pada sekitar 80% kasus.^{7,29}

Pemeriksaan laboratorium untuk faktor risiko biologis limfoma pada SSp meliputi krioglobulinemia, limfopenia (terutama total jumlah sel CD4+ T yang rendah), hipokomplementemia, peningkatan BAFF (*B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family*) serum dan adanya komponen monoklonal dalam serum atau urin.^{32,33} Pemeriksaan pada mata berupa tes Schirmer, tes *tear film break-up time*, tes Rose Bengal, tes *lissamine green* dan tes *fluorescein* menunjukkan hasil yang berbeda signifikan dibandingkan dengan subjek non-SS, sehingga pemeriksaan tersebut digunakan sebagai kriteria klasifikasi SS.³⁴⁻³⁹

Sekitar 10-20% pasien SSp mengalami penyakit paru interstitial (ILD), sehingga pemeriksaan rontgen toraks konvensional dan/atau CT-scan atau biopsi paru dapat dilakukan untuk konfirmasi diagnosis pada pasien yang mempunyai gejala penyakit saluran nafas.⁴⁰ Pada sekitar 22% pasien SSp yang tidak memiliki gejala gangguan paru, dapat ditemukan abnormalitas pada pemeriksaan radiografi, CT-scan, atau tes fungsi paru. Kelainan yang dapat ditemukan pada pemeriksaan CT-scan toraks adalah gambaran pneumonia interstitial, kelainan sentrilobular dan penyakit limfoproliferatif.⁴¹ Tes fungsi paru yang berulang atau CT-scan toraks resolusi tinggi diperlukan untuk *follow-up* pasien SSp dengan/atau tanpa keluhan paru. Fenotip histopatologi ILD yang paling umum ditemukan pada SSp adalah pneumonia interstitial nonspesifik (NSIP), yang didapatkan pada sekitar 45% pasien SSp dengan ILD.²⁹ Keterlibatan ginjal yang paling umum ditemukan adalah nefritis interstitial. Gagal ginjal didapatkan pada sekitar 24% pasien SSp, sehingga sangat perlu untuk dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal.^{42,43}

Rekomendasi 3. Kriteria klasifikasi SS dari ACR/EULAR 2016 dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis dengan memerhatikan kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria klasifikasi baru untuk SS dikembangkan dan divalidasi bersama oleh komite ACR dan EULAR dengan menggabungkan kriteria ACR (*American College of Rheumatology*) dan AECG (*American-European Consensus Group*). Kriteria ACR/EULAR bersifat lebih sensitif dan dapat mengklasifikasikan pasien tanpa gejala sika atau dengan gejala sika ringan (fase awal). Sensitivitas ACR/EULAR dan AECG masing-masing sebesar 87.4% dan 82.2%. Sedangkan spesifisitas AECG lebih tinggi dibandingkan ACR/EULAR yaitu 98.1% dan 95.4%.²⁹

Tabel 3.2. Kriteria klasifikasi Sindrom Sjogren menurut ACR/EULAR 2016^{29,44}

Kriteria	Poin
Kelenjar saliva labial dengan sialadenitis limfositik fokal dan skor fokus ≥ 1 fokus/4 mm ²	3
Anti-SS-A/Ro positif	3
Skor pewarnaan mata ≥ 5 (atau skor <i>van Bijsterveld</i> ≥ 4) minimal pada satu mata	1
Tes Schirmer ≤ 5 mm/5 menit, minimal pada satu mata	1
Laju alir saliva tanpa stimulasi (LASTS) ≤ 0.1 mL/menit	1

- Kriteria inklusi: individu dengan minimal 1 gejala mata kering atau mulut kering atau ESSDAI ≥ 1
- Kriteria eksklusi: riwayat radiasi kepala-leher, infeksi Hepatitis C aktif (terkonfirmasi PCR), AIDS, sarkoidosis, amiloidosis, *graft-versus-host disease* dan penyakit yang berhubungan dengan IgG4
- Pasien diklasifikasikan sebagai SS bila memiliki skor ≥ 4 dari kelima kriteria

Biopsi kelenjar saliva labia minor digunakan sebagai kriteria klasifikasi SS karena pengambilan sampel yang mudah dan dapat memprediksi manifestasi ekstra-glandular serta perkembangan menjadi limfoma non-Hodgkin. Gambaran histologis yang ditemukan berupa infiltrasi fokal kelenjar eksokrin oleh limfosit (*focal lymphocytic sialadenitis/FLS*) dengan skor fokus ≥ 1 per 4 mm².⁴⁵ Untuk evaluasi keterlibatan kelenjar pada SS dapat dilakukan pemeriksaan *salivary gland ultrasonography* (SGUS), *magnetic resonance imaging* (MRI), *salivary gland scintigraphy*, dan sialografi.

Rekomendasi 4. Penapisan diagnosis banding diperlukan untuk konfirmasi diagnosis SS

Penilaian pasien SS memerlukan pendapat ahli dari bidang lain untuk penegakan diagnosis dengan penapisan etiologi non-autoimun, dan juga untuk mengevaluasi tingkat kerusakan organ dan fenotip biologi pasien. Pengetahuan yang berkaitan dengan

diagnosis banding manifestasi SS diperlukan untuk membantu penegakan diagnosis SS. Diagnosis banding SS mencakup penyakit yang menyebabkan gejala sika dan pembesaran kelenjar saliva atau lakrimal. Sebagian besar diagnosis dapat disingkirkan berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan bukti adanya autoimunitas sistemik.⁴⁶

Tabel 3.3. Diagnosis banding manifestasi sindrom Sjogren⁷

Diagnosis banding	Faktor yang membedakan
Mata kering/ Kerato- konjungtivitis sika	<p>Produksi air mata normal (tes Schirmer normal)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktor lingkungan (AC, rokok, pekerja komputer) • Disfungsi kelenjar Meibom, <i>rosacea</i> • Lensa kontak • Hipoestesia kornea setelah operasi LASIK, disertai dengan diabetes <p>Penurunan produksi air mata (tes Schirmer abnormal)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diinduksi obat: antikolinergik, antihistamin, antidepresan trisiklik, diuretik • Terkait usia/menopause • Status pasca radiasi kepala/leher • Infeksi virus kronis (HCV, HIV), sarkoidosis, limfoma
Xerostomia (keluhan sub- jektif mulut kering)	<p>Beberapa medikasi yang dapat menginduksi xerostomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikasi metabolisme dan sistem pencernaan: propantheline, atropine, hyoscyamine, scopolamine/hyoscine, phentermine, dexfenfluramine, sibutramine, orlistat, tesofensine • Medikasi sistem kardiovaskular: mexiletine, methyl dopa, clonidine, bendroflumethiazide, furosemide, tolvaptan, timolol, metoprolol, atenolol, isradipine, verapamil, enalapril, lisinopril • Medikasi sistem genitourinaria dan hormon seks: oxybutynin, propiverine, tolterodine, solifenacin, trospium, darifenacin, fesoterodine, imidafenacin, alfuzosin, terazosin • Medikasi antivirus: saquinavir, didanosine, lamivudine, nevirapine, etravirine, raltegravir, maraviroc • Medikasi antineoplastik dan imunomodulasi: bevacizumab • Medikasi sistem muskuloskeletal: baclofen, tizanidine, cyclobenzaprine, alendronate • Medikasi sistem saraf: fentanyl, morphine, dihydrocodeine, buprenorphine, butorphanol, tramadol, tapentadol, sodium valproate/valproic acid, gabapentin, pregabalin, rotigotine, chlorpromazine, perphenazine, haloperidol, sertindole, ziprasidone, lurasidone, luxapine, clozapine, quetiapine, asenapine, amisulpride, lithium, risperidone, aripiprazole, paliperidone, clobazam, zolpidem, eszopiclone, zopiclone, dexmedetomidine, desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline, doxepin, dosulepin, fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, escitalopram, bupropion, venlafaxine, reboxetine, duloxetine, desvenlafaxine, vortioxetine, methylphenidate, lisdexamfetamine, nicotine, naltrexone, burprenorphine, dimebon, tesofensine

Xerostomia (keluhan subjektif mulut kering)	<ul style="list-style-type: none"> • Medikasi sistem respirasi: azelastine, tiotropium, doxylamine, cetirizine, levocetirizine, ebastine, desloratadine • Medikasi organ sensori: brimonidine, atropine, azelastine <p>Beberapa penyakit sistemik yang menyebabkan xerostomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit neuropatik: diabetes, penyakit Parkinson • Penyakit imunitas atau inflamasi: infeksi virus (HIV, EBV, CMV, HTLV-1), GVHD, artritis reumatoid, <i>primary biliary cirrhosis</i>, SLE, skleroderma, penyakit tiroid autoimun • Reaksi granulomatous: tuberkulosis, sarkoidosis • Substansi penyimpanan: hemokromatosis, amiloidosis • Dehidrasi: <i>end-stage renal disease</i>, diabetes • Perubahan struktur kelenjar saliva: skleroderma, hemokromatosis, amiloidosis, aktinomikosis, GVHD, CMV • Kelainan genetik: <i>ectodermal dysplasia</i> <p>Penyebab xerostomia lainnya:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gangguan kecemasan, depresi endogen, fibromialgia, bulimia/anoreksia • Pasca radiasi kepala-leher
Pembengkakan parotis	<p>Unilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut: infeksi bakteri, aktinomikosis, obstruksi mekanis oleh batu saluran saliva • Kronis: sialadenitis kronis, neoplasia (adenoma pleomorfik kelenjar parotis) <p>Bilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut: infeksi virus (mumps, EBV, CMV) • Kronis: infeksi kronis (HCV, HIV), diabetes, amiloidosis, penyakit terkait IgG4, hiperlipoproteinemia)

Rekomendasi 5. Pemantauan aktivitas penyakit SS dapat dilakukan dengan menggunakan ESSDAI

EULAR *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) adalah indeks klinis yang mengukur aktivitas sistemik penyakit pada pasien dengan SSp. Indeks klinis tersebut dikembangkan pada tahun 2009. ESSDAI digunakan tidak hanya untuk menilai aktivitas sistemik penyakit SSp tetapi juga digunakan untuk membandingkan *outcome* pada penelitian mengenai SS.^{8,47,48}

ESSDAI terdiri dari 12 domain, yang menggambarkan aktivitas sistemik berbagai organ dan tes laboratorium. Domain ESSDAI antara lain gejala konstitusional, limfadenopati, kelenjar, hematologi, biologi, dan organ seperti kulit, sendi, pernapasan, ginjal, otot, sistem saraf pusat dan perifer. Setiap domain terbagi menjadi 3 atau 4 tingkat, menurut derajat aktivitas (0: tidak ada aktivitas; 1: aktivitas rendah; 2: aktivitas sedang; 3: aktivitas tinggi) dan nilai setiap tingkat tergantung pada domain.⁴⁷

Skor indeks akhir adalah jumlah dari semua skor domain. Hasilnya bervariasi antara 0 dan maksimum 123. Untuk mencegah penilaian kerusakan kronis per aktivitas sistemik, skor dianggap 0 jika manifestasinya disebabkan oleh kerusakan ireversibel yang tetap tidak berubah selama minimal 12 bulan. Terdapat tiga tingkat aktivitas penyakit berdasarkan klasifikasi penilaian akhir ESSDAI yaitu (a) aktivitas rendah: < 5 poin; (b) aktivitas sedang: 5–13 poin; (c) aktivitas tinggi: >13 poin.⁴⁸

Tabel 3.4. *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*⁴⁷

Domain	Tingkat Aktivitas	Deskripsi
Konstitusional Singkirkan penyebab infeksi dan penurunan berat badan yang disengaja	Tidak Ada 0	Tidak ada gejala
	Rendah 3	Demam ringan atau intermiten (37.5 -38.5 °C) / berkeringat malam hari dan/atau penurunan berat badan tanpa disengaja hingga 5-10% berat badan
	Sedang 6	Demam berat (>38.5°C)/berkeringat malam hari dan/atau penurunan berat badan tanpa disengaja hingga >10% berat badan
Limfadenopati Eksklusi infeksi	Tidak Ada 0	Tidak dijumpai
	Rendah 4	Limfadenopati ≥ 1 cm di regio nodal atau ≥ 2 cm di regio inguinal
	Sedang 8	Limfadenopati ≥ 2 cm di regio nodal atau ≥ 3 cm di regio inguinal, dan/atau splenomegali (dapat dipalpsi atau tampak dari pencitraan)
	Tinggi 12	Dijumpai penyakit proliferasi sel B maligna
Kelenjar Singkirkan batu atau infeksi	Tidak Ada 0	Tidak dijumpai pembengkakan kelenjar
	Rendah 2	Dijumpai pembengkakan kelenjar kecil dengan pembesaran parotid (≤ 3 cm), atau pembengkakan terbatas pada submandibular atau lakrimal
	Sedang 4	Dijumpai pembengkakan kelenjar mayor dengan pembesaran parotid (> 3 cm), atau pembengkakan pada submandibular atau lakrimal yang bermakna
Artikular Singkirkan osteoarthritis	Tidak Ada 0	Tidak ada gejala
	Rendah 2	Artralgia pada tangan, pergelangan tangan, pergelangan kaki dengan kekakuan saat pagi hari (> 30 menit)
	Sedang 4	Sinovitis pada 1-5 (dari jumlah total 28 sendi) sendi
	Tinggi 6	Sinovitis pada ≥ 6 (dari jumlah total 28 sendi) sendi

Kulit Gejala kulit yang berlangsung lama dan menetap dianggap sebagai 'tidak ada aktivitas'.	Tidak Ada	0	Tidak ada gejala pada kulit
	Rendah	3	Eritema multiforma
	Sedang	6	Vaskulitis kulit terbatas, termasuk vaskulitis urtikaria, atau purpura terbatas pada kaki dan pergelangan kaki, atau lupus kulit subakut
	Tinggi	9	Vaskulitis kulit difusi, termasuk vaskulitis urtikaria, atau purpura difusi, atau ulkus terkait vaskulitis
Paru-paru Gejala yang berlangsung lama dan menetap karena kerusakan atau keterlibatan paru yang tidak terkait penyakit (misalnya penggunaan tembakau/merokok) dianggap sebagai 'tidak ada aktivitas'.	Tidak Ada	0	Tidak ada keterlibatan paru-paru
	Rendah	5	Batuk persisten atau keterlibatan bronkial tanpa pencitraan radiografi abnormal atau bukti HRCT atau radiologis penyakit paru interstitial tanpa sesak napas dan uji fungsi paru normal
	Sedang	10	Keterlibatan paru-paru yang aktif, seperti penyakit paru interstitial tampak dari HRCT dengan keluhan sesak napas saat beraktivitas (NYHA II) atau uji fungsi paru abnormal terbatas pada $70\% \geq DL_{co} \geq 40\%$ atau $80\% > FVC \geq 60\%$
	Tinggi	15	Keterlibatan paru sangat aktif, seperti penyakit paru interstitial tampak dari HRCT dengan keluhan sesak napas saat istirahat (NYHA III, IV) atau dengan uji fungsi paru abnormal $DL_{co} < 40\%$ atau $FVC < 60\%$
Ginjal Gejala yang berlangsung lama dan menetap karena kerusakan dan keterlibatan ginjal tidak terkait penyakit dianggap sebagai 'tidak ada aktivitas'. Jika telah dilakukan biopsi, penilaian aktivitas berdasarkan histologi terlebih dahulu	Tidak Ada	0	Tidak ada keterlibatan renal dengan proteinuria $< 0,5$ gram per hari, tanpa hematuria, tanpa leukosituria, tanpa asidosis, atau terjadinya proteinuria jangka panjang yang stabil akibat suatu kerusakan
	Rendah	5	Bukti keterlibatan ginjal ringan, terbatas pada tubular asidosis tanpa gagal ginjal atau keterlibatan glomerular dengan proteinuria (antara 1 dan 1.5 gram per hari) dan tanpa hematuria atau gagal ginjal ($LFG \geq 60$ ml/min)
	Sedang	10	Bukti keterlibatan ginjal yang aktif, seperti tubular asidosis dengan gagal ginjal ($LFG < 60$ ml/min) atau keterlibatan glomerular dengan proteinuria antara 1 dan 1.5 gram per hari dan tanpa hematuria atau gagal ginjal ($LFG \geq 60$ ml/min) atau bukti histologi glomerulonefritis ekstra membran atau infiltrasi limfoid interstitial yang bermakna
	Tinggi	15	Bukti keterlibatan ginjal sangat aktif, seperti keterlibatan glomerular dengan proteinuria > 1.5 gram per hari atau hematuria atau gagal ginjal ($LFG < 60$ ml/min), atau bukti histologi glomerulonefritis proliferatif atau <i>cryoglobulinemia</i> terkait keterlibatan ginjal

Muskular Eksklusi kelemahan akibat penggunaan kortikosteroid	Tidak Ada	0	Tidak ada keterlibatan muskular
	Rendah	6	Miositis ringan tampak dari pemeriksaan abnormal EMG atau biopsi dengan tanpa kelemahan dan kreatinin kinase ($N < CK \leq 2N$)
	Sedang	12	Miositis sedang yang aktif terkonfirmasi melalui pemeriksaan abnormal EMG atau biopsi dengan kelemahan (defisit maksimal 4/5) atau peningkatan kreatinin kinase ($2N < CK \leq 4N$)
	Tinggi	18	Miositis sangat aktif berdasarkan pemeriksaan abnormal EMG atau biopsi dengan kelemahan (defisit $\leq 3/5$) atau peningkatan kreatinin kinase ($>4N$)
Sistem Saraf Perifer Gejala yang berlangsung lama dan menetap karena kerusakan atau keterlibatan sistem saraf perifer tidak terkait penyakit dianggap sebagai 'tidak ada aktivitas'.	Tidak Ada	0	Tidak ada keterlibatan sistem saraf perifer
	Rendah	5	Keterlibatan sistem saraf perifer ringan, seperti polineuropati sensori aksonal berdasarkan NCS atau neuralgia trigeminal (V)
	Sedang	10	Keterlibatan sistem saraf perifer sedang berdasarkan NCS, seperti neuropati sensorimotor aksonal dengan defisit motor maksimal 4/5, neuropati sensori murni dengan adanya vaskulitis <i>cryoglobulinemic</i> , ganglionopati dengan gejala terbatas dengan ataksia ringan/sedang, <i>inflammatory demyelinating polyneuropathy</i> (CIDP) dengan kerusakan fungsi ringan (defisit motor maksimal 4/5 atau ataksia ringan) atau keterlibatan saraf kranial yang berasal dari perifer (kecuali neuralgia trigeminal (V))
	Tinggi	15	Keterlibatan sistem saraf perifer sangat aktif berdasarkan NCS, seperti neuropati sensorimotor aksonal dengan defisit motor $\leq 3/5$, keterlibatan saraf perifer akibat vaskulitis (mononeuritis multipleks, dll), ataksia berat akibat ganglionopati, <i>inflammatory demyelinating polyneuropathy</i> (CIDP) dengan kegagalan fungsi berat: defisit motor $\leq 3/5$ atau ataksia berat.
Sistem Saraf Pusat Gejala yang berlangsung lama dan menetap karena kerusakan atau keterlibatan sistem saraf pusat tidak terkait penyakit dianggap sebagai 'tidak ada aktivitas'.	Tidak ada	0	Tidak ada keterlibatan sistem saraf pusat
	Rendah	5	Gejala sistem saraf pusat sedang, seperti keterlibatan saraf kranial yang berasal dari pusat, neuritis optik atau sindrom mirip multipel sklerosis dengan gejala terbatas pada gangguan sensorik murni atau kerusakan kognitif yang terkonfirmasi
	Tinggi	15	Gejala sistem saraf pusat sangat aktif, seperti vaskulitis serebral dengan kecelakaan serebrovaskular atau serangan iskemik transien, kejang, mielitis transversal, meningitis limfositik, sindrom mirip multipel sklerosis dengan defisit motorik

Hematologi Untuk anemia, neutropenia, dan trombopenia, hanya sitopenia autoimun yang menjadi penilaian. Eksklusi defisiensi vitamin atau besi, sitopenia induksi obat	Tidak Ada	0	Tidak ada sitopenia autoimun
	Rendah	2	Sitopenia asal autoimun dengan neutropenia ($1000 < \text{neutrofil} < 1500 / \text{mm}^3$), dan/atau anemia ($10 < \text{hemoglobin} < 12 \text{ g/dl}$), dan/atau trombositopenia ($100000 < \text{trombosit} < 150000 / \text{mm}^3$) atau limfopenia ($500 < \text{limfosit} < 1000 / \text{mm}^3$)
	Sedang	4	Sitopenia asal autoimun dengan neutropenia ($500 \leq \text{neutrofil} \leq 1000 / \text{mm}^3$), dan/atau anemia ($8 \leq \text{hemoglobin} < 10 \text{ g/dl}$), dan/atau trombositopenia ($50000 \leq \text{trombosit} \leq 100000 / \text{mm}^3$) atau limfopenia ($\leq 500 / \text{mm}^3$)
	Tinggi	6	Sitopenia asal autoimun dengan neutropenia ($\text{neutrofil} < 500 / \text{mm}^3$), dan/atau anemia ($\text{hemoglobin} < 8 \text{ g/dl}$), dan/atau trombositopenia ($\text{trombosit} < 50000 / \text{mm}^3$)
Biologi	Tidak Ada	0	Tidak ada gejala biologis lain
	Rendah	1	Komponen klonal dan/atau hipokomplementamia (kadar C4 atau C3 atau CH50 rendah) dan/atau hipergammaglobulinemia atau kadar IgG tinggi antara 16 dan 20 g/l
	Sedang	2	Dijumpai <i>cryoglobulinaemia</i> dan/atau hipergammaglobulinemia atau kadar IgG tinggi $> 20 \text{ g/l}$, dan/atau hipogammaglobulinemia onset baru atau kadar IgG terbaru yang rendah ($< 5 \text{ g/l}$)

Keterangan:

Aktivitas penyakit ringan: < 5

Aktivitas penyakit sedang: 5-13

Aktivitas penyakit berat: > 13

CIDP: *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*; CK: *Creatine Kinase*; DL_{CO} : *diffusing CO capacity*; EMG: *electromyogram*; EULAR: *European League Against Rheumatism*; FVC: *forced vital capacity*; LFG: laju filtrasi glomerular; Hb: haemoglobin; HRCT: *high-resolution computed tomography*; IgG: immunoglobulin G; NCS: *nerve conduction studies*; NYHA: *New York Heart Association Classification*.

BAB IV

TATA LAKSANA UMUM

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
6	Pengelolaan SS dilakukan secara multidisiplin	N/A	N/A	9,6
7	Tata laksana SS dapat berupa terapi lokal dan sistemik yang diberikan sesuai manifestasi organ yang terlibat	N/A	N/A	9,6

Rekomendasi 6. Pengelolaan SS dilakukan secara multidisiplin

Prevalensi SS yang rendah pada populasi umum ditambah dengan gambaran klinis glandular/sistemik yang heterogen membuat sulitnya memastikan kedalaman standar keahlian dalam pengelolaan penyakit non-spesialisasi. Penilaian pasien SS memerlukan bimbingan ahli, tidak hanya untuk mengkonfirmasi diagnosis dengan mengesampingkan etiologi non-autoimun (terutama untuk gejala sika), tetapi juga untuk mengevaluasi tingkat kerusakan organ dan untuk merancang tindak lanjut khusus yang dipersonalisasi sesuai dengan gambaran klinis dan biologis saat diagnosis.⁴⁶ Mayoritas terapi mempunyai manfaat bila dilakukan dengan kerja sama multidisiplin. Koordinator pengobatan dilakukan oleh dokter. Seorang ahli reumatologi umumnya bekerja sama dengan dokter perawatan primer serta dokter lainnya misalnya dokter mata dan dokter gigi spesialis penyakit mulut terkait manifestasi keratokonjungtivitis sika dan mulut kering.¹⁰

Rekomendasi 7. Tata laksana SS dapat berupa terapi lokal dan sistemik yang diberikan sesuai manifestasi organ yang terlibat

SS kronik membutuhkan terapi jangka panjang setiap hari sehingga perlu direkomendasikan penggunaan terapi dengan efek samping minimal (atau setidaknya dapat ditoleransi dan reversibel). Berbagai penelitian dan telaah literatur sistematis dari Cochrane mendukung penggunaan harian terapi topikal untuk menghilangkan gejala kekeringan, dengan peningkatan HRQoL (*health-related quality of life*) yang signifikan tanpa efek samping yang bermakna.⁴⁹⁻⁵¹ Terapi topikal atau lokal harus segera dimulai setelah konfirmasi objektif disfungsi kelenjar.²⁹

Penyakit sistemik adalah penentu prognostik utama SS dan dikaitkan dengan disfungsi organ yang dimediasi autoimun yang pada akhirnya dapat menjadi ireversibel. Penggunaan terapi imunomodulator/imunosupresif sistemik (glukokortikoid, antimalaria, agen immunosupresif, immunoglobulin intravena, dan agen biologik) harus dibatasi untuk pasien dengan penyakit sistemik aktif, tetapi hanya setelah dilakukan evaluasi organ per organ yang cermat dari tingkat keparahan dan kerusakan organ, oleh karena tidak semua pasien dengan penyakit sistemik aktif memerlukan terapi sistemik.²⁹

BAB V

TATA LAKSANA NON FARMAKOLOGI

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
8	Pasien SS perlu diberikan edukasi tentang penyakit dan berbagai faktor risiko yang memperberat kondisi penyakit, termasuk menghindari penggunaan obat-obatan tertentu	I-IV	A-D	9,6
9	Olahraga yang teratur serta bertahap dan proporsional direkomendasikan untuk pasien SS dengan keluhan kelelahan	II	B	9,3

Rekomendasi 8. Pasien SS perlu diberikan edukasi tentang penyakit dan berbagai faktor risiko yang memperberat kondisi penyakit, termasuk menghindari penggunaan obat-obatan tertentu

Edukasi pada pasien sangat penting karena akan mempengaruhi kondisi, penatalaksanaan, terapi, dan prognosis pada pasien. Materi edukasi tersebut dapat dilihat pada tabel 3.6.

Tabel 5.1. Edukasi yang perlu diberikan pada pasien SS

Komponen Edukasi	Penjelasan
Penyakit SS secara umum (IV/D)	Pasien perlu diberikan edukasi mengenai penyebab, perjalanan penyakit, tata laksana, dan prognosis dari SS
Modifikasi diet (I/B)	Suplemen makanan dengan asam lemak omega-3 untuk pasien SS dengan mata kering
Menghindari obat-obatan yang berpotensi memicu kekeringan pada mata dan mulut (II/B)	<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensi: klonidin, diuretik, prazosin, propranolol, reserpine • Antidepresan dan psikotropika: amitriptilin, nortriptilin, amoxapine, trimipramine, clomipramine, desipramine, imipramine, diazepam, nitrazepam, doxepin, phenelzine, tranylcypromine, phenothiazine • Anti-aritmia: amiodaron, disopyramide, mexiletine • Obat <i>Parkinson's disease</i>: benztropin, biperiden, procyclidine, THP (trihexyphenidyl) • Agen <i>anti-ulcer</i>: atropine-like agents, metoklopramid, obat lain yang mengurangi motilitas usus • Pengobatan spasme otot: cyclobenzaprine • Dekongestan: ephedrine, pseudoephedrine • Antihistamin • Obat anestesi: enflurane, halothane, nitrous oxide • Hormonal: estrogen replacement, androgen antagonist

Modifikasi faktor lingkungan yang dapat memicu kekeringan pada mata (IV/C) dan mulut (III/C)	Kelembapan lingkungan sekitar merupakan faktor yang penting dalam menyebabkan terjadinya mata kering. Merokok dapat menyebabkan penguapan lapisan air mata dan berkurangnya kelembapan udara, sehingga perlu dihindari oleh pasien SS. Pada kasus SS yang berat, penggunaanacamata pelindung juga dapat dipertimbangkan. Pasien dengan mata kering pada SS juga disarankan untuk menghindari penggunaan pendingin ruangan. ²⁴
Perawatan mata kering	<ul style="list-style-type: none"> • Menjaga <i>Lid hygiene</i> dan melakukan kompres hangat (IV/C) • Melakukan kunjungan ke dokter spesialis mata setiap 3 bulan sekali pada awal pengobatan, kemudian dilanjutkan setiap 6 bulan (IV/D)
Perawatan mulut kering	<ul style="list-style-type: none"> • Menjaga <i>oral hygiene</i> dengan baik (IV/D) • Menghindari makanan dan minuman selain air putih di antara waktu makan, 1 jam sebelum tidur, dan sepanjang malam (IV/D) • Melakukan pemeriksaan rutin oleh dokter gigi spesialis penyakit mulut • Menghindari produk makanan yang mengandung asam dan gula (IV/D) • Mempertahankan kelembapan lingkungan rongga mulut (IV/D) • Menyikat gigi minimal dua kali sehari (30 menit setelah makan), termasuk sebelum tidur menggunakan pasta gigi berfluoride tinggi atau menggunakan gel oral yang mengandung fluoride pada gigi sebanyak dua kali sehari (I/A)

Suplemen makanan dengan asam lemak omega-3 telah terbukti meningkatkan lamanya produksi air mata dan volume air mata. Ikan tertentu (seperti salmon, tuna), udang dan kepiting, minyak biji rami, sayuran berdaun gelap, dan kenari kaya akan asam lemak omega-3 yang menghambat eikosanoid dan sitokin proinflamasi. Omega-3 dapat mengurangi aktivasi sitokin pro-inflamasi, meningkatkan prostaglandin anti-inflamasi, meningkatkan resolusi peradangan (resolvin), dan berperan sebagai neuroprotektor.²⁴

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat komponen inflamasi pada mata kering. Resolvin E1 (RvE1; RX-10001) adalah mediator endogen yang berasal dari asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (asam *eicosapentaenoic*) dan terlibat dalam resolusi peradangan dan perlindungan jaringan. RvE1 meningkatkan produksi air mata, integritas epitel kornea, dan penurunan COX-2 yang dapat diinduksi inflamasi. Dalam stroma, RvE1 menghambat transformasi keratosit menjadi miofibroblas dan menurunkan jumlah monosit/makrofag pada *mata kering*. Hasil ini menunjukkan bahwa RvE1 dan analog resolvin serupa memiliki manfaat dalam pengobatan mata kering.^{58,59}

Pasien SS dengan mata kering juga direkomendasikan untuk menjaga kebersihan kelopak mata dengan cara kompres hangat pada kelopak mata. Aplikasi kompres hangat pada kelopak mata dapat dilakukan dua kali sehari selama 3-5 menit untuk mencairkan

sekresi kelenjar meibom yang kental dan melunakkan krusta yang melekat pada tepi kelopak mata. Pasien harus diingatkan agar menghindari penggunaan air panas yang berlebihan. Aplikasi kompres hangat ini harus diikuti dengan memijat kelopak mata dengan tekanan sedang-kuat serta menggunakan kain lap yang bersih. Pembersihan ini juga dapat menggunakan sampo yang tidak menyebabkan iritasi.²⁴

Pasien SS dengan manifestasi mata kering disarankan untuk melakukan kunjungan ke dokter spesialis mata setiap 3 bulan sekali pada awal pengobatan, kemudian dilanjutkan setiap 6 bulan. Dokter perlu memberikan penjelasan bahwa pasien mungkin perlu mengubah frekuensi dan/atau jenis tetes mata sesuai dengan kondisi serta perubahan yang dirasakan oleh pasien. Pengobatan yang diberikan tergantung dari hasil pemeriksaan mata dan lingkungan. Secara khusus, pasien sebaiknya menjawab serangkaian pertanyaan untuk dapat memantau sendiri kondisinya. Beberapa pertanyaan tersebut antara lain⁵⁸:

- Apakah saya membutuhkan perawatan yang lebih sesuai dari pada sebelumnya?
- Apakah saya masih merasa tidak nyaman dan iritasi pada mata saya ketika saya pergi keluar ruangan, menonton tv dan komputer, membaca, dan mengemudi?
- Apakah ada keluhan penglihatan buram? ⁶⁰⁻⁶²

Jika jawaban salah satu pertanyaan tersebut adalah “ya”, maka perlu dipertimbangkan untuk mengubah pengobatan pada pasien.^{58,63} Dokter spesialis mata juga akan mengevaluasi apakah ada kelainan di mata seperti katarak, glaukoma, kelainan retina yang dapat menjadi efek samping pengobatan dan akan merekomendasikan perubahan obat yang akan digunakan.^{24,60-62}

Tiga pasang kelenjar ludah utama (parotis, submandibular dan sublingual) menyumbang 90% dari seluruh pengeluaran saliva. Orang dewasa biasanya menghasilkan saliva dengan kecepatan 0,4 ml/menit atau 1-1,5 l/hari. Proses produksi saliva sudah diatur sedemikian rupa. Peningkatan produksi saliva dicapai melalui stimulasi proses kimia dan atau mekanis, seperti halnya mengunyah dan asupan makanan; sedangkan di antara waktu makan, produksi akan menurun, dan mencapai hampir nol saat tidur.⁶⁴

Asupan tinggi produk manis menghasilkan lebih banyak karies. Apalagi, jika produk yang dimaniskan dengan gula dikonsumsi di antara waktu makan utama, risiko karies gigi semakin meningkat, karena setelah konsumsi produk manis, pH saliva akan turun, padahal, saliva individu dengan SSp tidak mampu bertindak sebagai penyangga (*buffer*) yang efektif, sehingga risiko karies meningkat. Pasien-pasien ini juga dianjurkan untuk menghindari minuman dengan kandungan gula tinggi (sukrosa, maltosa dan laktosa) dan minuman berkarbonasi.⁶⁵

Mempertahankan lingkungan pH oral yang netral dapat mengurangi perkembangan karies gigi. Terdapat bukti bahwa selain kadar gula total dari diet, frekuensi asupan gula juga terlibat dalam kerusakan gigi. Sehubungan dengan hal ini, pasien dengan SSP disarankan untuk menghindari makanan dan minuman selain air putih diantara waktu makan, 1 jam sebelum tidur dan sepanjang malam.⁵⁵

Pasien disarankan untuk menyikat gigi setidaknya dua kali sehari (30 menit setelah makan) termasuk sebelum tidur di malam hari menggunakan pasta gigi tinggi fluoride dan menggunakan gel gigi yang mengandung fluoride dua kali sehari. Pasien harus menghindari obat kumur yang mengandung alkohol, pemanis buatan atau bersoda dan menghindari kebiasaan memakan cemilan.⁵⁵

Dokter gigi spesialis penyakit mulut dapat mengenali tanda dan gejala xerostomia, memasukkan sindrom Sjögren dalam diagnosis banding mereka, dan bersedia mengomunikasikan temuan dan dugaan tersebut kepada penyedia layanan kesehatan lainnya, termasuk dokter perawatan primer, ahli reumatologi, dan dokter mata untuk mengevaluasi lebih lanjut. Dokter gigi spesialis penyakit mulut dapat membantu pasien memahami berbagai macam produk yang tersedia untuk menggantikan atau merangsang aliran saliva, mencegah atau melakukan remineralisasi lesi karies yang awal serta mengurangi risiko infeksi *Candida* dan bakteri. Pada akhirnya, kolaborasi perawatan oleh para profesional gigi dan medis ini akan bermanfaat bagi pasien sindrom Sjögren dan memberikan hasil yang lebih baik bagi pasien.⁶⁶

Untuk menjaga kesehatan gigi dan mulut, pasien SS disarankan untuk diet kombinasi makanan dengan tujuan mengurangi risiko karies dan erosi gigi; termasuk produk susu dengan karbohidrat yang dapat difermentasi dan gula lainnya bersamaan dengan waktu makan. Buah atau sayuran mentah dapat ditambahkan ke dalam makanan untuk meningkatkan aliran air liur. Pasien juga lebih disarankan untuk meneguk minum dibandingkan menyedap minuman manis dan asam. Frekuensi makan disarankan dalam tingkat sedang untuk mengurangi paparan berulang terhadap gula, karbohidrat lain yang dapat difermentasi, dan asam.⁶⁷

Lingkungan yang ideal di rongga mulut dan daerah nasofaring terkait untuk pertumbuhan mikroorganisme. Suhu normal rongga mulut rata-rata adalah 37°C tanpa perubahan yang berarti, yang memberikan lingkungan yang stabil bagi bakteri untuk bertahan hidup. Air liur juga memiliki pH stabil 6,5-7, pH yang menguntungkan bagi sebagian besar spesies bakteri. Itu membuat bakteri terhidrasi dan juga berfungsi sebagai media untuk transportasi nutrisi ke mikroorganisme.⁶⁸

Menyikat gigi dua kali sehari dengan sikat gigi yang lembut, penggunaan pasta gigi yang mengandung fluoride, dan penggunaan benang gigi setiap hari merupakan satu rangkaian dalam rangka menjaga kebersihan mulut secara efektif. Waktu paling kritis untuk menghilangkan plak gigi berlebih adalah sebelum tidur karena laju aliran saliva sangat turun hingga mendekati nol.

Dari semua rekomendasi untuk perawatan mulut, penggunaan fluoride memiliki bukti paling mendukung. *The Sjögren's Syndrome Foundation Guidelines for Oral Care* telah merekomendasikan bahwa fluoride topikal harus digunakan pada pasien SS dengan mulut kering.⁶⁹ Jika fluoride topikal tidak tersedia, maka dapat digunakan pasta yang mengandung *casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate* (CPP-ACFP- merek dagang GC Tooth Mousse Plus®).^{69,70}

Rekomendasi 9. Olahraga yang teratur serta bertahap dan proporsional direkomendasikan untuk pasien SS dengan keluhan kelelahan

Bagi pasien SS, keluhan kelelahan merupakan bagian yang sangat penting dan paling sulit untuk diatasi. Kelelahan dilaporkan terjadi pada sampai 70% pasien SSp.⁵² Kelelahan pada SSp bersifat kronik, menetap, dan sulit dikendalikan.^{53,54} Strategi manajemen gaya hidup akan memberikan manfaat, karena kelelahan memberikan dampak yang signifikan pada kemampuan aktivitas sehari-hari. Strategi yang direkomendasikan oleh panduan NICE untuk kelelahan mencakup manajemen tidur, manajemen aktivitas, teknik relaksasi, *cognitive behavioural therapy*, dan terapi latihan berjenjang.⁵⁵

Dalam sebuah studi, kelompok pelatihan melakukan olah raga "*Nordic walking*" 3 kali seminggu selama 12 minggu. Intensitas latihan dilakukan dengan meningkatkan secara progresif selama latihan dari 60-70% hingga maksimum 70-80% dari detak jantung maksimum yang diperkirakan berdasarkan usia (220 dikurangi usia individu).⁵⁶ Miyamoto *et al*, dalam RCT dengan analisis *intention-to-treat* (kelompok pelatihan = 23; kelompok kontrol = 22), menunjukkan bahwa pada wanita dengan SSp yang menjalani program berjalan kaki selama 16 minggu yang terawasi, ditemukan peningkatan kapasitas aerobik, toleransi latihan, dan persepsi pasien tentang perbaikan dan kelelahan (diukur dengan *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F)) tanpa memperburuk aktivitas penyakit pada wanita dengan SSp.⁵⁷ Dari beberapa panduan dan ulasan, olah raga direkomendasikan untuk menangani kelelahan pada SSp dan dilaporkan mampu memperbaiki VAS, kelelahan, kapasitas aerobik, depresi dan fungsi fisik.

BAB VI

TATA LAKSANA FARMAKOLOGI

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
10	Terapi sistemik pada SS sebaiknya disesuaikan dengan keterlibatan dan derajat keparahan organ spesifik menurut definisi ESSDAI	III	C	9,2
11	Glukokortikoid sebaiknya digunakan dengan dosis minimum dalam waktu sesingkat mungkin, untuk mengontrol penyakit sistemik aktif pada SS	III	C	9,5
12	Agen immunosupresif diutamakan sebagai pendamping untuk mengurangi kebutuhan dosis glukokortikoid pada SS	III	C	9,5
13	Terapi agen biologis dapat dipertimbangkan pada penyakit SS sistemik yang berat dan refrakter	I	B	9,3
14	Pemilihan terapi mata kering pada SS terdiri dari terapi lokal dan sistemik yang disesuaikan dengan tingkat keparahannya	IV	C	9,5
15	Pemilihan terapi mulut kering pada SS disesuaikan dengan tingkat keparahannya	I-IV	B-D	9,5
16	Penatalaksanaan edema kelenjar saliva pada SS berupa pemberian prednisolon oral atau metilprednisolon intramuskular jangka pendek pada inflamasi akut, dan pemijatan kelenjar pada inflamasi kronik	IV	D	9,2
17	Pelembab vagina non-hormonal dengan atau tanpa estrogen topikal direkomendasikan pada pasien SS dengan kasus vagina kering	I	A	9,4
18	Pendekatan terapi sistemik untuk manifestasi organ spesifik (glandular, artikular, kulit, pulmoner, renal, neuropati perifer, sistem saraf pusat, hematologi) pada SS dimulai dengan glukokortikoid, agen immunosupresif, dan agen biologi atau kombinasi	IV	D	9,5

Rekomendasi 10. Terapi sistemik pada SS sebaiknya disesuaikan dengan keterlibatan dan derajat keparahan organ spesifik menurut definisi ESSDAI

Penggunaan terapi sistemik (glukokortikoid, antimalaria, agen immunosupresif, immunoglobulin intravena, agen biologik) harus dibatasi untuk pasien dengan penyakit sistemik aktif. Namun, pengelolaan penyakit dengan fitur sistemik harus disesuaikan dengan organ spesifik yang terlibat dan tingkat keparahannya perlu dievaluasi dengan ESSDAI. Terapi sistemik dapat dipertimbangkan untuk sebagian besar pasien yang menunjukkan setidaknya aktivitas sedang dalam satu domain klinis, atau dengan skor aktivitas penyakit sedang secara global (skor >5). Suatu terapi SS secara sistemik

dinyatakan responsif, bila terdapat pengurangan 3 poin pada skor ESSDAI global dari skor sebelumnya.^{71,72} Selain itu, penggunaan ESSDAI juga harus mempertimbangkan beberapa manifestasi sistemik yang tidak ditangkap oleh ESSDAI, termasuk blok jantung bawaan terkait Ro, fenomena Raynaud, hipertensi pulmonal primer, pleuritis, perikarditis, disautonomia, sistitis interstitial dan gangguan pendengaran sensorineuronal; sehingga, fitur-fitur ini memerlukan manajemen pasien yang spesifik.²⁹ Pasien hamil dengan SS juga perlu mendapatkan penanganan yang sesuai organ yang terlibat.⁷³

Rekomendasi 11. Glukokortikoid sebaiknya digunakan dengan dosis minimum dalam waktu sesingkat mungkin, untuk mengontrol penyakit sistemik aktif pada SS

Seringnya penggunaan glukokortikoid dalam praktik klinis pada pasien SSp tidak didukung oleh bukti ilmiah yang dapat diandalkan, karena tidak ada penelitian terkontrol yang secara khusus mengevaluasi penggunaannya untuk penyakit sistemik. Glukokortikoid harus digunakan pada dosis minimum dan jangka waktu yang diperlukan untuk mengontrol penyakit sistemik aktif. Pada presentasi yang parah, terapi induksi dapat menggunakan metilprednisolon *pulse dose* diikuti dengan prednisolon dosis 0,5 mg/kg/hari atau lebih rendah. Sedangkan pada keadaan sedang/kurang parah, dapat diberikan prednisolon dosis <0,5 mg/kg/hari, dengan target akhir penghentian glukokortikoid pada pasien yang tidak aktif sesegera mungkin atau setidaknya mencoba menargetkan dosis pemeliharaan 5mg/hari atau kurang, dengan bantuan imunosupresan (*glucocorticoids-sparing agent*). Tidak ada data yang tersedia pada pasien SS yang mendukung rekomendasi spesifik mengenai tingkat de-eskalasi dosis glukokortikoid, atau mengenai kapan *glucocorticoids-sparing agent* harus ditambahkan, atau mengenai durasi terapi glukokortikoid, meskipun kami merekomendasikan pengurangan glukokortikoid secepat mungkin secara klinis.²⁹

Rekomendasi 12. Agen imunosupresif diutamakan sebagai pendamping untuk mengurangi kebutuhan dosis glukokortikoid pada SS

Penggunaan glukokortikoid dosis tinggi dan jangka panjang pada beberapa pasien SS dapat menimbulkan risiko efek samping. Oleh karena itu, untuk mengurangi efek samping, dapat digunakan agen imunosupresif.

Berdasarkan potensi perkembangan kerusakan kronis pada pasien dengan penyakit sistemik yang tidak terkontrol, beberapa pasien mungkin memerlukan terapi jangka panjang dengan glukokortikoid, terutama mereka dengan gangguan organ yang parah. Pada pasien-pasien ini, penambahan agen immunosupresif sebagai *glucocorticoids-sparing agent* dibenarkan, dengan selalu menimbang potensi manfaat dan risiko. Penggunaan agen immunosupresif dan glukokortikoid pada SSp didasarkan pada bukti-bukti dengan derajat yang sama, yang pada prinsipnya bermanfaat untuk mengurangi gejala sika dan parameter laboratorium, tetapi tidak berefek terhadap penyakit sistemik, serta didapatkan efek samping yang tinggi (antara 41-100%). Hingga saat ini, belum terdapat studi *head-to-head* yang membandingkan efikasi dan profil keamanan dari agen-agen immunosupresif pada SS primer-2002 (leflunomide, methotrexate, azathioprine, mycophenolate, cyclophosphamide), sehingga tidak ada agen immunosupresif yang lebih unggul dibandingkan agen immunosupresif yang lainnya. Namun, pemilihan agen immunosupresif dapat disesuaikan dengan mempertimbangkan karakteristik pasien atau komorbiditas dengan profil keamanan obat. Selain itu, tidak ada informasi yang tersedia tentang dosis, rute pemberian, dan lama pengobatan dengan menggunakan agen immunosupresif. Kami merekomendasikan evaluasi kasus per kasus mengikuti aturan serupa dengan yang dilaporkan untuk penyakit autoimun sistemik lainnya. Meskipun beberapa organisasi menyarankan penggunaan monoterapi dengan agen immunosupresif, tidak ada konsensus akhir pada opsi ini karena kurangnya penelitian yang menunjukkan kemanjuran regimen bebas glukokortikoid pada SS, dan fakta bahwa lebih dari 95% kasus yang dilaporkan menggunakan agen immunosupresif di SS primer-2002 juga mendapatkan glukokortikoid.²⁹ Penggunaan agen-agen immunosupresif juga telah digunakan pada pasien sindrom sjogren primer dengan hasil yang variatif.⁷⁴

Rekomendasi 13. Terapi agen biologis dapat dipertimbangkan pada penyakit SS sistemik yang berat dan refrakter

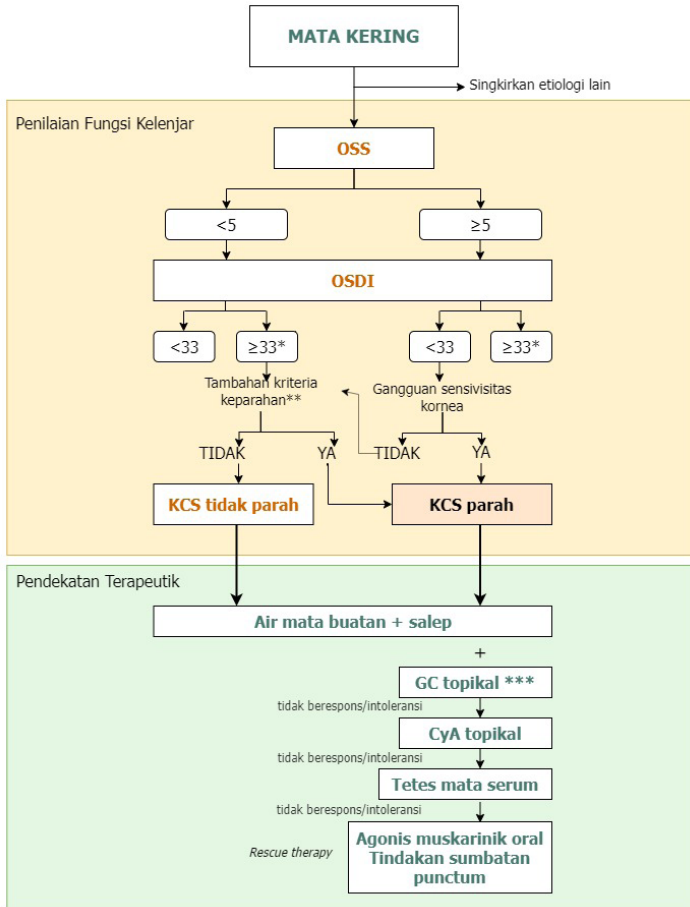
Beberapa agen biologis masih sedang diteliti penggunaannya dalam penatalaksanaan SS, namun jumlah penelitian yang ada masih sangat terbatas. EULAR merekomendasikan bahwa penggunaan rituximab dan belimumab dapat dipertimbangkan. Penggunaan rituximab dapat dipertimbangkan pada pasien dengan SSp sistemik dan pada pasien dengan penyakit sistemik refrakter yang parah.⁷⁵ Indikasi terbaik adalah untuk gejala yang terkait dengan vaskulitis terkait *cryoglobulinemia*. Belimumab juga dapat digunakan sebagai *rescue therapy*, maupun untuk penyakit SSp sistemik.⁷⁶

Rekomendasi 14. Pemilihan terapi mata kering pada SS terdiri dari terapi lokal dan sistemik yang disesuaikan dengan tingkat keparahannya

Pemilihan tata laksana mata kering pada SS diawali dengan penilaian OSS dan OSDI untuk menentukan derajat keparahan dari keratokonjungtivitis sika (KCS) yang dialami pasien. Pada KCS yang tidak berat maupun KCS berat, terapi lini pertama mencakup pemberian air mata buatan dan gel atau salep mata. Pemberian air mata buatan disarankan pada semua pasien SS, terutama air mata buatan yang menggunakan *methylcellulose* atau *hyaluronate*, serta tidak menggunakan zat pengawet. Air mata buatan ini dapat digunakan minimal 2 kali sehari, dan frekuensinya dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan. Gel atau salep mata menjadi alternatif dari air mata buatan yang dapat memberikan efek yang lebih tahan lama, tetapi lebih disarankan penggunaannya pada malam hari karena terkait dengan kenyamanan pasien.²⁹

Pada KCS berat, bila terapi lini pertama tidak memberikan respon yang adekuat, pasien dapat diberikan terapi tambahan berupa OAINS atau kortikosteroid dalam sediaan tetes mata. Namun, perlu diperhatikan bahwa penggunaan OAINS atau kortikosteroid tetes mata perlu dibatasi penggunaannya, yaitu maksimal selama 2-4 minggu untuk mencegah efek samping. Bila penggunaan OAINS atau kortikosteroid juga masih belum memberikan respon, EULAR menyatakan bahwa pasien dapat dipertimbangkan untuk diberikan terapi tambahan lain yang masih diteliti, yaitu siklosporin A topikal atau tetes mata dari serum darah. Bila setelah pemberian terapi tambahan tersebut pasien belum memberikan respon, maka terapi yang dapat disarankan adalah tindakan oklusi *punctal* dan pemberian agonis muskarinik oral seperti pilokarpin.^{29,55}

Selain pendekatan menurut derajat keparahan KCS sesuai dengan yang direkomendasikan oleh EULAR, pendekatan terapi mata kering pada SS dapat juga dilakukan mengikuti pedoman nasional pelayanan kedokteran (PNPK) yang telah diterbitkan oleh PERDAMI.²⁸ Pendekatan tata laksana ini dapat dilihat pada lampiran 2 dan 3.



Gambar 6.1. Algoritma penilaian fungsi kelenjar dan pendekatan terapi pada pasien dengan Sindrom Sjogren primer dengan mata kering²⁹ (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)

*Pertimbangkan nyeri neuropatik jika $OSS \leq 1$.

**Kriteria tambahan untuk tingkat keparahan:

1. Gangguan fungsi visual (fotofobia, perubahan ketajaman visual atau sensitivitas kontras rendah)
2. Blefarospasme (sekunder akibat peradangan mata)
3. Penyakit kelenjar meibom yang parah atau radang kelopak mata.

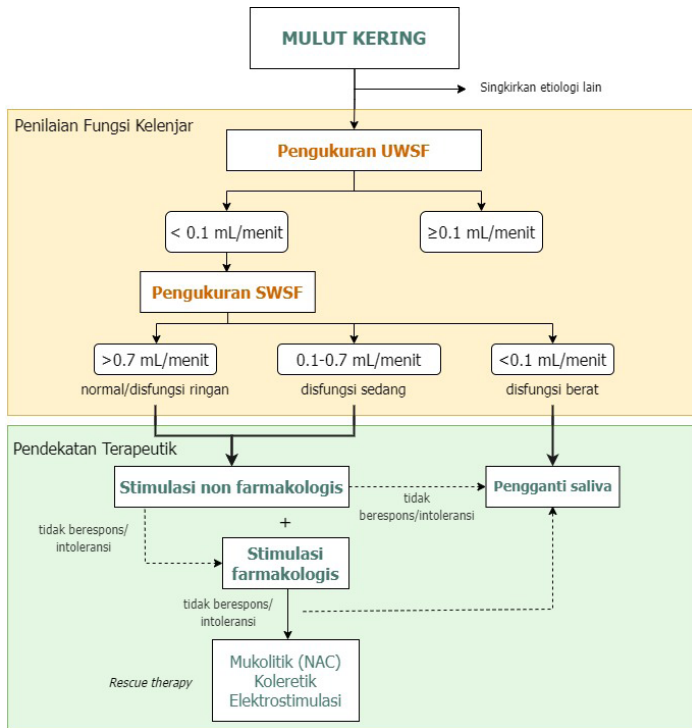
***Untuk indikasi jangka pendek (2–4 minggu).

CyA, ciclosporin A; GC, glukokortikoid; OSS, *ocular staining score*; OSDI, *ocular surface disease index*; KCS, keratokonjungtivitis sika

Rekomendasi 15. Pemilihan terapi mulut kering pada SS disesuaikan dengan tingkat keparahannya

Pendekatan terapeutik untuk mulut kering pada SS harus didasari pengukuran fungsi kelenjar ludah, dan bukan oleh keluhan subjektif pasien, karena faktor stres lingkungan dan pribadi dapat mempengaruhi keluhan subjektif mulut kering yang seringkali tidak sesuai dengan pengukuran objektif fungsi kelenjar.⁷⁷ Evaluasi dasar fungsi kelenjar saliva disarankan dengan mengukur aliran saliva secara keseluruhan sebelum memulai intervensi terapeutik, dengan mengesampingkan kondisi yang tidak berhubungan dengan SS (kandidiasis, sindrom mulut terbakar); skintigrafi saliva juga dapat dipertimbangkan.⁷⁸

Evaluasi keluhan subjektif mulut kering (xerostomia) dilakukan menggunakan *Summated Xerostomia Index-Indonesian version* (SXI-ID).⁷⁹ Evaluasi kondisi klinis mulut kering dapat menggunakan 2 pengukuran, yaitu laju air saliva tanpa stimulasi (LASTS) dan *Clinical Oral Dryness Score* (CODS).^{80,81} Ketiga pengukuran ini dilakukan sebelum memulai terapi dan dievaluasi secara berkala selama terapi.



Gambar 6.2. Algoritma penilaian fungsi kelenjar dan pendekatan terapi pada pasien sindrom Sjogren primer dengan kekeringan mulut²⁹ (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)
SWSF, *stimulated whole salivary flow*; UWSF, *unstimulated whole salivary flow*

Pada pasien dengan disfungsi kelenjar ringan, direkomendasikan untuk dilakukan stimulasi kelenjar non-farmakologi sebagai pendekatan terapi lini pertama menggunakan stimulan gustatori (permen asam bebas gula, tablet hisap, xylitol) dan/atau stimulan mekanis (permen karet bebas gula). Hal ini dipilih karena fungsi kelenjar saliva dapat dirangsang.²⁹ Terapi untuk manifestasi SSp pada mulut disesuaikan dengan pedoman *British Society for Rheumatology* yang telah disetujui oleh NICE.

Pada pasien dengan disfungsi kelenjar sedang, stimulasi farmakologi dengan agonis muskarinik dapat dipertimbangkan. Tiga *secretagogues* yang cocok untuk mengatasi mulut kering antara lain cevimeline hidroklorida hidrat (cevimeline), pilokarpin hidroklorida, dan anetholtrition. Dua obat (pilocarpin dan cevimeline) direkomendasikan untuk pengobatan kekeringan mulut, meskipun hanya pilokarpin

yang telah memiliki lisensi di seluruh dunia. Agonis muskarinik dapat diberikan untuk pasien dengan disfungsi kelenjar sedang atau pada disfungsi ringan yang refrakter atau yang tidak ingin menggunakan stimulasi non-farmakologi. Peningkatan dosis secara progresif hingga 15-20 mg/hari dapat dilakukan untuk mengurangi efek samping utama, yakni keringat berlebih. Pada pasien yang tidak toleran atau tidak berespon dengan agen muskarinik, beberapa agen koleretik (anetholtrithione) atau mukolitik (bromhexine, N-acetylcysteine) dapat digunakan sebagai *secretagogues*. Hubungan antara efek cevimeline pada sekresi air liur dan tingkat kerusakan kelenjar ludah dievaluasi dengan sialografi dan temuan histopatologi di kelenjar ludah minor labial. Pendekatan diagnostik ini dapat memberikan manfaat informasi prognostik tentang kemanjuran cevimeline pada pasien SS.²⁹ Penggunaan pilokarpin 5 mg sekali sehari ditingkatkan bertahap sampai 5 mg empat kali sehari apabila terdapat gejala sika yang signifikan.⁵⁵ Substitusi saliva harus dipertimbangkan sebagai pendekatan terapeutik lini pertama pada pasien dengan disfungsi kelenjar saliva yang berat, di mana kelenjar ludah tidak dapat dirangsang, baik dengan intervensi farmakologi atau non-farmakologi.²⁹

Chlorhexidine adalah antiseptik yang efektif yang dapat menghambat pembentukan plak pada gigi dan berguna untuk mengendalikan gingivitis. Banyak dokter spesialis penyakit mulut dan dokter gigi merekomendasikan berkumur dengan chlorhexidine bebas alkohol pada pasien SSP sebagai pengobatan pencegahan untuk penyakit gusi. Dapat digunakan dua kali sehari selama maksimal 2 minggu setiap 3 bulan. Penggunaan yang berlebihan dapat menyebabkan pewarnaan gigi.⁵⁵

Klorheksidin (CHX) telah dipelajari selama lebih dari 30 tahun sebagai agen antimikroba untuk mengendalikan pembentukan plak dan mencegah terjadinya karies. CHX merupakan basa kuat dan bersifat bakteriostatik bila diberikan pada konsentrasi rendah sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi, CHX bersifat bakterisida. Spektrum antibakterinya mencakup bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, jamur, dan ragi.⁸²

Obat kumur komersial yang mengandung CHX tersedia dalam beberapa konsentrasi (0.06%, 0.12% dan 0.2%). Penelitian yang membandingkan ketiga konsentrasi obat kumur CHX tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi 0.2% secara signifikan lebih baik dalam mencegah pembentukan plak subgingiva. Namun, obat kumur CHX 0.2% secara signifikan memberikan efek samping berupa hilangnya pengecap, serta rasa kebas pada lidah dan mulut. Obat kumur CHX konsentrasi 0.12% dan 0.2% direkomendasikan hanya untuk penggunaan jangka pendek.⁸³ Obat kumur CHX di Indonesia tersedia dengan merek dagang: Oralin[®], Minosep gargle[®] (0.1% dan 0.2%), Periokin[®].

Pengobatan kelainan di mulut akibat SS meliputi pengobatan dan pencegahan karies, mengurangi gejala di mulut, serta memperbaiki fungsi mulut. Pada umumnya terapi ditujukan pada perawatan gigi, kebersihan mulut, merangsang kelenjar liur, dan memberi sintetik air liur. Pada kasus ringan digunakan *sugar-free lozenges*, *cevimeline* atau *pilocarpin*.⁸⁴

Penggunaan fluoride topikal sangat penting untuk mencegah karies pada pasien SS. Pedoman terbaru yang disponsori oleh *Sjögren's Syndrome Foundation* (sjogrens.org) menyatakan bahwa fluoride topikal harus digunakan pada pasien dengan SS dan mulut kering.⁸⁵ Rekomendasi ini ditujukan untuk individu yang mengeluh mulut kering, terlepas dari apakah produksi saliva mereka rendah atau tidak. Rekomendasi fluoride mencerminkan tren ke arah pendekatan yang lebih agresif untuk menggunakan fluoride topikal pada individu yang melaporkan gejala xerostomia, terutama jika pasien memiliki permukaan akar yang terbuka (yang sangat rentan terhadap karies gigi). Data yang terbatas namun menggembirakan menunjukkan bahwa proses karies akar dapat diperlambat, atau bahkan dikembalikan, dengan aplikasi pernis fluoride 5% atau pernis klorheksidin yang baru diperkenalkan.^{82,86} Pernis fluoride diaplikasikan *in office* oleh dokter gigi.

Obat kumur yang mengandung fluoride tersedia dengan merek: Oral 70 (tidak tersedia di Indonesia), NeutraCare0 dari OralB0 (tidak tersedia di Indonesia), dan Listerine Total Care Mouthwash0 (mengandung alkohol). Gel atau semprotan yang mengandung fluoride tersedia dengan merek: Oral 70 (tidak tersedia di Indonesia), PreviDent Oral 70 gel dari Colgate Oral 70 (tidak tersedia di Indonesia).

Konsentrasi optimal fluoride dalam pasta gigi biasa telah disesuaikan dengan asumsi laju aliran saliva normal dan dengan mempertimbangkan ketersediaan fluoride dalam saliva normal. Konsentrasi fluoride dalam pasta gigi standar yang dijual bebas bervariasi antara 500 hingga 1000 bagian per juta (ppm) dan kadang-kadang bisa lebih tinggi. Pasien dengan keluhan mulut kering akan membutuhkan konsentrasi fluoride yang lebih tinggi dalam pasta gigi untuk mengimbangi kekurangan fluoride pada saliva. Pada kondisi tersebut, pasien dapat diberikan pasta gigi yang mengandung konsentrasi fluoride antara 2800 dan 5000 ppm. Sejumlah penelitian dan ulasan dari Cochrane telah menyimpulkan bahwa perlindungan karies gigi dapat meningkat dengan konsentrasi fluoride yang lebih tinggi. Tinjauan sistematis literatur dan konsensus Delphi juga mendukung hal tersebut.⁵⁵

Mengisap permen keras bebas gula atau menggunakan permen karet bebas gula akan merangsang produksi air liur. Permen karet dan permen keras yang tersedia umumnya mengandung soda kue untuk menetralkan asam, xylitol untuk membantu mencegah karies, dan teh hijau untuk memberikan manfaat antioksidan.⁶⁹

Xylitol merupakan karbohidrat yang tidak dapat difermentasi, memiliki efek meningkatkan pH rongga mulut dan melapisi permukaan gigi, sehingga dapat menurunkan karies dentis hingga 10%.⁸⁷ Penggunaan xylitol, baik yang dicerna atau dioleskan, telah direkomendasikan untuk membantu mencegah pembusukan.⁸⁵ Alasan penggunaan xylitol adalah bakteri penghasil asam di rongga mulut tidak dapat memetabolisme gula alkohol, sehingga menyebabkan pergeseran flora intraoral jauh dari promosi karies. Bukti penggunaan xylitol dalam pencegahan karies terutama berasal dari penelitian dengan anak-anak yang memiliki tingkat karies tinggi.⁶⁹

Penurunan produksi saliva pada pasien SS menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya kandidiasis oral, karena saliva kaya akan protein antimikroba yang membantu membatasi perlekatan *C. albicans* ke epitel oral. Saliva juga bertanggung jawab mempertahankan *C. albicans* dalam kondisi komensal di rongga mulut.⁸⁸

Penggunaan gigi tiruan, terutama dengan *hygiene* yang kurang baik juga meningkatkan risiko terjadinya kandidiasis oral. Lingkungan antara mukosa dan plat gigi tiruan (*denture-bearing area*) merupakan area yang rendah kadar oksigen, sangat minimal dialiri saliva, dan mempunyai pH yang rendah, sehingga meningkatkan aktivitas *secreted aspartyl proteinases* (SAP), suatu enzim kandida yang digunakan untuk menghancurkan sel membran pejamu, dan membantu *C. albicans* untuk menghindari sistem imun pejamu. Gigi tiruan yang sudah longgar dapat menimbulkan perlukaan pada mukosa oral yang merusak pertahanan mukosa (*mucosal barrier*) dan menyebabkan infiltrasi koloni kandida ke dalam jaringan dan terjadi infeksi.⁸⁸

Kandidiasis oral dapat memberikan gambaran sebagai kandidiasis akut pseudomembran (*oral thrush*), kandidiasis akut eritematosa (*antibiotic sore mouth*), kandidiasis kronik eritematosa atropik (*denture stomatitis*), keilitis angularis, kandidiasis kronik hiperplastik (*candidal leukoplakia*), dan *median rhomboid glossitis* (*atrophic glossitis/central papillary atrophy*).⁸⁸

Pada pasien *denture stomatitis*, sangat disarankan untuk memperbaiki *oral hygiene* dan gigi tiruan dengan melepaskan gigi tiruan saat tidur malam, menggunakan disinfektan (obat kumur CHX, obat kumur *hexetidine*, obat kumur yang mengandung *essential oil*) atau pembersih gigi tiruan, serta melakukan *relining* gigi tiruan.

Terapi farmakologis dibagi menjadi topikal dan sistemik. Terapi topikal berupa aplikasi medikasi pada area yang terinfeksi (mukosa dan permukaan gigi tiruan) dan terapi sistemik jika infeksi luas dan dianggap tidak mencukupi dengan terapi topikal saja.⁸⁹⁻⁹²

Pilihan pertama untuk terapi topikal pada kandidiasis oral adalah Nistatin 100.000 IU, 4x6 ml atau Nistatin oral gel 4 kali sehari (tidak tersedia di Indonesia) selama 7-14 hari. Pilihan terapi topikal lainnya adalah *miconazole oral gel* (Daktarin oral gel) 4 kali sehari atau *miconazole mucoadhesive tablets* 50 mg sehari (tidak tersedia di Indonesia), *clotrimazole gel* 1% 3 kali sehari (tidak tersedia di Indonesia), *ketokonazole gel* 2% (Xolegel) 3 kali sehari (tidak tersedia di Indonesia).^{89,93}

Pilihan pertama untuk terapi sistemik pada kandidiasis oral adalah flukonazole 50 – 100 mg per hari selama 7 hari atau flukonazole 100-200 mg per hari selama 7-14 hari untuk kasus sedang-berat. Pilihan terapi sistemik lainnya adalah^{89,93,94}:

- itrakonazole 100-200 mg per hari pada kasus refrakter terhadap flukonazol, dapat digunakan hingga 4 minggu
- posaconazole 400 mg 2 kali sehari selama 3 hari dilanjutkan 400 mg 1 kali sehari selama 4 minggu pada kasus refrakter terhadap flukonazol (tidak tersedia di Indonesia)
- voriconazole 200 mg 2x sehari selama 14 hari pada kasus refrakter terhadap flukonazol
- ketokonazole 200 mg per hari

Pada kasus kandidiasis oral rekuren, dapat digunakan flukonazole 100 mg 3 kali seminggu.

Rekomendasi 16. Penatalaksanaan edema kelenjar saliva pada SS berupa pemberian prednisolon oral atau metilprednisolon intramuskular jangka pendek pada inflamasi akut, dan pemijatan kelenjar pada inflamasi kronik

Pemeriksaan ultrasonografi awal dipertimbangkan untuk menilai peradangan aktif, infeksi, dan batu kelenjar saliva. USG dapat memberikan penilaian pada setiap pembengkakan baru di dalam kelenjar saliva utama dengan menggunakan sinyal Doppler, serta dapat membantu membedakan antara jinak dan lesi ganas.

Jika didapatkan peradangan akut dengan tidak adanya infeksi atau batu, maka pemberian prednisolon oral jangka pendek atau suntikan metilprednisolon intramuskular (biasanya 120 mg) dapat segera memperbaiki pembengkakan kelenjar ludah. Terdapat bukti bahwa pemijatan kelenjar ludah dapat membantu mengurangi ketidaknyamanan pada peradangan kelenjar ludah kronik.⁵⁵

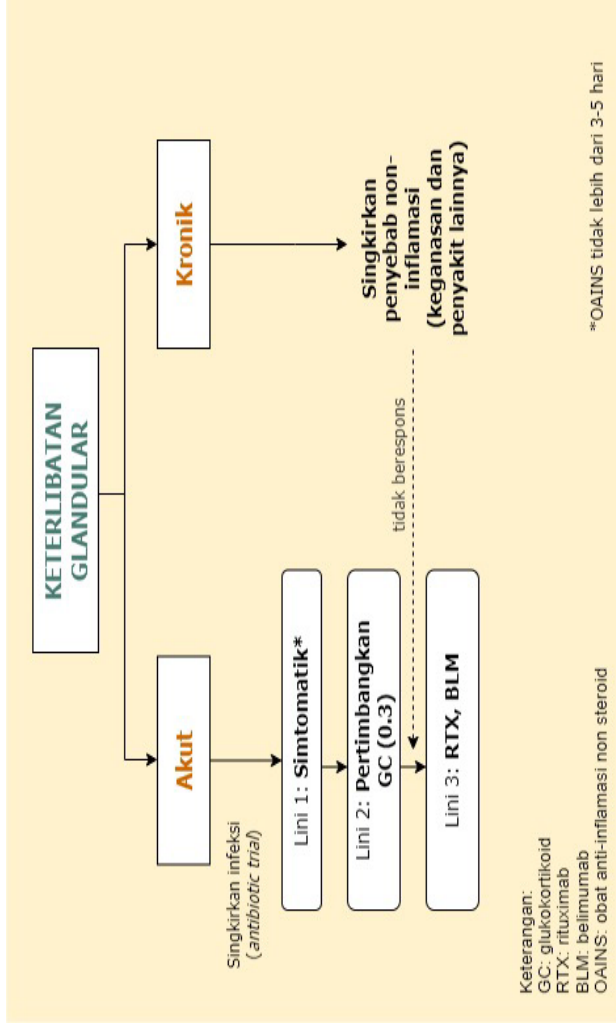
Rekomendasi 17. Pelembab vagina non-hormonal dengan atau tanpa estrogen topikal direkomendasikan pada pasien SS dengan kasus vagina kering

Perempuan dengan SS sering mengeluhkan kekeringan pada vagina. Pilokarpin dapat membantu kondisi tersebut dengan merangsang sekresi kelenjar. Terdapat bukti yang mendukung penggunaan pelembab non-hormonal untuk pengobatan kekeringan pada vagina oleh sebab apapun. Pelembab vagina yang digunakan secara teratur memiliki khasiat yang setara dengan pengganti hormon lokal untuk pengobatan gejala urogenital lokal seperti gatal-gatal, iritasi vagina dan dispareunia. Pasien dengan SS memiliki kekeringan vagina dan atrofi kulit genital. Terdapat bukti yang mendukung penggunaan produk yang mengandung estrogen topikal, seperti krim dan pessarium, pada pasien pasca-menopause dengan kekeringan dan atrofi vagina. Krim dan pessarium dengan estrogen topikal sama-sama efektif dalam mengatasi kekeringan pada vagina. Meskipun penyerapan sistemik dapat terjadi pada pemberian lokal, sampai saat ini tidak ada bukti terjadinya peningkatan risiko penebalan endometrium. Penggunaan terapi pengganti hormon lokal dapat mengurangi frekuensi berulang dari infeksi saluran kemih pada wanita pasca-menopause.⁵⁵

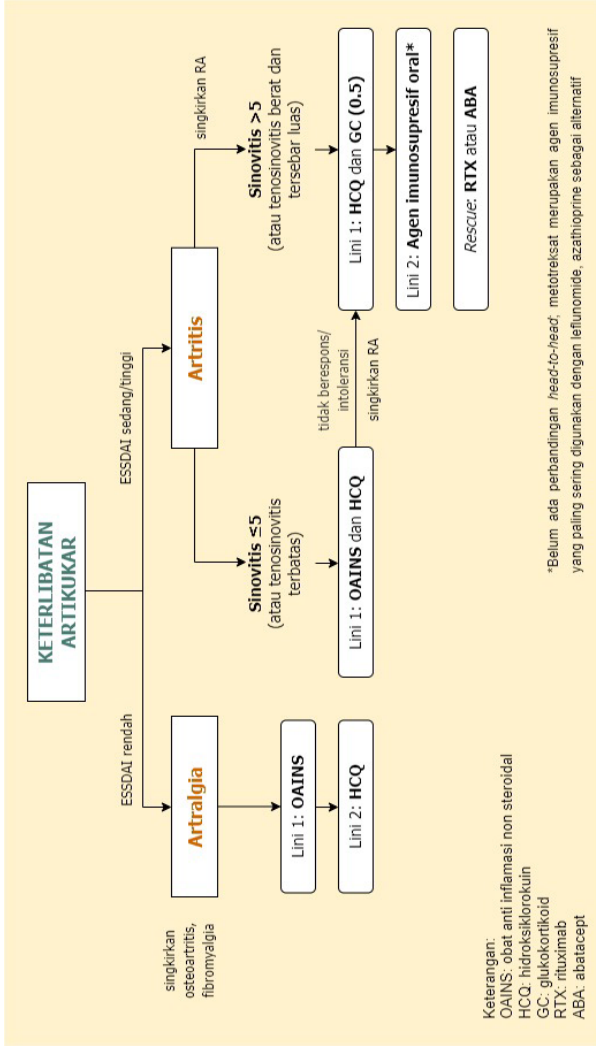
Rekomendasi 18. Pendekatan terapi sistemik untuk manifestasi organ spesifik (glandular, artikular, kulit, pulmoner, renal, neuropati perifer, sistem saraf pusat, hematologi) pada SS dimulai dengan glukokortikoid, agen immunosupresif, dan agen biologik atau kombinasi

Urutan penggunaan dari tiga kategori obat yang memberikan efek immunosupresif (glukokortikoid, agen immunosupresif, dan agen biologik) pada SS didasarkan pada pendekatan yang serupa pada penyakit autoimun sistemik lain seperti SLE atau vaskulitis. Sebagai aturan umum, untuk sebagian besar SS dengan keterlibatan sistemik, glukokortikoid dapat dianggap sebagai pilihan lini pertama pada pasien dengan penyakit sistemik aktif, dan agen immunosupresif dan biologis sebagai pilihan lini kedua/ketiga untuk digunakan pada pasien yang tidak toleran atau refrakter terhadap glukokortikoid, pasien dengan penyakit parah, atau pasien yang diantisipasi penggunaan glukokortikoid jangka panjang.²⁹

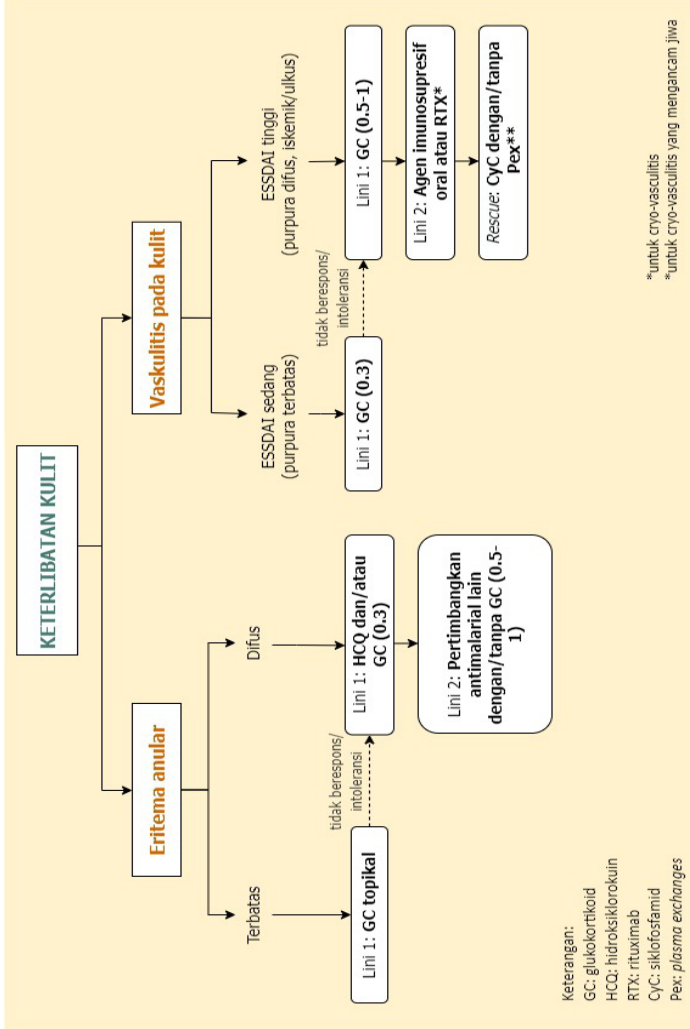
EULAR menyusun serangkaian algoritma pemilihan terapi sistemik untuk masing-masing manifestasi organ spesifik, yaitu keterlibatan glandular, artikular, kulit, pulmoner, renal, neuropati perifer, sistem saraf pusat, hematologi. Algoritma ini dapat dilihat pada gambar 3.1-3.8.



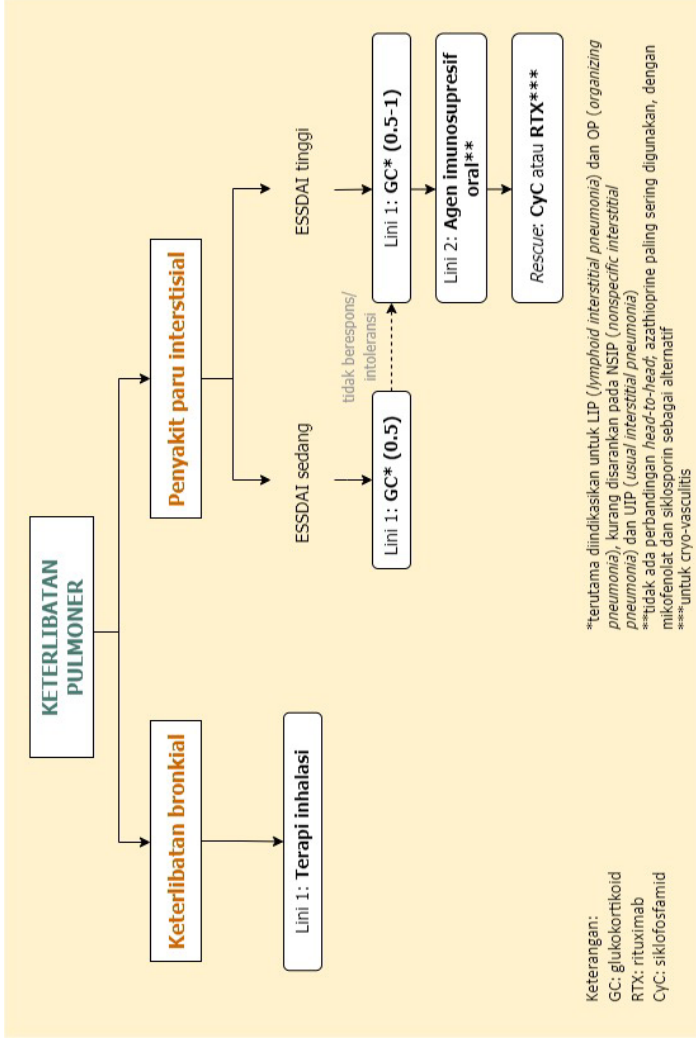
Gambar 6.3. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Glandular²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)



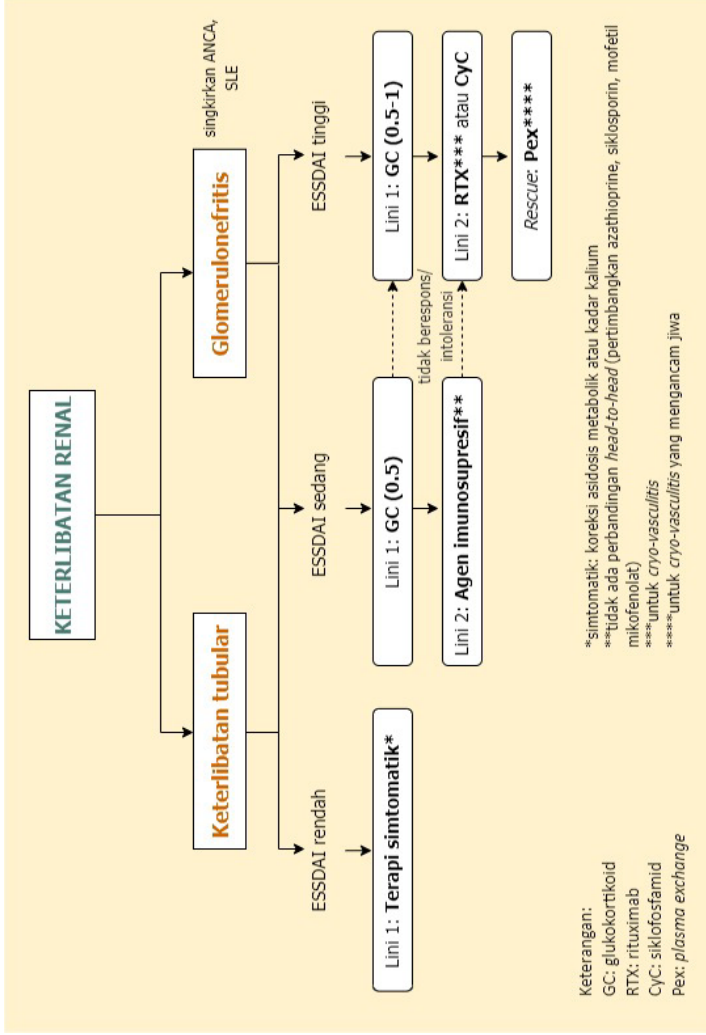
Gambar 6.4. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Artikular ²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)



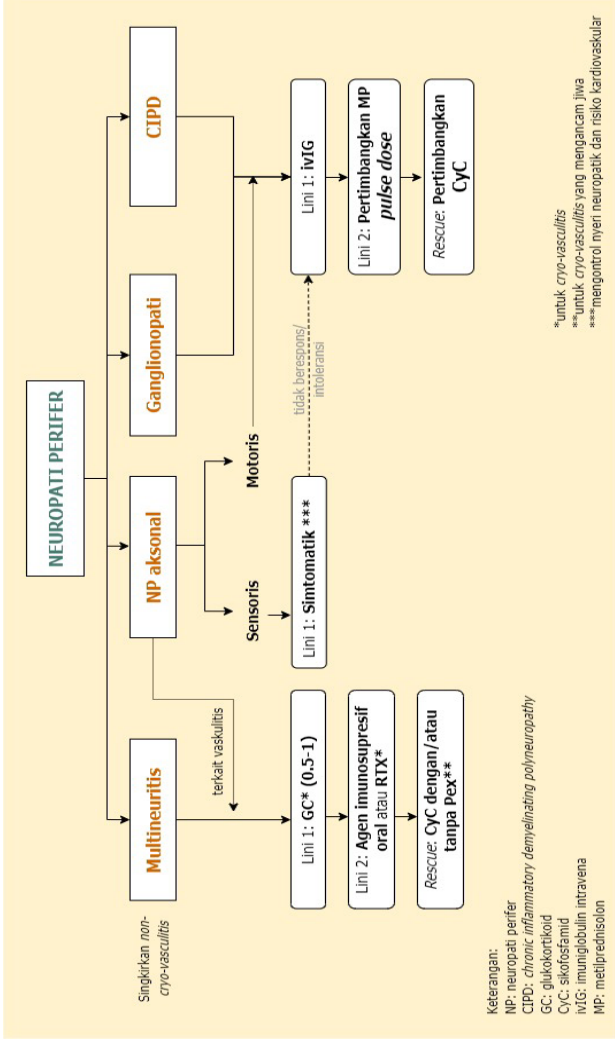
Gambar 6.5. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Kulit²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)



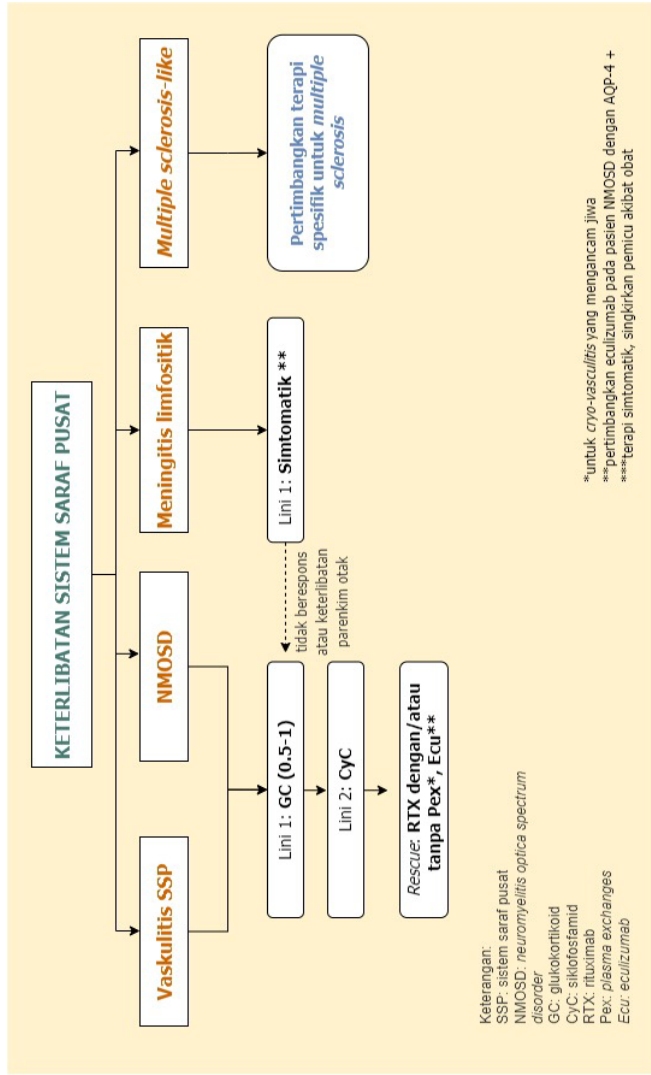
Gambar 6.6. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Pulmoner²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)



Gambar 6.7. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Renal²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)

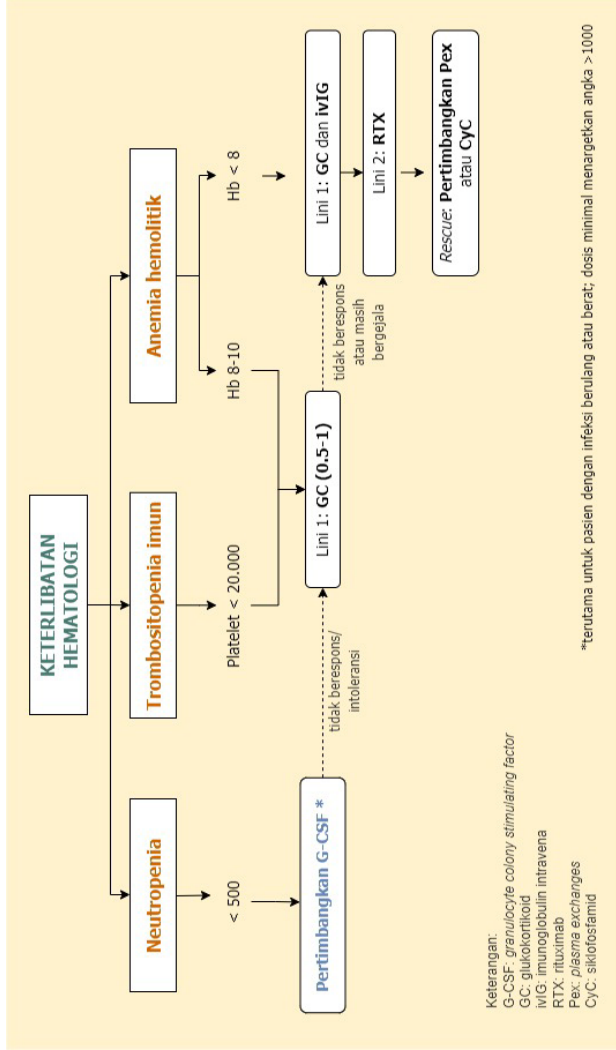


Gambar 6.8. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Neuropati Perifer²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)



Gambar 6.9. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Sistem Saraf Pusat²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)

Keterangan: hingga saat rekomendasi ini dibuat, *eculizumab* belum tersedia di Indonesia



Gambar 6.10. Algoritma Pemilihan Terapi Sistemik pada SS dengan Keterlibatan Hematologi²⁹
 (disadur dan dimodifikasi dari rekomendasi EULAR)

BAB VII

PROGNOSIS

No.	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
19	Faktor prognostik SS dinilai dari aktivitas penyakit, keterlibatan ekstra glandular, rendahnya kadar komplemen, ada tidaknya krioglobulinemia, dan adanya penyakit komorbid yang lain	II	B	9,1

Rekomendasi 19. Faktor prognostik SS dinilai dari aktivitas penyakit, keterlibatan ekstra glandular, rendahnya kadar komplemen, ada tidaknya krioglobulinemia, dan adanya penyakit komorbid yang lain

Faktor prognostik SS dinilai dari aktivitas penyakit, keterlibatan ekstra glandular, rendahnya kadar komplemen, ada tidaknya krioglobulinemia, dan adanya penyakit komorbid yang lain.^{95,96}

Secara umum, laporan peningkatan mortalitas masih berbeda-beda pada berbagai penelitian. Terdapat penelitian yang melaporkan tidak adanya peningkatan mortalitas yang signifikan pada SSp. Namun, terdapat pula penelitian yang menunjukkan peningkatan mortalitas pada SS hingga dua kali lipat jika dibandingkan dengan populasi normal. Adanya keterlibatan ekstra glandular dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan meningkatkan mortalitas, seperti yang ditunjukkan pada beberapa penelitian.⁹⁶

Beberapa faktor yang menentukan prognosis yang buruk pada SS yaitu⁹⁵⁻⁹⁸:

1. Usia tua saat diagnosis ditegakkan
2. Poliartritis
3. Vaskulitis
4. Fenomena Raynaud
5. Limfoma

Pada pasien SS dengan limfoma, faktor yang mempengaruhi prognosis adalah besarnya tumor dan derajat (*grade*) dari limfoma itu sendiri

6. Tumor padat
7. Rendahnya kadar komplemen, terutama komplemen C3 dan C4, berkaitan dengan prognosis buruk seperti perkembangan ke arah limfoma dan kematian.
8. Krioglobulinemia
9. Penyakit paru interstisial

10. Keterlibatan ginjal

11. Pembesaran kelenjar parotis dan skintigrafi parotis abnormal

Berikut adalah data dari beberapa laporan penelitian mengenai prognosis pada SS:

- Pada suatu penelitian retrospektif pada 723 pasien SS primer yang dipantau selama 6 tahun, ternyata mortalitas pada pasien SSp sama dengan populasi umum⁹⁹
- Studi lain yang melibatkan 1045 pasien SS, limfoma, kerusakan organ karena kelainan paru dan ginjal, serta vaskulitis dapat meningkatkan angka kematian pasien SS.¹⁰⁰
- Pada tahun 2015, suatu *systematic review and meta-analysis* dari penelitian kohort menunjukkan peningkatan mortalitas pada pasien SS dengan vaskulitis, hipokomplementemia, dan krioglobulinemia.⁹⁵

Beberapa temuan laboratorium dan gambaran klinis mempengaruhi prognosis SS. Sebagai contoh, penyakit kelenjar eksokrin yang berat berkaitan dengan risiko terjadinya limfoma. Pasien dengan vaskulitis pada kulit lebih sering mengalami kelainan ekstra glandular termasuk limfoma, serta mempunyai tingkat mortalitas yang lebih tinggi oleh karena komplikasi limfoma.

Hipokomplementemia merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya kematian prematur. Pada suatu penelitian yang memeriksakan variabel klinis dan laboratorium pada pasien SS, analisis multivariat menunjukkan bahwa penurunan kadar komplemen C4 merupakan faktor risiko kematian dini (*hazard ratio* [HR] 4.39, 95% CI 2.18-8.83).⁹⁹

Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis ILD pada SS mencakup purpura, penurunan kadar komplemen C4, *mixed monoclonal cryoglobulinemia*, hipertensi pulmonal, and limfoma. Gambaran ILD yang berkaitan dengan prognosis buruk adalah perubahan retikular yang luas pada *High Resolution Computed Tomography (HRCT)* and banyaknya fokus fibroblas pada gambaran biopsi.^{101,102}

Penelitian yang dilakukan oleh Fragkiadaki dkk. menunjukkan bahwa parameter klinis, hematologi, serologi, dan histopatologi yang ditemukan pada saat awal terdiagnosis SS, dapat memprediksi timbulnya *non-Hodgkin lymphoma* (NHL). Risiko terjadinya NHL pada SS 7-19 kali lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Faktor risiko terjadinya NHL pada SS adalah pembesaran kelenjar ludah, limfadenopati, fenomena Raynaud, anti-SSA dan anti-SSB positif, faktor reumatoid positif, monoklonal gamopati, serta kadar komplemen C4 yang rendah.¹⁰³

LAMPIRAN

Lampiran 1: *EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*

Domain	Activity Level	Description	
Constitutional Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss	No	0	Absence of the following symptoms
	Low	3	Mild or intermittent fever (37.5–38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5–10% of body weight
	Moderate	6	Severe fever (>38.5°C)/ night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight
Lymphadenopathy and lymphoma Exclusion of infection	No	0	Absence of the following features
	Low	4	Lymphadenopathy ≥1 cm in any nodal region or ≥2 cm in inguinal region
	Moderate	8	Lymphadenopathy ≥2 cm in any nodal region or ≥3 cm in inguinal region, and/ or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)
	High	12	Current malignant B-cell proliferative disorder
Glandular Exclusion of stone or infection	No	0	Absence of glandular swelling
	Low	2	Small glandular swelling with enlarged parotid (≤3 cm), or limited submandibular (≤2 cm) or lachrymal swelling (≤1 cm)
	Moderate	4	Major glandular swelling with enlarged parotid (>3 cm), or important submandibular (>2 cm) or lachrymal swelling (>1 cm)
Articular Exclusion of osteoarthritis	No	0	Absence of currently active articular involvement
	Low	2	Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)
	Moderate	4	1–5 (of 28 total count) synovitis
	High	6	≥6 (of 28 total count) synovitis
Cutaneous Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage	No	0	Absence of currently active cutaneous involvement
	Low	3	Erythema multiforma
	Moderate	6	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus
	High	9	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis

Pulmonary Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use, etc)	No	0	Absence of currently active pulmonary involvement
	Low	5	Persistent cough due to bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: no breathlessness and normal lung function test
	Moderate	10	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NHYA II) or abnormal lung function tests restricted to: 70% >DLCO ≥40% or 80% >FVC≥60%
	High	15	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III, IV) or with abnormal lung function tests: DLCO <60%
Renal Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage and renal involvement not related to the disease. If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first	No	0	Absence of currently active renal involvement with proteinuria due to damage
	Low	5	Evidence of mild active renal involvement, limited to tubular acidosis without renal failure or glomerular involvement with proteinuria (between 0.5 and 1 g/day) and without haematuria or renal failure (GFR ≥60 mL/min)
	Moderate	10	Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR <60 mL/min) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/day and without haematuria or renal failure (GFR ≥60 mL/min) or histological evidence of extra-membranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate
	High	15	Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria >1.5 g/day, or haematuria or renal failure (GFR <60 mL/min), or histological evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia related renal involvement
Muscular Exclusion of weakness due to corticosteroids	No	0	Absence of currently active muscular involvement
	Low	6	Mild active myositis shown by abnormal EMG, MRI* or biopsy with no weakness and creatine kinase (N≤CK≤2N)
	Moderate	12	Moderately active myositis proven by abnormal EMG, MRI* or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase (2N<CK≤4N)
	High	18	Highly active myositis shown by abnormal EMG, MRI* or biopsy with weakness (deficit ≤3/5) or elevated creatine kinase (>4N)

PNS Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease	No	0	Absence of currently active PNS involvement
	Low	5	Mild active PNS involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia *Proven small fibre neuropathy
	Moderate	10	Moderately active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with maximal motor deficit of 4/5, pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis, ganglionopathy with symptoms restricted to mild/moderate ataxia, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with mild functional impairment (maximal motor deficit of 4/5 or mild ataxia) Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)
	High	15	Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit $\leq 3/5$, peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex, etc), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit $\leq 3/5$ or severe ataxia
CNS Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease	No	0	Absence of currently active CNS involvement
	Moderate	10	Moderately active CNS features, such as cranial nerve involvement of central origin, optic neuritis or multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment
	High	15	Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischaemic attack, seizures, transverse myelitis, lymphocytic meningitis, multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit

Haematological For anaemia, neutropenia, and thrombopenia, only auto-immune cytopenia must be considered Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia	No	0	Absence of autoimmune cytopenia
	Low	2	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ($1000 < \text{neutrophils} < 1500/\text{mm}^3$), and/or anaemia ($10 < \text{haemoglobin} < 12 \text{ g/dL}$), and/or thrombocytopenia ($100.000 < \text{platelets} < 150.000/\text{mm}^3$) or lymphopenia ($500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$)
	Moderate	4	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ($500 \leq \text{neutrophils} \leq 1000/\text{mm}^3$), and/or anaemia ($8 \leq \text{haemoglobin} \leq 10 \text{ g/dL}$), and/or thrombocytopenia ($50.000 \leq \text{platelets} \leq 100.000/\text{mm}^3$) Or lymphopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$)
	High	6	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ($\text{neutrophils} < 500/\text{mm}^3$), and/or or anaemia ($\text{haemoglobin} < 8 \text{ g/dL}$) and/or thrombocytopenia ($\text{platelets} < 50.000/\text{mm}^3$)
Biological	No	0	Absence of any of the following biological feature
	Low	1	Clonal component and/or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 16 and 20 g/L
	Moderate	2	Presence of cryoglobulinemia and/ or hypergammaglobulinemia or high IgG level $> 20 \text{ g/L}$, and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ($< 5 \text{ g/L}$)

Lampiran 2: Tingkat derajat keparahan mata kering menurut INOIS²⁸

	Ringan	Sedang	Berat
Ketidaknyamanan, Keparahan dan Frekuensi	Kadang-kadang terutama pada kondisi yang pengaruh lingkungan	Sering muncul dengan/ atau tanpa pengaruh lingkungan	Sering, berat atau terus menerus tanpa pengaruh lingkungan
Gangguan penglihatan	Tidak ada gangguan	Gangguan ringan namun tidak mengganggu kegiatan sehari - hari	Gangguan penglihatan berat yang mempengaruhi kegiatan sehari-hari secara terus-menerus
Injeksi konjungtiva	Tidak ada	Ada sampai ringan	Sedang sampai berat
Pewarnaan			
Konjungtiva	Tidak ada	Terwarnai < 9 <i>spots</i>	Terwarnai > 9 <i>spots</i>
Kornea (keparahan/ lokasi)	Tidak ada	Terwarnai < 5 <i>spots</i>	Terwarnai > 5 <i>spots</i>

Lampiran 3: Rekomendasi tata laksana mata kering berdasarkan tingkat keparahan menurut pedoman nasional pelayanan kedokteran yang ditetapkan PERDAMI²⁸

Langkah 1 (untuk derajat keparahan ringan, sedang dan berat)	Langkah 2 (untuk derajat keparahan sedang dan berat)	Langkah 3 (untuk derajat keparahan berat saja)
Edukasi mengenai kondisi, penatalaksanaan, terapi dan prognosis	Apabila langkah 1 tidak cukup, dapat dipertimbangkan: Memberikan <i>non-preserved tear substitute</i> , sesuai kebutuhan	Apabila langkah 2 tidak cukup, dapat dipertimbangkan: Melakukan <i>tear conservation</i> (oklusi <i>punctum</i> atau menggunakan <i>goggles</i>)
Modifikasi faktor lingkungan	Mengidentifikasi dan terapi kemungkinan blefaritis akibat demodex	Untuk terapi MGD dapat ditambahkan <i>Intense pulse light therapy</i> di ruang pemeriksaan jika fasilitas tersedia
Edukasi mengenai modifikasi diet yang bermanfaat antara lain suplemen oral asam lemak esensial	Memberikan <i>overnight treatment (ointment)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kombinasi antibiotik dan kortikosteroid topikal pada kelopak mata untuk blefaritis anterior bila ada, maksimal 4 kali sehari, selama 2 minggu - Topikal kortikosteroid dengan durasi terbatas, maksimal 4 kali sehari, selama 2 minggu - Topikal <i>secretagogues</i>, seperti diquafasol, dengan dosis maksimal 6 kali sehari - Bila diperlukan antiinflamasi lebih dari 2 minggu, sebaiknya diganti dengan topikal <i>immunomodulator</i> seperti <i>cyclosporine</i> - Topikal LFA-1 antagonist (<i>Lifitegrast</i>) - Oral <i>tetracycline</i>, <i>doxycycline</i>, atau <i>macrolide</i>
Mencari faktor risiko: identifikasi, modifikasi atau mengganti obat-obatan sistemik dan topikal yang berpotensi memicu <i>mata kering</i>	<i>Physical expression of meibomian gland</i> (tanpa menggunakan alat)	Jika tidak membaik dapat ditambahkan: <ul style="list-style-type: none"> - Oral <i>secretagogues</i>, seperti <i>acetyl cysteine</i> - <i>Autologous/allogenic serum eye drop</i>

DAFTAR PUSTAKA

1. Parisis D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(7):2299.
2. Vitali C, Minniti A, Pignataro F, Maglione W, del Papa N. Management of Sjogren's Syndrome: Present Issues and Future Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8(67688):5.
3. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
4. Mathews P, Robinson S, Gire A, Baer A, Akpek E. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjogren's Syndrome. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239769.
5. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* Aug. 2001;11(323):334–6.
6. Birt J, Tan Y, Mozaffarian N. Sjogren's syndrome: managed care data from a large United States population highlight real-world health care burden and lack of treatment options. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):98–107.
7. Stefanski A, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester G, Diagnosis DTT. The diagnosis and treatment of sjogren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(20):354–61.
8. Rosas J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu J, Martínez-Taboada V, Olivé A, et al. ESSDAI activity index of the SJOGRENSER cohort: analysis and comparison with other European cohorts. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):991–9.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren Syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821.
10. Vivino F, Bunya V, Massaro-Giordano G, Johr C, S G, others. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019;203:81–121.

11. van Nimwegen J, Arends S, van Zuiden G, Vissink A, Kroese F, Bootsma H. The impact of primary Sjogren's syndrome on female sexual function. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(7):1286–93.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, Camps M, Casanovas A, others. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology*. 2014;53(2):321–31.
13. Roguedas A, Misery L, Sassolas B, Masson G, Pennec Y, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):632–6.
14. Kampolis C, Fragkioudaki S, Mavragani C, Zormpala A, Samakovli A, Moutsopoulos H. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(112):94–101.
15. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestation of Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25:110–23.
16. Luczak A, Malecki R, Kulus M, Madej M, Szahidewicz-Krupska E, Dorozko A. Cardiovascular risk and endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome is related to the disease activityNo Title. *Nutrients*. 2021;13(6):1–12.
17. Retamozo S, Brito-Zeron P, Morcillo C, Kostov B, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M. Digestive involvement in primary Sjogren's syndrome. In: Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Morcillo C, Kostov B, Acar-Denizli N, others, editors. Ramos-Casals M. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 271–92.
18. Goules A, Tatouli I, Moutsopoulos H, Tzioufas A. Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheumatism*. 2013;65(11):2945–53.
19. McCoy S, Baer A. Neurological complication of Sjogren's syndrome: diagnosis and management. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017;3(4):275–88.
20. Perzynska-Mazan J, Maslinska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Reumatologia*. 2018;56(2):99–105.
21. Martinez V, Leal C, Moreno D. Hematological changes as the initial manifestation of Sjogren's syndrome. *Rev Colomb Rheumatol*. 2018;25:55–8.

22. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestation of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):438-48.
23. Buckley R. Assessment and management of dry eye disease: Eye. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):200-3.
24. Wisenthal RW, Daly MK, Freitas DD et al. BCSC External Disease and Cornea 2020-2021. *American Academy of Ophthalmology*. 2022;8.
25. Akpek E, Lindsley K, Adyanthaya R, Swamy R, Baer A, McDonnell P. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1242-52.
26. Sjögren's Syndrome Foundation. Sjögren's Syndrome Foundation Releases Clinical Practice Guidelines for Ocular Management in Sjögren's Patients. 2019;5-8.
27. Vivino F, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, others. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):531-51.
28. Asyari F, Winarto, Djohani E, Sjamsoe S, Tribowo A. Pedomana nasional pelayanan kedokteran: dry eye. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia;
29. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, de Vita S, Dorner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's Syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
30. Foulks G, Forstot S, Donshik P, Forstot J, Goldstein M, Lemp M, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015;13(2):118-32.
31. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;30(6):247-55.
32. Zhang Y, Garcia-Ibanez L, Toellner K. Regulation of germinal center B-cell differentiation. *Immunol Rev*. 2016;270(1):8-19.
33. Gottenberg J, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e59868.

34. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos E. Diagnostic performance of tear function tests in Sjogren's syndrome patients. *Eye (Lond)*. 2007;21(2):229–37.
35. Mizuno Y, Yamada M, Miyake Y. Association between clinical diagnostic tests and health-related quality of life surveys in patients with dry eye syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4):259–65.
36. Wakamatsu T, Sato E, Matsumoto Y, Ibrahim O, Dogru M, Kaido M, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjogren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):144–50.
37. Whitcher J, Shiboski C, Shiboski S, Heidenreich A, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405–15.
38. Qiu X, Gong L, Lu Y, Jin H, Robitaille M. The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjogren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):359–66.
39. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, et al. Clinical practice guideline for Sjogren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol*. 2018;28(3):383–408.
40. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):255–64.
41. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjoren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol*. 2003;76(912):880–4.
42. Both T, Hoorn E, Zietse R, van Laar J, Dalm V, Brkic Z, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):933–9.
43. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R, Bootsma H, Bowman S, Dorner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2230–8.

44. le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):269.
45. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Others. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1161–8.
46. Brito-Zerón P, Retamozo S, Syndrome RCMPS. Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 1(3):198–209.
47. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103–9.
48. Meiners P, Vissink A, Kroese F, Spijkervet F, Smitt-Kamminga N, Abdulahad W, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1393–6.
49. Ramos-Casals M, Tzioufas A, Stone J, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452–60.
50. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington H. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9.
51. Pucker A, Ng S, Nichols J. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD009729.
52. Ng W, Bowman S. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):844–53.
53. Theander E, Andersson S, Manthorpe R, Jacobsson L. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome: 5 year follow up. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1495–502.
54. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad A, Jonsson R, Brun J. A five- year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R167.

55. Price E, Rauz S, Tappuni A, Sutcliffe N, Hackett K, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjogren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1828.
56. Strömbeck B, Theander E, Jacobsson L. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):868–71.
57. Miyamoto S, Lendrem D, Ng W, Hackett K, Valim V. Managing fatigue in patients with primary Sjogren's syndrome: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2019 Apr;11:77–88.
58. Aragona P, Giannaccare G, Mencucci R, Rubino P, Cantera E, Rolando M. Modern approach to the treatment of dry eye, a complex multifactorial disease: a P.I.C.A.S.S.O. board review. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(4):446–53.
59. Li N, He J, Schwartz C, Gjorstrup P, Bazan H. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):431–9.
60. Rice J, White A, Scarpati L, Wan G, Nelson W. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017;39(11):2216–29.
61. Nath T, Roy S, Kumar H, Agrawal R, Kumar S, Satsangi S. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(1):28–32.
62. Weng C, Kim J, Leng T, Weng C, Kim J, Lim J, et al. Hydroxychloroquine Toxicity [Internet]. *American Academy of Ophthalmology*. 2022 [cited 2022 May 31]. Available from: https://eyewiki.aao.org/Hydroxychloroquine_Toxicity
63. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71–82.
64. López-Pintora R, Castrob M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin*. 2015;11(6):387–94.
65. González S, Sung H, Sepúlveda D, González M, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2014;20(2):153–61.

66. Cartee D, Maker S, Dalonges D, Manski M. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *The Journal of Dental Hygiene*. 2015;89(6):365-71.
67. Touger-Decker R, van Loveren C. Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):881S-892S.
68. Lim Y, Totsika M, Morrison M, Punyadeera C. Oral microbiome: A New biomarker reservoir for oral and oropharyngeal cancers. *Theranostics*. 2017;7(4313):21.
69. Ava JWUD. Maintaining the Oral Health of Patients With Sjögren's Syndrome [Internet]. *Dimensions of Dental Hygiene*. *Dimensions of Dental Hygiene*; 2018 [cited 2022 May 31]. Available from: <https://dimensionsofdentalhygiene.com/article/maintaining-oral-health-patients-sjogrens/>
70. Peric T, Markovic D, Petrovic B, Radojevic V, Todorovic T, Others. Efficacy of pastes containing CPP-ACP and CPP-ACFP in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Oral Investig*. 2015;19(9):2153-65.
71. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjogren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;112(3):121-9.
72. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman S, Theander E, Brun J, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjogren's syndrome with EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):382-9.
73. Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, Fernandes M, Lopes M, Fialho S, et al. 2021 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjogren's syndrome. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2021;61(1):54. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00208-1>
74. van der Heijden E, Kruize A, Radstake T, van Roon J. Optimizing conventional DMARD therapy for Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(5):480-92.
75. Chen Y, Wang X, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab Therapy for Primary Sjogren's Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;2:12.

76. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):526–31.
77. Skopouli F, Katsiogiannis S. How stress contributes to autoimmunity-lessons from Sjogren's syndrome. *FEBS Lett.* 2018;592(1):5–14.
78. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-DE-Lis M. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheum Dis.* 2010;37(3):585–90.
79. Wimardhani YS, Rahmayanti F, Maharani DA, Mayanti W, Thomson WM. The validity and reliability of the Indonesian version of the Summated Xerostomia Inventory. *Gerodontology.* 2021;38(1):82–6.
80. Martinez-Ceballos MA, Aguilera N, Garzon-Gonzalez KC, Cajamarca-Baron J, Alzate-Granados JP, Others. Unstimulated whole salivary flow in Sjögren's Syndrome: systematic literature review and meta-analysis. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):8.
81. Das P, Challacombe SJ. Dry Mouth and Clinical Oral Dryness Scoring Systems. *Prim Dent J.* 2016;5(1):77–9.
82. Slot D, Vaandrager N, van Loveren C, van Palenstein Helderma WH. The effect of chlorhexidine varnish on root caries: a systematic review. *Caries Res.* 2011;45(2):162–73.
83. Haydari M, Bardakci AG, Koldslund OC, Aass AM, Sandvic L, Others. Comparing the effect of 0.06% -, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):118.
84. Yuliasih. Sindrom sjogren. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II.* 4th ed. Jakarta; 2006. p. 1193–6.
85. Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, others. Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease: Dental caries prevention. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(4):295–305.
86. Weyant R, Tracy S, Anselmo T, Beltran-Aguilar ED, Donly KJ, others. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2013;144(11):1279–91.

87. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am.* 2016;60(2):435–43.
88. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1):15.
89. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Perez M, Bagan J v. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(5):e576–82.
90. Evidence Regarding the Treatment of Denture Stomatitis. *J Prosthodont.* 2016;25(4):288–301.
91. Papadiochou S. Hygiene practices in removable prosthodontics: A systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2017;16(2):179–201.
92. Emami E, Kabawat M, Rompre PH, Feine JS. Linking evidence to treatment for denture stomatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dent.* 2014;42(2):99–106.
93. Quindos G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(2):e172–80.
94. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.* 2017;223(9):675–81.
95. Singh A, Singh S, Matteson E. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):450–60.
96. Horvath F, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren’s syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:647507.
97. Nannini C, Jebakumar A, Crowson C, Ryu J, Matteson E. Primary Sjogren’s syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003569.
98. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren’s syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(5):467–72.

99. Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741-7.
100. Brito-Zerón P, Kostov B, Solan R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systematic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):348-55.
101. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjogren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One.* 2013;8(9):e73774.
102. Kokosi M, Riemer E, Highland K. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):489-500.
103. Fragkioudaki S, Mavragani C, Moutsopoulos H. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren Syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3766.

ISBN 978-979-3730-46-2



9

789793

730462