Diagnosis dan Pengelolaan

Sklerosis Sistemik

REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2023

Diagnosis dan Pengelolaan

Sklerosis Sistemik

REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

2023

Diagnosis dan Pengelolaan Sklerosis Sistemik

Gambar sampul oleh: Anita Suhamto

xii + 115 halaman

ISBN 978-979-3730-45-5

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 2020" conducted by the National Center for Global Health and Medicine under the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

TIM PENYUSUN

Dr. dr. Sumartini Dewi, SpPD-KR, M.Kes
dr. Jeffrey Arthur Onkowijaya, SpPD-KR
Dr. dr. Awalia, SpPD-KR
dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, SpPD-KR
dr. Joko Rilo Pambudi, SpPD-KR
dr. Herlina Yani, SpPD-KR, Mked(PD)
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

UCAPAN TERIMAKASIH

dr. Aditya Herbiyantoro
dr. Mutiara Rahmah Amari
dr. Isma Fadlilatus Sa'diyah

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 Sklerosis Sistemik" ini berhasil disusun oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA).

Sklerosis sistemik (SSc) atau dikenal juga dengan skleroderma adalah penyakit reumatik autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya fibrosis kulit dan fibrosis organ viseral seperti pembuluh darah perifer, sistem pencernaan, kardiopulmonal, dan ginjal. Penyakit ini cukup jarang ditemukan, dan menempati urutan ketiga setelah Lupus Eritematosus Sistemik dan Artritis Reumatoid. SSc memiliki prognosis yang lebih buruk dari populasi normal dan dibandingkan penyakit reumatik autoimun lainnya. Prognosis pasien SSc dengan keterlibatan organ viseral dan komplikasi pada organ mayor lebih buruk dibandingkan pasien SSc dengan keterlibatan kulit saja. Pasien SSc yang terlambat di diagnosis, terlambat mendapatkan terapi yang tepat dan komprehensif, dapat mengalami penurunan derajat fungsional dan kualitas hidup, bahkan dapat menyebabkan kematian.

Hingga saat ini belum ada pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Sklerosis Sistemik di Indonesia yang menjelaskan bagaimana pendekatan klinis dan penunjang dilakukan untuk menegakkan diagnosis, juga panduan tata laksana SSc berdasarkan organ yang terlibat secara tepat. IRA menyusun rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sklerosis Sistemik" dengan tujuan untuk memberikan suatu panduan praktis bagi para tenaga kesehatan dalam upaya menegakan diagnosis dan tatalaksana terbaik untuk pasien SSc. Pedoman ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai arahan bagi dokter spesialis penyakit dalam yang merawat agar dapat berkonsultasi dengan dokter spesialis lain yang terkait, atau merujuk kepada dokter konsultan reumatologi untuk penentuan diagnosis serta penatalaksanaan penyakit secara komprehensif dan multidisiplin.

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,

Sklerosis sistemik (SSc) atau skleroderma adalah suatu penyakit reumatik autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya disregulasi sistem imun, fibrosis kulit dan organ viseral, serta keterlibatan vaskular. SSc memiliki manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang beragam sehingga diagnosis kerap terlambat ditegakkan. Terapi farmakologis dengan menggunakan obat DMARD atau imunosupresan dapat diberikan sesuai dengan manifestasi klinis yang dialami oleh pasien. Terapi simptomatik berupa terapi farmakologis dan non-farmakologis dapat diberikan sesuai dengan keterlibatan organ.

Pasien SSc memerlukan penatalaksanaan komprehensif multidisipliner yang melibatkan berbagai lini dalam jenjang fasilitas kesehatan. Dokter pada fasilitas primer diharapkan dapat melakukan deteksi dini dengan cara mengenali tanda dan gejala pada pasien SSc sehingga bisa melakukan perujukan kasus ke fasilitas kesehatan lanjutan. Pada fasilitas lanjutan, dokter spesialis diharapkan dapat melakukan konfirmasi diagnosis, deteksi komplikasi, dan tatalaksana secara tuntas. Deteksi, perujukan, dan tatalaksana yang dilakukan lebih awal dapat meningkatkan harapan dan kualitas hidup pasien.

Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) sebagai organisasi para ahli di bidang Reumatologi di Indonesia merasa perlu hadirnya panduan untuk membantu para tenaga kesehatan di Indonesia dalam menangani pasien SSc sehingga akhirnya disusun dan diterbitkan rekomendasi ini. Saya sebagai ketua Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) ingin menyampaikan apresiasi dan ucapan terima kasih kepada tim penyusun atas kontribusinya dalam proses pembuatan buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sklerosis Sistemik" ini. Buku ini merupakan pedoman diagnosis dan tata laksana sklerosis sistemik pertama yang ada di Indonesia.

Besar harapan saya agar buku rekomendasi ini dapat memberikan banyak manfaat bagi para dokter, baik dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi medis lainnya dapat menegakkan diagnosis dan memberikan tatalaksana yang terbaik bagi pasien SSc di Indonesia.

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 panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sklerosis Sistemik" dapat diterbitkan.

Sklerosis sistemik (SSc) atau skleroderma adalah penyakit autoimun multisistem yang menyebabkan terjadinya vaskulopati, fibrosis kulit, dan fibrosis organ internal yang progresif. Manifestasi klinis SSc dapat bervariasi mengingat patogenesis penyakit yang bersifat sistemik sehingga diagnosis SSc sering terlambat ditegakkan dan pasien seringkali datang pada tahapan yang sudah lanjut. Komplikasi yang terjadi akibat SSc dapat terjadi pada berbagai organ sehingga peran dokter spesialis penyakit dalam sangat penting dalam diagnosis dan tatalaksana SSc. Mengingat manifestasi dan komplikasinya yang beragam diperlukan panduan bagi dokter untuk dapat melakukan deteksi dini dan melakukan penatalaksanaan yang tepat.

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 saya kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah berhasil mengeluarkan rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Sklerosis Sistemik", yang merupakan pedoman SSc pertama yang ada di Indonesia.

Saya berharap agar rekomendasi ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, ataupun profesi lainnya dalam memberikan pelayanan kesehatan terbaik bagi pasien Sklerosis Sistemik 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
Ucapan Terima Kasih iv
Kata Pengantar v
Kata Sambutan Ketua IRA vi
Kata Sambutan Ketua PAPDI vii
Daftar Isi viii
Daftar Singkatan ix
Daftar Tabel xi
Daftar Gambar xii
Bab I. Latar Belakang 1
Bab II. Metode 3
Bab III. Penegakkan Diagnosis 6
Bab IV. Diagnosis Dan Tatalaksana Berdasarkan Keterlibatan Organ 19
A. Keterlibatan Kulit Pada Sklerosis Sistemik 19
B. Keterlibatan Vaskular Jari (Fenomena Raynaud dan Ulkus Jari) pada Sklerosis Sistemik 29
C. Keterlibatan Muskuloskeletal pada Sklerosis Sistemik 41
D. Penyakit Paru Intertisial pada Sklerosis Sistemik 45
E. Keterlibatan Jantung pada Sklerosis Sistemik 56
F. Hipertensi Arteri Pulmonal pada Sklerosis Sistemik 60
G. Keterlibatan Ginjal pada Sklerosis Sistemik 67
H. Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik 70
I. Tatalaksana Keadaan Khusus pada Sklerosis Sistemik 78
Sistem Rujukan Dan Fungsi Konsultatif 88
Lampiran 91
Daftar Pustaka 97

DAFTAR SINGKATAN

ACA	Antibodi Anti Centromere
ACE	*Angiotensin-converting enzyme*
AICD	*Automatic implantable cardioverter defibrillators*
ASCT	*Autologous haemopoietic stem-cell transplantation*
ATA	Antibodi Anti Topoisomerase
CCB	*Calcium channel blocker*
CCP	*Anti citrulline cyclic peptide*
CDAI	*Clinical Disease Activity Index*
CHFS	*Cochin Hand Function Scale*
DLCO	*Diffusing capacity for carbon monoxide*
DMARDs	*Disease modifying anti-rheumatic drugs*
DUCAS	*The Digital Ulcer Clinical Assessment Score*
EMG	Elektromiogram
EUSTAR	*European Scleroderma Trials and Research*
ERA	*Endothelin Receptor Antagonist*
FR	Fenomena Raynaud
FVC	*Forced vital capacity*
GAVE	*Gastric antral vascular ectasia*
HAMIS	*Hand Mobility in SSc*
HAP	Hipertensi Arteri Pulmonal
HAQ-DI	*Health Assessment Score – Disability Index*
HRCT	*High Resolution computerized tomography*
ILD	*Interstitial Lung Disease*
IPAH	*Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*
LED	Laju endap darah
MID	*Minimally important difference*
MMF	*Mofetilmikofenolat*
mRSS	*Modified Rodnan Skin Score*
NYHA	*New York Heart Association*
OAINS	Obat antiinflamasi nonsteroid
PDE-5	*Phosphodiesterase type-5*
PVR	*Pulmonary vascular resistance*
PPI	*Proton Pump Inhibitor*

TIME	*Tissue, Infection/Inflammation, Moisture balance, Epithelization*
TTE	T*ransthoracic echocardiography*
TR	*Tricuspid regurgitant*
RHC	*Right Heart Catheterization*
SIBO	*Small intestine bacterial overgrowth*
SSC	*Systemic Sclerosis*
SDAI	*The Simplified Disease Activity Indeks*
SPECT	*Single-photon emission computerized tomography*
STIR	*Short-TI Inversion Recovery*
SRC	*Scleroderma renal crisis*
8-MMT	*8-manual muscle testing*

DAFTAR TABEL

Tabel 1. *Levels of Evidence* dan *Grades of Recommendation* 5
Tabel 2. Kriteria Klasifikasi Diagnosis Sklerosis Sistemik menurut ACR/EULAR Tahun 2013 7
Tabel 3. Kewaspadaan terhadap Penyakit Sklerosis Sistemik 11
Tabel 4. Autoantibodi Spesifik pada Sklerosis Sistemik 16
Tabel 5. Pilihan Tatalaksana Penebalan Kulit pada Sklerosis Sistemik 28
Tabel 6. Anamnesis dan Pemeriksaan Pasien Sklerosis Sistemik dengan Fenomena Raynaud 30
Tabel 7. Definisi dan Klasifikasi Ulkus Kulit pada Sklerosis Sistemik 31
Tabel 8. Rekomendasi Pilihan Jenis Obat pada Fenomena Raynaud. 37
Tabel 9. Faktor-Faktor yang berhubungan dengan Kejadian dan Progresivitas SSc-PPI 47
Tabel 10. Pilihan Tatalaksana SSc-PPI pada Sklerosis Sistemik 53
Tabel 11. Klasifikasi Hipertensi Pulmonal 61
Tabel 12. Faktor Risiko HAP pada Sklerosis Sistemik 64
Tabel 13. Pilihan Tatalaksana HAP pada Sklerosis Sistemik 66
Tabel 14. Pilihan Tatalaksana Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik 76
Tabel 15. Efek Obat pada Kehamilan dan Laktasi pada Sklerosis Sistemik. 80
Tabel 16. Pengaruh Kehamilan pada Sklerosis Sistemik 83
Tabel 17. Penyesuaian dosis DMARD pada Sklerosis Sistemik Sebelum Operasi 84
Tabel 18. Dosis Suplementasi Kortikosteroid pada Sklerosis Sistemik sebelum Operasi 85
Tabel 19. Rangkuman Vaksin pada Sklerosis Sistemik 88

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Prinsip Terapi Utama pada Sklerosis Sistemik 9
Gambar 2. Manifestasi Kulit pada Sklerosis Sistemik 12
Gambar 3. *Puffy hands* 20
Gambar 4. Evaluasi Penebalan Kulit pada Pemeriksaan mRSS 22
Gambar 5. Alur Tatalaksana Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik 24
Gambar 6. Ulserasi pada Jari dan Iskemik pada Jari Sklerosis Sistemik 31
Gambar 7. Alur Tatalaksana Fenomena Raynaud pada Sklerosis Sistemik 36
Gambar 8. Alur Tatalaksana Ulkus Jari pada Sklerosis Sistemik 39
Gambar 9. Alur Tatalaksana Iskemia Jari Berat pada Sklerosis Sistemik 40
Gambar 10. Alur Tatalaksana PPI pada Sklerosis Sistemik 54
Gambar 11. Alur Tatalaksana PPI Sklerosis Sistemik pada Fasilitas Terbatas 55
Gambar 12. Evaluasi Diagnostik Keterlibatan Jantung pada Sklerosis Sistemik 58
Gambar 13. Alur Tatalaksana Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik 77
Gambar 14. Alur Sistem Rujukan dan Fungsi Konsultatif pasien Sklerosis Sistemik 90

BAB I
LATAR BELAKANG

Pendahuluan

Sklerosis sistemik/*Systemic Sclerosis* (SSc) atau Skleroderma adalah suatu penyakit reumatik autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya disregulasi sistem imun, fibrosis kulit dan organ viseral serta vaskulopati. Ciri khas SSc adalah kelainan pada mikrovaskular berupa fenomena Raynaud, ulkus pada ujung-ujung jari, dan hipertensi arteri pulmonal. Gangguan sistem imun ditandai dengan adanya ketidakseimbangan ekspresi sitokin, produksi autoantibodi, dan abnormalitas sel-sel progenitor dan/atau sel-sel efektor dalam darah.[1,2]

Penyebab SSc belum diketahui sepenuhnya namun diduga melibatkan faktor genetik dan faktor pencetus/lingkungan lain. SSc termasuk kasus penyakit reumatik autoimun yang jarang dijumpai dibandingkan penyakit jaringan ikat lain. Perjalanan penyakit bersifat kronis dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Hingga saat ini, terapi SSc masih merupakan tantangan bagi para klinisi maupun para peneliti karena belum ada terapi yang memuaskan terutama untuk keterlibatan berbagai organ viseral.

Terdapat dua bentuk fenotip utama pada SSc, yaitu SSc tipe difus dengan sklerosis kulit yang meluas ke arah proksimal tungkai, lengan dan/atau batang tubuh, dan SSc tipe terbatas di mana sklerosis kulit hanya mengenai lengan dan ekstremitas bagian bawah (di bagian bawah siku dan lutut). Terdapat kurang dari 10% kasus tanpa keterlibatan kulit yang disebut *SSc sine scleroderma*. Prognosis penyakit tergantung pada luasnya kerusakan organ viseral terutama penyakit paru interstisial, hipertensi arteri pulmonal, atau kerusakan jantung, yang mewakili tiga penyebab kematian pada SSc. Jenis keterlibatan organ lain dengan prognosis buruk adalah krisis ginjal pada skleroderma, namun jarang terjadi (kurang dari 5% kasus). Luasnya keterlibatan kulit merupakan parameter penting, SSc tipe difus memiliki prognosis yang lebih buruk.[3]

Tujuan

Tujuan dari rekomendasi penegakan diagnosis dan tatalaksana SSc ini adalah sebagai panduan bagi para tenaga kesehatan (dokter umum dan dokter spesialis) dalam upaya menegakkan diagnosis dan memberikan tatalaksana terbaik untuk pasien SSc. Ini adalah pedoman praktis agar dokter spesialis yang merawat, dapat berkonsultasi dengan dokter spesialis lainnya, merujuk untuk penentuan diagnosis dan penatalaksanaan

penyakit secara komprehensif dan multidisiplin. Pedoman ini bersifat umum, tidak untuk kasus spesifik, misalnya SSc dengan penyakit komorbid. Pedoman ini juga tidak membahas secara terperinci tentang protokol perawatan di rumah sakit. Pedoman ini menjelaskan hal penting dalam tatalaksana pasien SSc dan akan diperbaiki apabila terdapat perkembangan terbaru. Pada rekomendasi ini tidak termasuk pembahasan mengenai sklerosis sistemik tipe lokal, atau dikenal dengan *morphea*, yang merupakan jenis sklerosis kulit, terbatas pada satu area, meski kadang-kadang dapat meluas ke otot, tulang, dan jaringan saraf di bawahnya tanpa disertai adanya gejala sistemik.

BAB II
METODE

Tim Penyusun dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) untuk menyusun pertanyaan kunci, melakukan pencarian, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk diagnosis, terapi dan pemantauan Sklerosis Sistemik (Ssc). 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.

Pertanyaan Kunci

Tim penyusun telah menetapkan pertanyaan kunci untuk penyusunan rekomendasi SSc di Indonesia.

1. Bagaimana penegakan diagnosis sklerosis sistemik?
2. Pemeriksaan apa yang diperlukan untuk menentukan seseorang sebagai pasien sklerosis sistemik?
3. Bagaimana penatalaksanaan yang komprehensif dapat dilakukan?
4. Bagaimana pilihan tatalaksana non-farmakologis pada pasien sklerosis sistemik?
5. Bagaimana pilihan tatalaksana farmakologis pada pasien sklerosis sistemik?
6. Edukasi apa saja yang harus diberikan pada pasien sklerosis sistemik?
7. Penyulit dan penyakit penyerta apa saja yang perlu diwaspadai pada pasien sklerosis sistemik?
8. Bagaimana melakukan pemantauan aktivitas penyakit dan hasil terapi, parameter apa yang dipergunakan?
9. Apa indikasi dan kapan pasien sklerosis sistemik dirujuk?

Penyusunan Rekomendasi

Pencarian literatur dilakukan secara *online* dengan menggunakan *Google Scholar, Pubmed, Science Direct* dan lain-lain dengan kata kunci: *systemic sclerosis*, *diagnosis, laboratory test, education, treatment, algorithm*, *monitoring, complication, and*

prognosis. Literatur dibatasi hanya yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara tahun 2011 – 2021. Hasil pencarian literatur awal ditemukan 512 artikel yang relevan. Setelah dilakukan telaah artikel secara menyeluruh, tim penyusun mempersempit daftar artikel menjadi 215 artikel untuk dimasukkan dalam penyusunan pedoman.

Proses pembuatan pedoman diagnosis dan tatalaksana didasarkan pada pendekatan *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) yang memerlukan adaptasi ringkasan bukti ilmiah dari pedoman praktik klinis jika tersedia, atau menghasilkan ringkasan bukti ilmiah secara *de novo* jika diperlukan. Proses ini termasuk (1) identifikasi pertanyaan penelitian yang diprioritaskan melalui PICO (*population-intervention-comparison-outcome*), (2) pengambilan, penilaian, dan sintesis bukti ilmiah dari pedoman praktik klinis yang ada, meta-analisis dan *sistematic review* dari studi uji klinis atau observasional, (3) perumusan ringkasan bukti ilmiah, (4) *voting* pada hasil kritis dan penting, (5) presentasi bukti ilmiah kepada tim panelis, (6) perumusan rekomendasi akhir dan (7) perencanaan untuk diseminasi, implementasi, dan pemutakhiran.

Kualitas bukti ilmiah yang mendukung setiap rekomendasi tatalaksana non-farmakologi dan farmakologi dinilai menggunakan pendekatan GRADE. Tim panelis membahas arah rekomendasi dan kekuatannya berdasarkan kepastian bukti, keseimbangan antara manfaat dan risiko, biaya, nilai dan preferensi pasien, dan sebagainya. **Direkomendasikan** apabila didukung oleh bukti ilmiah berkualitas tinggi yang menunjukkan bahwa manfaat lebih besar daripada kerugian pada populasi sasaran. **Direkomendasikan dalam kondisi tertentu** apabila didukung bukti ilmiah yang berkualitas pada kondisi tertentu dan terkait masalah biaya, ekuitas, serta penerapan. **Dipertimbangkan dalam kondisi tertentu** apabila bukti ilmiah yang ada belum cukup kuat atau masih terdapat perbedaan hasil dan terkait masalah biaya, ekuitas, serta penerapan. **Belum dapat direkomendasikan** apabila bukti ilmiah yang ada belum cukup kuat untuk dijadikan dasar dalam menentukan rekomendasi. **Tidak direkomendasikan** apabila menunjukkan kerugian lebih besar daripada manfaat pada populasi sasaran.

Tim penyusun merumuskan pernyataan rekomendasi berdasarkan pertanyaan kunci, selanjutnya tim penyusun menentukan *levels of evidence* dan *grades of recommendation* dengan merujuk pada ketentuan pada Tabel 1. *Levels of evidence* merupakan sistem hierarki klasifikasi bukti berdasarkan kualitas metodologi desain, validitas dan penerapannya pada perawatan pasien. Sedangkan *grades of recommendation* didasarkan pada *levels of evidence* dengan mempertimbangkan derajat bukti secara

keseluruhan dan pertimbangan *judgement* dari pembuat rekomendasi. *Grades of recommendation* dikembangkan berdasarkan pertimbangan biaya, nilai, preferensi, kelayakan dan penilaian risiko-manfaat, serta bersamaan dengan penilaian kualitas bukti ilmiah yang tersedia.[13]

Tabel 1. *Levels of Evidence* dan *Grades of Recommendation*

	***Levels of Evidence* (LOE)**		***Grades of Recommendation* (GOR)**
I.	Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematik terhadap *Randomized Clinical Trial* (RCT) atau RCT individu dengan bias risiko rendah	A.	Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II.	Ulasan sistematik 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 ekstrapolasi studi derajat II
IV.	Pendapat ahli	D.	Rekomendasi konsensus: pendapat ahli berdasarkan kekuatan bukti yang terbatas

Langkah terakhir adalah menentukan *level of agreement* (LOA) dari setiap rekomendasi oleh tim panelis yang telah ditunjuk oleh PB IRA. Tim panelis berjumlah 51 orang, yang terdiri dari para dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi yang telah bekerja lebih dari 5 tahun. Anggota tim panelis diminta untuk memberikan nilai pada setiap rekomendasi dengan skala 0-10 dengan 0 yang berarti tidak ada kesepakatan sama sekali dan 10 merupakan kesepakatan penuh, disertai komentar jika memberikan nilai di bawah 8. Setiap rekomendasi dengan nilai rata-rata di bawah 8 akan didiskusikan kembali oleh tim penyusun untuk merevisi rekomendasi yang akan dimintakan kembali penilaian LOA dari tim panelis.

Kesimpulan akhir dari panduan tatalaksana sklerosis sistemik 2021 memiliki 50 rekomendasi dari 9 pertanyaan terkait penegakan diagnosis, pemeriksaan penunjang, tatalaksana non-farmakologi, tatalaksana farmakologi, pemantauan, evaluasi dan kriteria rujukan.

BAB III
PENEGAKKAN DIAGNOSIS

Sklerosis Sistemik

Definisi

Sklerosis sistemik (SSc) atau dikenal juga dengan Skleroderma adalah penyakit reumatik autoimun sistemik yang cukup jarang ditemukan, ditandai dengan fibrosis kulit dan fibrosis pada organ viseral seperti pembuluh darah perifer, sistem pencernaan, kardiopulmonal, dan ginjal.[1,3]

Epidemiologi

Prevalensi SSc secara global mencapai 17,6 per 100.000 penduduk dan insidensinya mencapai 1,4 per 100.000 jiwa pertahunnya.[1] Prevalensi dan insidensi SSc di Asia mencapai 6,8 per 100.000 dan 0,9 per 100.000 yang lebih rendah dari benua lainnya. Perempuan memiliki prevalensi dan insidensi SSc lima kali lebih tinggi dari laki-laki.[1] Prevalensi dan insidensi SSc sangat bergantung pada hasil studi. Studi epidemiologi SSc di Indonesia belum banyak dilakukan. Usia puncak onset penyakit SSc di Eropa adalah sekitar 50-60 tahun. Perbandingan laki-laki dan perempuan yang terkena SSc adalah 1:3, namun pada populasi usia muda SSc jauh lebih sering mengenai perempuan dengan perbandingan 1:7.[4,5] Data dari Indonesia menunjukkan bahwa puncak usia pasien SSc di Indonesia 30-40 tahun dan hampir seluruh pasien adalah perempuan (perbandingan laki-laki: perempuan mencapai 1:56).[3] Dalam kurun waktu 10 tahun, kelangsungan hidup pasien dengan SSc mencapai 65-73% di Eropa dan sekitar 54-82% di Amerika Utara.[2] Pasien dengan manifestasi kardiopulmonal (contohnya Penyakit Paru Intertisial) memiliki prognosis yang lebih buruk.[6]

Patofisiologi

Sklerosis Sistemik (SSc) diduga terjadi akibat adanya pencetus dari lingkungan pada individu dengan kerentanan genetik yang kemudian mengalami aktivasi kaskade inflamasi, autoamplifikasi produksi autoantibodi, perubahan vaskuler (vaskulopati), dan pembentukan jaringan fibrosis. Pengaruh genetik dan lingkungan mengaktivasi perubahan vaskular, gangguan regulasi sistem imun (sel B, sel T, autoantibodi), dan sel fibroblas melalui aktivitas molekul adhesi, sitokin, kemokin serta faktor pertumbuhan. Aktivasi terus menerus dari berbagai sitokin terhadap sel fibroblas selanjutnya akan menimbulkan aktivasi otonom proses fibrogenesis meskipun stimulus awal sudah tidak

ada. Proses fibrosis ditandai dengan produksi matriks ekstraselular yang berlebihan oleh sel fibroblas dan merupakan manifestasi yang khas dari SSc.[1,2,6]

Klasifikasi Penyakit Sklerosis Sistemik

Kriteria klasifikasi SSc menurut ACR/EULAR tahun 2013 mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yagn lebih baik dibandingkan kriteria sebelumnya, dan dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis SSc.[7]

Tabel 2. Kriteria Klasifikasi Sklerosis Sistemik menurut ACR/EULAR Tahun 2013

Variabel yang dinilai	Sub-variabel yang dinilai	Skor
Penebalan kulit pada kedua tangan yang meluas dari proksimal sendi metakarpofalang	-	**9**
Penebalan kulit jari tangan*	*Puffy fingers*	**2**
	Sklerodaktili (distal dari MCP namun proximal dari PIP)	**4**
Lesi di ujung jari*	Ulkus di ujung jari	**2**
	Fingertip pitting scars	**3**
Telangiektasi	-	**2**
Gambaran kapilaroskopi abnormal	-	**2**
Keterlibatan paru	Hipertensi arterial paru dan/atau penyakit paru interstisial	**2**
Fenomena Raynaud	-	**3**
Autoantibodi terkait SSc	Salah satu dari: *antibody anti-centromere, antibody anti-topoisomerase-I, antibody anti-RNA polymerase-III*	**3**

Keterangan: Pasien dapat diklasifikasi sebagai SSc bila mencapai skor 9 atau lebih.
*) apabila ada keduanya maka diambil skor terbesar.

Skor yang diperoleh dengan menggunakan kriteria ini bukan skor untuk tingkat keparahan. Setiap kecurigaan klinis SSc harus dilakukan tes antibodi antinuklear dan bila memungkinkan pemeriksaan kapilaroskopi. Penilaian keterlibatan organ seperti kardiopulmonal dan ginjal harus dilakukan pada tahap selanjutnya. Sklerosis sistemik dapat diklasifikasikan menjadi tiga fenotipe utama:

- SSc tipe difus, ditandai sklerosis kulit yang meluas hingga bagian atas/proksimal dari siku dan lutut.

- SSc tipe terbatas, ditandai sklerosis kulit yang terbatas dan tidak mengenai bagian atas/proksimal dari siku dan lutut.
- SSc *sine scleroderma*, SSc dengan fibrosis organ viseral tanpa disertai sklerosis kulit.

Prognosis

Perkembangan dan prognosis penyakit SSc sangat bervariasi, bergantung pada luasnya keterlibatan kulit/tipe SSc serta keterlibatan organ viseral. SSc tipe difus ditandai dengan lesi sklerosis kulit yang berkembang cepat dalam 1-5 tahun setelah munculnya tanda klinis pertama selain fenomena Raynaud. Pada tipe ini, manifestasi muskuloskeletal dan organ viseral muncul dalam 3-5 tahun pertama. Mortalitas lebih tinggi pada SSc tipe difus daripada SSc tipe terbatas, maka tatalaksana pun berbeda sesuai dengan manifestasi klinis SSc.[8]

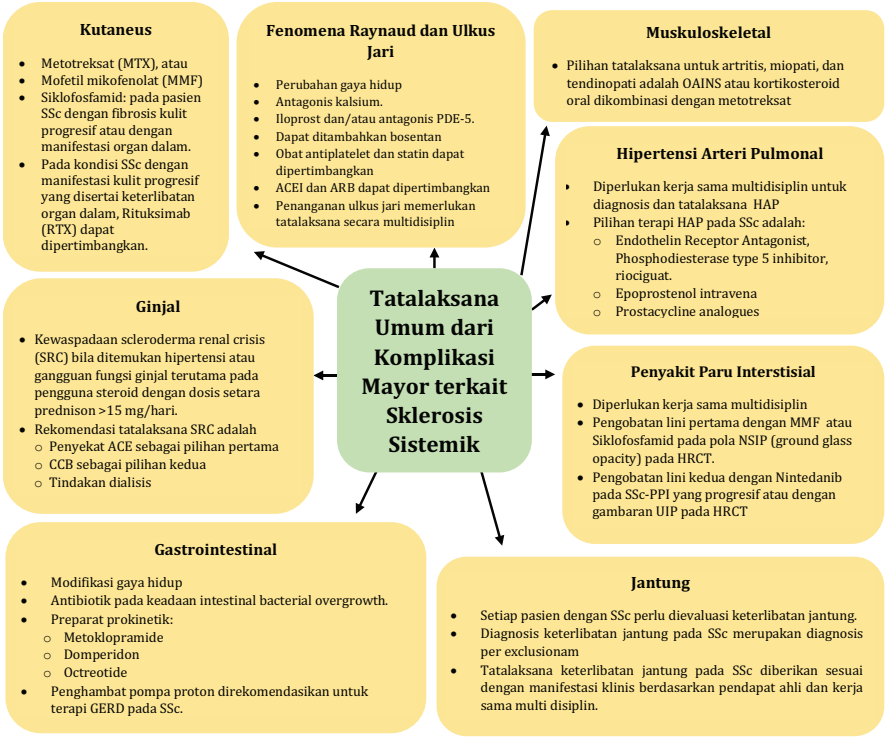
Prognosis SSc relatif lebih buruk dari populasi normal maupun penyakit reumatik autoimun lainnya. Suatu meta-analisis mendapatkan rasio mortalitas diperkirakan sebesar 1,5 sampai 7,2 kali dibandingkan populasi normal.[8] Sekitar 50% pasien meninggal atau mengalami komplikasi pada organ mayor dalam 3 tahun setelah terdiagnosis SSc. Angka harapan hidup pasien SSc dipengaruhi jenis organ mayor yang terlibat. Prognosis menjadi lebih buruk bila terdapat keterlibatan paru dan krisis renal, kematian umumnya diakibatkan oleh kedua organ ini.[3,9] Kematian akibat kanker terutama di paru juga dilaporkan meningkat pada SSc. Tatalaksana yang tepat dan komprehensif terhadap SSc dengan keterlibatan organ mayor dapat meningkatkan harapan hidup 10 tahun pasien hingga 80%.[10] Angka harapan hidup 5 tahun mencapai 80% dan 10 tahun mencapai 55,1% sampai 76,8%.[11,12]

Tatalaksana

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)/obat imunosupresan dapat mengubah perjalanan penyakit SSc bila diberikan sesuai dengan manifestasi klinis yang muncul dan keterlibatan organ viseral. Terapi suportif berupa terapi non-farmakologis dan farmakologis untuk mengatasi gejala klinis (simptomatik) diberikan sesuai keterlibatan organ. Gambar 1. merangkum prinsip-prinsip terapi utama yang direkomendasikan berdasarkan rekomendasi EULAR 2017 dan pendapat para ahli.[13]

Tujuan tatalaksana SSc secara umum adalah:

- Untuk menekan perkembangan penyakit
- Untuk mengurangi terjadinya komplikasi
- Untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan program rehabilitasi dan optimalisasi fungsi organ.



Gambar 1. Prinsip Terapi Utama pada Sklerosis Sistemik

Metode Penyusunan Rekomendasi

Rekomendasi diagnosis dan tatalaksana SSc ini telah disusun berdasarkan analisis kritis terhadap literatur nasional dan internasional. Rekomendasi ini didiskusikan dan divalidasi oleh kelompok kerja yang ditunjuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia.

Penilaian Awal pasien Sklerosis Sistemik (SSc)

Manifestasi klinis SSc sangat heterogen. Pemeriksaan klinis awal harus mencari kriteria klinis yang memenuhi syarat untuk penegakan diagnosis SSc tipe difus atau terbatas, dan mendeteksi keterlibatan organ viseral. Diagnosis pasien SSc berdasarkan kriteria klasifikasi EULAR-ACR 2013 (Tabel 2).

Tujuan utama penilaian pasien SSc:

- Mengkonfirmasi diagnosis SSc
- Mencari faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan pajanan kerja (silika, pelarut kimia) dan faktor-faktor yang memengaruhi gejala fenomena Raynaud
- Menentukan tipe SSc sesuai dengan luasnya keterlibatan kulit: tipe difus atau terbatas
- Menentukan keterlibatan organ viseral dan menilai tingkat keparahannya
- Menentukan prognosis berdasarkan keterlibatan organ viseral
- Skrining/penapisan penyakit reumatik autoimun lain yang menyerupai/ menyertai SSc (*scleroderma like syndrome* atau *overlap syndrome*)
- Menentukan indikasi jenis terapi secara individual

Penilaian Awal Pasien Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
1.	Sklerosis sistemik perlu diwaspadai pada pasien dengan manifestasi klinis di kulit seperti pengerasan kulit dan/atau fibrosis paru dan/ atau kelainan vaskuler seperti ulkus/gangren dan/atau hipertensi pulmonal, terutama pada wanita tanpa bukti adanya penyebab lain.	IV	D	9,6
2.	Pasien yang dicurigai SSc perlu pemeriksaan lebih lanjut atau dirujuk ke dokter spesialis penyakit dalam, dokter subspesialis reumatologi atau subspesialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya.	IV	D	9,5
3.	Diagnosis SSc ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang serta memerlukan kajian oleh dokter spesialis berpengalaman.	I	A	9,7
4.	Kriteria Klasifikasi SSc menurut ACR/EULAR tahun 2013 dapat digunakan untuk penegakan diagnosis.	I	A	9,7
5.	Setiap pasien dengan SSc diperlukan penilaian terhadap keterlibatan organ untuk menentukan rencana terapi yang tepat.	I	A	9,9

Kewaspadaan Penyakit Sklerosis Sistemik (SSc)

SSc merupakan penyakit reumatik autoimun, yang bersifat kronis dan sistemik, melibatkan banyak organ dengan manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang beragam. Banyak pasien yang datang dengan manifestasi klinis yang tidak khas

sehingga diagnosis SSc seringkali terlambat ditegakkan dan pasien datang sudah dalam kondisi tahap lanjut.

Kewaspadaan terhadap SSc perlu dipertimbangkan apabila terdapat salah satu dari gejala dibawah ini (vaskulopati dan/atau fibrosis pada kulit atau organ viseral) tanpa ditemukan penyebab lain, terutama pada wanita (Tabel 3).

Tabel 3. Kewaspadaan terhadap Penyakit Sklerosis Sistemik

Vaskulopati	**Fibrosis pada kulit atau organ viseral misalnya**
Fenomena Raynaud	Pembengkakan jari atau *puffy fingers,* Penebalan kulit pada jari atau sklerodaktili
Ulkus pada ujung jari berulang	Gangguan motilitas saluran cerna
Gangren pada ujung jari	Fibrosis paru/penyakit paru interstisial
Pasien dengan hipertensi arteri pulmonal tanpa sebab yang jelas	

Keterlibatan organ viseral pada SSc

Manifestasi klinis SSc melibatkan hampir seluruh sistem organ sebagai berikut:[14]

a. Manifestasi/gejala konstitusional

Manifestasi/gejala konstitusional SSc berupa demam (tanpa bukti infeksi), kelelahan berlebihan, malaise, penurunan nafsu makan dan berat badan. Definisi demam pada SSc adalah tidak terdapat infeksi pada pemeriksaan secara menyeluruh dan terdapat penyakit SSc aktif yang khas bersama munculnya demam. Kelelahan juga merupakan manifestasi klinis yang paling sering (21,1%) dan paling mengganggu. Penurunan nafsu makan dan berat badan pada pasien SSc dilaporkan mencapai 14%.

b. Manifestasi kulit

Manifestasi kulit berupa pengerasan kulit merupakan ciri khas SSc. Gejala awal yang mengikuti Fenomena Raynaud adalah edema/pembengkakan pada kedua tangan (*puffy hands*). *Puffy hands* pada SSc menyerupai edema akibat gagal jantung atau obstruksi vena. *Puffy hands* kemudian akan berubah menjadi edema non-pitting dan kemudian edema pada kulit berubah menjadi pengerasan kulit dan terbentuk sklerodaktili. Keterlibatan kulit lain yaitu gatal-gatal/pruritus, kulit menghitam, dan muncul bercak bercak putih diantaranya (bercak hiper dan hipo-

pigmentasi/*salt and pepper appearance*). Kulit wajah mengeras, kerutan kulit hilang, mulut mencucut, dan adanya keterbatasan dalam membuka mulut (*pursed lip appearence*). Bercak kemerahan di wajah (telangiektasia), kalsinosis, dan kontraktur pada jari-jari akibat pengerasan kulit dapat ditemukan pada pasien SSc.

Gambar 2. Manifestasi Kulit pada Sklerosis Sistemik
(A) *Pursed Lip Appearance* **(B) Telangiektasi (C) Sklerodaktili (D) Kalsinosis**

c. Manifestasi pembuluh darah tepi: Fenomena Raynaud

Fenomena Raynaud, dapat muncul sebelum gejala lain muncul pada SSc, yaitu suatu vasospasme/vasokonstriksi pembuluh darah bila terkena dingin atau dalam keadaan stres. Terdapat tiga fase perubahan warna kulit pada Fenomena Raynaud apabila terpajan suhu dingin yaitu mulai dari pucat, lalu kebiruan kemudian terjadi hiperemia reaktif.

d. Manifestasi muskuloskeletal:

Manifestasi Muskuloskleletal berupa artralgia, artritis, kontraktur sendi dengan keterbatasan gerak sendi, miopati dan miositis dapat dijumpai pada SSc. Artritis pada SSc umumnya oligo atau poliartritis. Pada SSc dapat pula ditemukan keterlibatan tendon berupa *tendon friction rub* akibat deposit fibrin pada *tendon sheath* dan fascia.

e. Manifestasi paru:

Data pada *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR) menunjukkan fibrosis paru berkontribusi pada 35% *disease-specific mortality* dan 20% *overall mortality*. Semua kompartemen sistem pernapasan dapat mengalami kelainan pada SSc. Kelainan paru yang paling sering ditemukan pada SSc adalah Penyakit Paru Interstisial (PPI) dan Hipertensi Arteri Pulmonal (HAP). Kelainan pada pleura (penebalan pleura, Pneumotoraks, Efusi Pleura), aspirasi (Pneumonia berulang, *Acute* dan *Chronic Lung Injury*), *Small Airway Disease* (*Obstructive Ventilatory Defect*), Kanker Paru (*Non small cell lung cancer*), *Restrictive Ventilatory Defect* (*Hide-Bound Chest Wall*, Kelemahan otot pernapasan), gangguan tidur (*Obstructive Sleep Apnea, Restless Leg Syndrome*) sampai perdarahan Alveolar juga dapat ditemukan pada SSc.[15]

f. Manifestasi hipertensi arteri pulmonal

Hipertensi arteri pulmonal terjadi pada 15% pasien SSc dan merupakan salah satu penyebab kematian utama selain penyakit paru interstisial. Luasnya telangiektasia pada kulit diketahui berhubungan dengan kejadian hipertensi arteri pulmonal.

g. Manifestasi jantung

Manifestasi jantung pada SSc bervariasi tergantung definisi yang digunakan. Berbagai manifestasi jantung yang tercatat pada beberapa studi adalah aritmia, penurunan fraksi ejeksi sistolik, atau nyeri dada akibat perikarditis.[7,16]

h. Manifestasi gastrointestinal

Manifestasi gastrointestinal sering terjadi pada SSc dan dapat terjadi sepanjang saluran cerna. Keluhan gastrointestinal tersering adalah meteorismus, batuk/ suara serak dan *heartburn*. Manifestasi orofaring dapat berupa berkurangnya kemampuan membuka mulut.

i. Manifestasi ginjal

Manifestasi ginjal paling penting pada SSc adalah krisis ginjal atau *scleroderma renal crisis* (SRC).

j. Manifestasi hematologi

Tidak ada manifestasi hematologik yang spesifik pada SSc.

Aktivitas Penyakit Sklerosis Sistemik

Evaluasi keterlibatan kulit pada SSc merupakan salah satu cara untuk menilai derajat aktivitas penyakit. Skor kulit Rodnan adalah alat bantu untuk menilai penebalan kulit pada SSc yang dibuat oleh Gerald Rodnan. Skor Rodnan menilai penebalan kulit dengan skor 0–4 pada 26 lokasi. Clements dkk. kemudian membuat suatu modifikasi skor Rodnan untuk menghitung keterlibatan kulit pada SSc menjadi 17 lokasi saja. Penghitungan skor modifikasi Rodnan membagi ketebalan kulit dalam skor 0–3 yaitu 0 jika normal (kerutan halus kulit masih terlihat), 1 jika pengerasan kulit minimal/ ekuivokal, 2 jika pengerasan pada kulit sedang sehingga sudah tidak nampak kerutan halus di kulit, 3 jika pengerasan kulit berat sehingga kulit sulit dicubit. Penghitungan dilakukan terhadap 17 area kulit sehingga total skor berkisar 0–51. Skor modifikasi Rodnan berkorelasi baik dengan hasil pemeriksaan biopsi kulit dan studi menunjukkan bahwa peningkatan skor modifikasi Rodnan secara cepat merupakan prediktor keterlibatan organ viseral dalam waktu dekat.[17]

Pemeriksaan Penunjang Pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
6.	Diperlukan pemeriksaan penunjang khusus sesuai dengan keterlibatan organ yang dicurigai dan untuk menapis penyakit penyerta.	IV	D	9,6
7.	Pemeriksaan ANA test perlu dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai SSc dan apabila memungkinkan dapat dilakukan pemeriksaan autoantibodi spesifik SSc untuk menentukan kemungkinan keterlibatan organ dan prognosis.	I	A	9,6

a. Pemeriksaan Laboratorium Dasar

Pada pemeriksaan darah perifer rutin dapat ditemukan anemia akibat penyakit kronis maupun kelainan hematologi yang bekaitan dengan terapi imunosupresan. Laju endap darah (LED) atau kadar CRP dapat digunakan untuk pemantauan terapi. Pemeriksaan fungsi ginjal diperlukan untuk mendeteksi dini adanya krisis renal pada SSc. Pemeriksaan fungsi hati diperlukan untuk pemantauan efek samping obat-obat yang diberikan. Pada pasien yang akan mendapat imunosupresan, pemeriksaan skrining infeksi hepatitis B, hepatitis C, HIV dan TBC perlu dilakukan. Pemeriksaan urine dapat menunjukkan proteinuria sebagai manifestasi krisis renal SSc.

b. Pemeriksaan Autoantibodi Spesifik

Salah satu tanda bahwa SSc merupakan penyakit autoimun adalah ditemukannya berbagai autoantibodi seperti ANA dan berbagai autoantibodi spesifik lainnya. Pemeriksaan ANA ditemukan pada 95% SSc namun ANA positif tidak spesifik untuk SSc.

Pada serum SSc dapat dideteksi autoantibodi terhadap antigen intraseluler spesifik. Masing-masing autoantibodi spesifik berhubungan dengan manifestasi klinis, perjalanan penyakit dan tingkat keparahan tersendiri. SSc memiliki manifestasi klinis yang sangat beragam, informasi mengenai autoantibodi ini sangat berharga untuk membantu menegakkan diagnosis dan memprediksi prognosis pasien.[13] Tiga autoantibodi spesifik utama dalam diagnosis SSc yaitu Antibodi Anti Topoisomerase (ATA) I, Antibodi Anti Centromere (ACA) dan Antibodi Anti RNAP-III yang ketiganya tercantum dalam kriteria klasifikasi ACR/ EULAR 2013.

Beberapa tes Antibodi yang spesifik untuk SSc seperti anti-centromere ditemukan pada 40-50% pasien SSc tipe terbatas dan 5-10% tipe difus. Pada pasien dengan tes anti-centromer yang positif, penyakit paru interstisial ditemukan dalam presentase sedikit.[19,20] Antibodi topoisomerase (Scl-70) ditemukan pada 30-35% pasien SSc tipe difus dan 10-20% tipe terbatas, dengan risiko tinggi terjadi penyakit paru interstisial.[17,18] *Anti RNA-polymerase-III* (RNAP-III) umumnya ditemukan pada SSc tipe difus dan berhubungan dengan risiko krisis renal. Berbagai autoantibodi dan kaitannya dengan manifestasi klinis dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Autoantibodi Spesifik pada Sklerosis Sistemik[13,17,18]

Jenis Autoantibodi	Frekuensi	Target, Fungsi	Manifestasi klinis terkait
Anti-Topoisomerase I (Anti-Scl-70)	15-25%	Topoisomerase, molekul 100kD permukaan FB, *mediates relaxation of supercoiled DNA*	Penyakit paru interstisial Penyakit vaskuler perifer
Anti-Centromere Antibody	10-20%	Centromere A,B,C,D kinetochore, berintekasi dengan sel	Hipertensi arteri pulmonal Penyakit vaskuler perifer
Anti-RNA-Polimerase-III	10-25%	RNA-polymerase I, II, III protein biosintesis oleh ribosome	Krisis renal Penebalan kulit progresif
Anti-U3RNP (fibrillarin)-Antibody	5-45%	Fibrillarin, protein dasar 34kD, Proses dari peri-ribosomal RNA	Penyakit paru interstisial Hipertensi arteri pulmonal Kelainan gastrointestinal
Anti Th/To	5%	RNase O dan RNase MRP	Penyakit paru interstisial Hipertensi arteri pulmonal
Anti-Pm-Scl Antibody	4%	Exosom-protein-complex	Miositis
Anti-U1 RNP Antibodies	5-35%	U1-RNP complex	Artritis Miositis Hipertensi arteri pulmonal
Anti-Endhotelial Cells Antibody	-	NAG-2, topoisomerase I centromeric protein B	Nonspesifik untuk SSc
Anti-Fibrillin-1 Antibody	>50%	Fibrillin-1, NAG-2	Nonspesifik untuk SSc
Anti-MMP-Antibodies	55-72%	MMP-1 dan -3	-
Anti-PDGF-Antibodies	-	PDGF-R	-

Keterangan: *ECM Extra cellular matrix, PDGF-R, platelet-derived growth factor; EC, endothelial cells;FB Fibroblast, ERK extracellular-signal-regulated kinase,s RNA polymerase; MMP, matrix metalloproteinase*

Penelitian terbaru adanya autoantibodi terhadap reseptor angiotensin II tipe 1 dan reseptor endotelin 1 tipe A pada penderita SSc lebih tinggi daripada kelompok kontrol, dengan sensitifitas 85% dan spesifisitas 77%. Pasien yang memiliki autoantibodi ini dengan kadar tinggi memiliki risiko lebih tinggi untuk menjadi SSc tipe difus dan mengalami hipertensi arteri pulmonal, ulkus digiti, serta risiko kematian yang lebih tinggi. Autoantibodi ini diduga berperan dalam patogenesis penyakit dan dapat menjadi prediktor terjadinya risiko komplikasi vaskular pada SSc.[16]

c. Pemeriksaan penunjang lain

Pemeriksaan barium esofagografi untuk melihat dismotilitas esofagus; manometri esofagial dengan pengukuran pH 24 jam dapat mendeteksi refluks asam lambung ke esophagus. Endoskopi saluran cerna bagian atas diperlukan untuk mengetahui adanya kehilangan darah pada *gastric antral vascular ectasia* (GAVE), dan gastritis. Gambaran endoskopi GAVE disebut sebagai *watermelon stomach*.[21]

Pada pasien SSc, evaluasi paru diperlukan pada setiap pasien SSc, terutama untuk melihat adanya hipertensi arteri pulmonal (PAH), fibrosis paru, atau penyakit paru interstisial yang bisa menjadi penyebab utama kematian. Pemeriksaan rontgen thoraks dapat menunjukkan adanya fibrosis pulmonal basilar. Selanjutnya pemeriksaan CT scan resolusi tinggi (HRCT) dapat memberikan gambaran ground glass menunjukkan proses inflamasi yang aktif atau alveolitis, serta penyakit paru interstisial lanjut berupa gambaran honeycombing maupun bonkhiektasis. Untuk menilai fungsi pernafasan dapat dilakukan spirometri atau pemeriksaan *diffusing capacity for carbon monoxide* (DLCO). Pada pasien dengan gambaran Penyakit Paru Interstisial >20% dari seluruh paru atau dengan forced vital capacity (FVC) berdasarkan spirometri atau DLCO <70% nilai prediktor sesuai usia dan jenis kelamin, dapat menjadi indikasi pengobatan agresif pada penyakit paru interstisial.[19]

Ekokardiografi digunakan untuk mengetahui adanya efusi perikardial dan mengukur tekanan arteri pulmonal pada pasien dengan kecurigaan hipertensi arteri pulmonal. Pada kasus tertentu dapat pula dilakukan kateterisasi jantung kanan untuk menilai adanya hipertensi arteri pulmonal. Pemeriksaan holter, elektrofisiologi jantung atau MRI kardiak dapat pula dilakukan untuk menilai manifestasi SSc pada jantung.

Pemeriksaan kapiloroskopi pangkal kuku (*nailfold capillaroscopy*) menggunakan alat kapiloroskopi dapat menilai kelainan pembuluh darah kapiler pasien. Pemeriksaan kapilaroskopi penting untuk menegakkan diagnosis kasus SSc yang manifestasi kulitnya tidak jelas atau pada kasus *Scleroderma sine Sclerosis*. Pada kasus yang mengalami gangren digiti kadang diperlukan arteriografi. Untuk evaluasi manifestasi SSc pada sendi dapat dilakukan pemeriksaan radiografi atau MRI.

Komplikasi

Hipertensi esensial ditemukan pada 10-15% pasien dengan SSc.20 Kondisi ini membutuhkan terapi namun bukan keadaan emergensi. HAl yang berbeda adalah kondisi katastropik "krisis renal" terjadi pada 15-20% pasien SSc tipe difus. Hipertensi esensial cenderung asimptomatik dengan sedikit gangguan fungsi ginjal, sedangkan krisis renal biasanya terjadi mendadak, tensi darah bisa normal atau rendah pada 1 minggu sebelumnya, yang kemudian mendadak tinggi (mencapai 160–200 per 100–110 mmHg atau lebih). Gejala lain adalah keluhan sakit kepala, *stroke* atau gangguan neurologis, sesak napas dan peningkatan kejadian bengkak atau pengerasan pada kulit. Laboratorium menunjukan peningkatan kreatinin, anemia (biasanya hemolitik atau *schistocytes*), trombositopenia atau proteinuria. Volume urin menurun drastis sampai oliguria atau anuria. Keadaan ini perlu penanganan serius karena pasien bisa tiba-tiba jatuh ke dalam keadaan berbahaya yang mengancam nyawa seperti aritmia, gagal jantung kongestif, sindrom distress pernafasan akut, dan gagal ginjal yang membutuhkan dialisis. Pasien perlu dirawat, dan sesegera mungkin mendapat terapi penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE).[22] Dosis penghambat ACE harus dinaikkan secara agresif sampai dosis maksimal dalam 1–3 hari pengobatan. Sekitar 40–50% pasien krisis renal memerlukan dialisis dalam 18–24 bulan, sekitar 1/3 sampai 1/2 pasien dapat lepas dari dialisis.[23]

Asosiasi atau Perkumpulan Pasien Sklerosis Sistemik

Semua profesi kesehatan dan pasien harus diberitahu tentang keberadaan pasien *support group*/asosiasi/perkumpulan pasien SSc. Asosiasi pasien SSc ini berkontribusi pada tatalaksana penyakit yang lebih baik secara keseluruhan dengan mempromosikan kerja sama antara pasien, asosiasi pasien, dan para pemerhati pasien. Yayasan Skleroderma Indonesia telah berdiri pada tahun 2015, terdiri dari pasien Skleroderma/Sklerosis Sistemik, pasangan mereka, keluarga, teman, dan simpatisan, dokter pemerhati yang semuanya peduli dan bergabung untuk mengatasi penyakit SSc.

Asosiasi pasien dibentuk untuk:

- Membantu pasien sklerosis sistemik hidup lebih baik
- Bertemu dan mempertemukan mereka yang terkena sklerosis sistemik
- Berbagi pengalaman dan informasi tentang penyakit
- Untuk mempromosikan hasil penelitian medis.

BAB IV
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA BERDASARKAN KETERLIBATAN ORGAN

A. Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
8.	Setiap pasien dengan SSc dilakukan evaluasi penebalan kulit dengan menggunakan *Modified Rodnan Skin Score* (mRSS).	I	A	9,5
9.	Evaluasi *Modified Rodnan Skin Score* dilakukan minimal setiap tiga bulan dan perubahan yang dianggap bermakna adalah perubahan minimal 5 poin atau penurunan 15-25% dari baseline.	I	B	9,6
10.	Pilihan Tatalaksana Penebalan Kulit pada Sklerosis Sistemik adalah			
	a. Metotreksat (MTX), atau	II	C	9,6
	b. Mofetil mikofenolat (MMF)	II	C	9,8
	c. Siklofosfamid dapat digunakan pada pasien sklerosis sistemik dengan fibrosis kulit progresif atau dengan manifestasi organ dalam. d. Pada kondisi SSc dengan manifestasi kulit progresif yang disertai keterlibatan organ dalam, Rituksimab (RTX) dapat dipertimbangkan.	II	C	9,6

Manifestasi dan Evaluasi Klinis Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik (SSc)

Manifestasi kulit ditemukan pada hampir seluruh pasien sklerosis sistemik. Pada ras Afro-Amerika, 96% pasien mengalami manifestasi kulit.[24] Hasil penelitian di Thailand menunjukkan bahwa pada ras Asia ditemukan lesi kulit pada 93,3% pasien sklerosis sistemik dengan sklerodaktili. Terdapat pengaruh perbedaan ras dalam proporsi tipe difus dimana sklerosis sistemik difus lebih banyak pada ras Afro-Amerika dibandingkan Kaukasia (56% vs 43%).[25]

Manifestasi kulit pada sklerosis sistemik memiliki beberapa bentuk. Manifestasi kulit pada pasien sklerosis sistemik dapat berupa:

1. **Penebalan Kulit**

   Sklerosis sistemik akan menyebabkan penebalan dan indurasi difus kulit disertai hilangnya elastisitas dan keketatan kulit. Pada palpasi, kulit akan teraba kasar dan keras seperti kayu atau papan. Kulit akan sulit untuk dicubit dengan ibu jari dan jari telunjuk. Hal ini dapat terjadi akibat penjalaran fibrosis ke dalam subkutan

hingga ke perlekatan dermis dengan fascia. Distribusi penebalan kulit pada tubuh dapat membantu penggolongan tipe SSc ke salah satu subtipe: pada SSc tipe terbatas terjadi penebalan kulit pada tangan, ektremitas distal sampai ke siku, dan wajah dengan progresivitas lambat; sedangkan pada SSc tipe difus terjadi penebalan kulit pada ekstremitas bagian proksimal (proksimal dari siku dan/atau lutut), hingga dapat melibatkan seluruh tubuh dengan progresivitas yang cepat.

2. ***Puffy hands*** (ditemukan pada 45,2% pasien sebagai gejala awal)[26]

   Bengkak pada jari-jari tangan merupakan tanda diagnostik awal, sehingga merupakan salah satu *red flags* dari sklerosis sistemik. Namun *puffy hands* bukan merupakan tanda diagnostik yang spesifik untuk sklerosis sistemik saja. *Puffy hands* dapat menyerupai edema akibat gagal jantung kongestif atau obstruksi vena.

Gambar 3. *Puffy hands*

3. **Telangiektasia** (ditemukan pada sekitar 50-60% pasien[24] dan sekitar 12% pada *very early disease*)[26]

   Pelebaran pembuluh darah yang terjadi pada lipatan kuku termasuk salah satu tanda awal dari SSc yang dapat dilihat menggunakan kapilaroskopi.

4. **Kalsinosis** (ditemukan pada sekitar 18% pasien)[24]

   Deposit garam kalsium yang tidak larut pada kulit dan jaringan subkutan biasanya terjadi pada titik-titik tekanan. Kalsinosis lebih sering ditemukan pada SSc tipe terbatas.

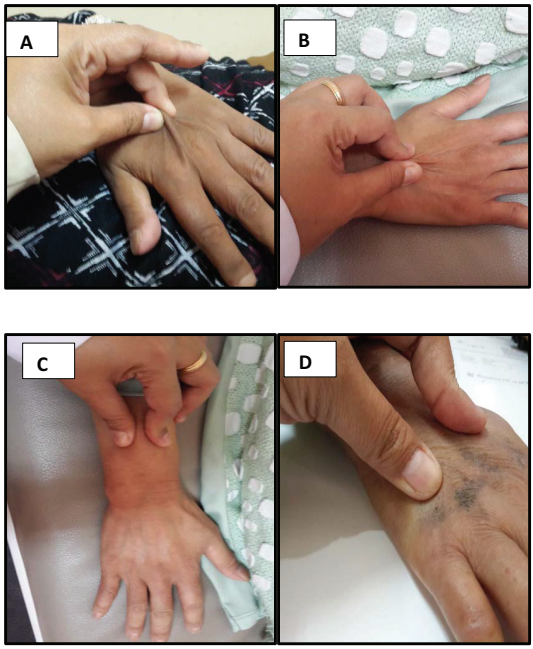
Rekomendasi 8. Evaluasi penebalan kulit pada sklerosis sistemik dilakukan dengan pemeriksaan *Modified Rodnan Skin Score*

Evaluasi kulit pada sklerosis sistemik dilakukan secara klinis dengan penilaian *Modified Rodnan Skin Score* (mRSS) dengan cara menilai derajat penebalan kulit pada 17 area tubuh yang meliputi wajah, lengan atas, lengan bawah, punggung tangan, jari-jari tangan, dada anterior, abdomen, paha, betis, dan kaki. Penebalan kulit dari masing-masing lokasi tersebut dinilai lebih spesifik dengan cara sebagai berikut:

Jari-jari	mRSS dievaluasi pada area punggung jari antara sendi PIP dan MCP.
Dorso Manus	Pemeriksaan dilakukan pada punggung tangan dengan cara dorsofleksi.
Lengan bawah/ atas	Penebalan kulit dievaluasi pada sisi ekstensor
Wajah	Penilaian dilakukan pada pipi atau dahi (antara lengkung zigomatikus dan rahang bawah).
Dada Anterior	Evaluasi dada dilakukan dari ujung superior hingga inferior sternum, termasuk payudara, dengan pasien dalam posisi duduk.
Abdomen	Pasien harus dievaluasi dalam posisi telentang/supinasi, dimulai dari ujung inferior sternum hingga ke ujung superior batas pelvis.
Paha/betis	Pasien dalam posisi telentang dengan lutut difleksi.
Dorsum pedis	Pasien dalam posisi telentang dengan posisi kaki dorsofleksi.

Pada masing-masing lokasi kemudian ditetapkan skor 0 – 3 berdasarkan derajat penebalan kulit yang terjadi, dengan rincian penilaian:

- 0 = kulit normal
- 1 = penebalan kulit ringan
- 2 = penebalan kulit sedang dengan kesulitan membuat lipatan kulit dan tidak ada keriput
- 3 = penebalan kulit berat dengan ketidakmampuan untuk membuat lipatan kulit antara 2 jari pemeriksa



Gambar 4. Evaluasi Penebalan Kulit pada Pemeriksaan mRSS

Jumlah skor yang didapatkan dari penilaian mRSS adalah 51. Interpretasi dari jumlah akhir nilai mRSS adalah sebagai berikut:[28]

- 0 : normal
- 1 – 9 : ringan
- 10 – 19 : sedang
- 20 – 29 : berat
- > 30 : sangat berat

Rekomendasi 9. Evaluasi *Modified Rodnan Skin Score* dilakukan minimal setiap tiga bulan dan perubahan yang dianggap bermakna adalah perubahan minimal 5 poin atau penurunan 15-25% dari *baseline*.

Penilaian mRSS disarankan dilakukan setiap 3 bulan sekali selama 12–24 bulan pertama karena pada periode ini dapat terlihat adanya perubahan bermakna secara klinis pada mRSS.[29] Untuk menentukan apakah terjadi perbaikan dalam pengobatan atau tidak, maka ditentukan suatu standar minimum, atau disebut juga *minimally*

important difference (MID), yaitu perubahan klinis yang dianggap bermakna pada penilaian dengan mRSS, secara statistik yaitu perubahan sebesar 3–5 poin atau 15–25% dari skor *baseline*.[30] Kaldas dkk. melalui studinya mengenai sensitivitas mRSS terhadap perubahan membuktikan bahwa area dada, lengan bawah, dan tangan memiliki pengaruh yang lebih besar pada skor total mRSS dibandingkan ekstremitas bawah, wajah, abdomen, dan jari-jari pada SSc tipe difus.[31]

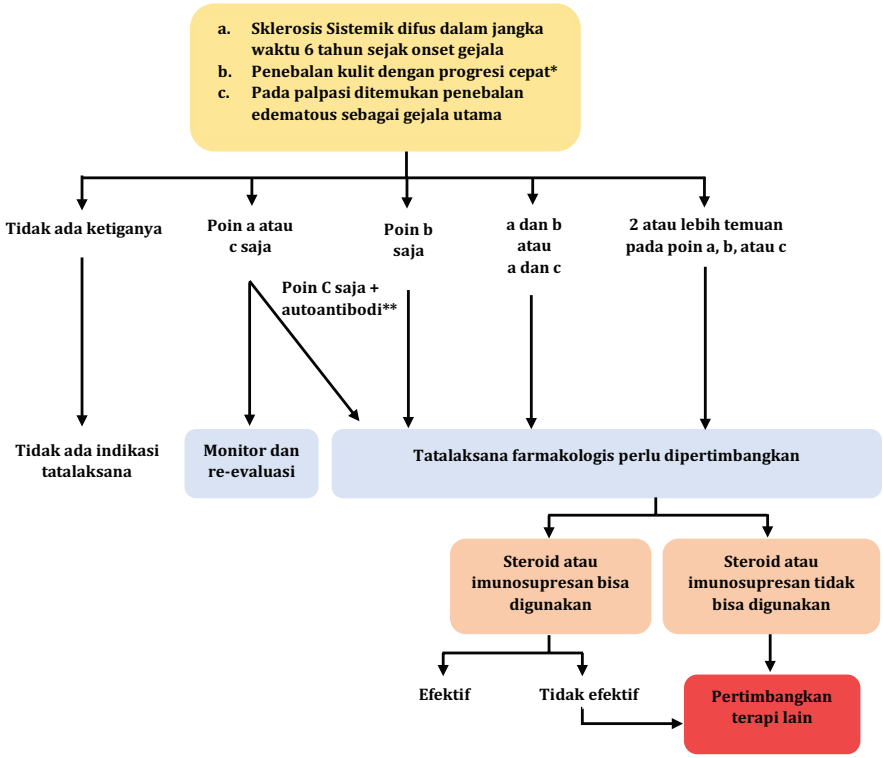
Tatalaksana Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik

Terdapat beberapa kriteria untuk memulai terapi untuk manifestasi kulit pada sklerosis sistemik. Menurut rekomendasi Asosiasi Dermatologi Jepang pada tahun 2018, terapi dapat dimulai jika pasien memenuhi dua atau lebih dari kriteria berikut:

(1) sklerosis sistemik tipe difus yang berlangsung dalam 6 tahun sejak onset penebalan kulit,
(2) progresi penebalan kulit yang cepat (beberapa bulan sampai 1 tahun),
(3) lesi edematosa yang merupakan presentasi klinis utama yang ditemukan pada pemeriksaan palpasi.

Rekomendasi ini diberikan berdasarkan hasil penelitian bahwa pada SSc tipe difus, progresivitas penebalan kulit akan berjalan seiring dengan derajat keparahan penyakit dalam rentang waktu 6 tahun, dan sangat jarang dijumpai adanya perburukan kembali setelah 6 tahun tersebut.[28] Pada pasien SSc tipe terbatas, penebalan kulit terjadi perlahan setelah periode panjang fenomena Raynaud (beberapa tahun hingga 10 tahun), karenanya SSc tipe terbatas tidak membutuhkan terapi agresif seperti pada SSc tipe difus, kecuali jika penebalan kulit menyebar ke area yang lebih luas. Progresi penebalan kulit cepat didefinisikan sebagai peningkatan MRSS 5 atau lebih atau peningkatan MRSS 25% atau lebih dari *baseline* dalam jangka waktu 1 tahun. Progresivitas MRSS sesuai definisi tersebut terbukti meningkatkan risiko komplikasi organ dan kematian pada pasien sklerosis sistemik.[32]

Diagram Alur Tatalaksana Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik dapat dilihat pada gambar berikut:



*) Progresi cepat: peningkatan mRSS ≥5 atau ≥25% dari *baseline* dalam 1 tahun
**) Anti Scl-70 atau anti RNA polimerase

Gambar 5. Alur Tatalaksana Keterlibatan Kulit pada Sklerosis Sistemik

Berdasarkan Alur Tatalaksana SSc (gambar 5), steroid atau imunosupresan (lihat rekomendasi 10.a-b) direkomendasikan sebagai lini pertama, dan bila tidak memberikan respon perbaikan atau jika obat tidak dapat diberikan, maka disarankan untuk memberikan jenis pengobatan yang lain (lihat Rekomendasi 10.c-d)

Rekomendasi 10.a. Pilihan tatalaksana untuk menurunkan penebalan kulit pada sklerosis sistemik adalah Metotreksat (MTX).

Penelitian uji klinis acak tersamar ganda oleh Van Den Hoogen dkk. yang membandingkan pemberian metotreksat 15 mg/minggu secara intramuskuler dengan kontrol plasebo menunjukkan bahwa selama 24 minggu studi berlangsung, sebanyak 53% dari kelompok subjek yang mendapatkan terapi metotreksat menghasilkan respon perbaikan klinis kulit (dibanding 10% pada kelompok plasebo) tanpa memberikan gangguan organ tambahan meskipun terapi dilanjutkan selama 48 minggu.[33] Namun hasil yang berlawanan didapatkan pada studi oleh Pope dkk. dengan metode uji klinis acak tersamar ganda pada sklerosis sistemik difus awal yang membandingkan pemberian metotreksat 10 mg/minggu yang kemudian dinaikkan menjadi 15 mg/minggu dengan plasebo yang tidak menunjukkan perbedaan perbaikan kulit yang signifikan.[34] Studi observasional ESOS oleh Herrick dkk. yang melihat perubahan skor mRSS pada pasien dengan berbagai modalitas terapi menunjukkan bahwa terdapat penurunan skor mRSS secara signifikan pada pasien yang mendapat metotreksat selama 12 bulan sebesar −4,0 (−5,2 sampai −2,7) dibandingkan skor awal meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan dibandingkan kelompok yang mendapat siklofosfamid, MMF, atau yang tidak mendapat imunosupresan.[29]

Rekomendasi 10.b. Pilihan Lain Tatalaksana Penebalan Kulit pada Sklerosis Sistemik adalah Mofetil mikofenolat (MMF).

Studi observasional prospektif oleh Derk dkk. yang dilakukan pada pasien SSc tipe difus stadium awal memberikan hasil yaitu pada 6 bulan pertama dijumpai perbaikan skor mRSS yang pada mulanya 22,4 menjadi 13,6 hingga akhir studi sebesar 8,4. Pada studi ini MMF diberikan dengan dosis awal 1000 mg/hari yang dinaikkan bertahap hingga 3000 mg/hari.[35] Pada *Scleroderma Lung Study* II, siklofosfamid oral dan MMF sama-sama menurunkan skor mRSS pada akhir studi dibanding *baseline* akan tetapi tidak dijumpai perbedaan penurunan mRSS antara siklofosfamid dan MMF.[36]

Pada *Scleroderma Lung Study* II terdapat rerata penurunan mRSS sebesar −5,1 (± SE 1,1) pada bulan ke-12 dan −6,4 (±SE 1,1) pada bulan ke-24 dibandingkan *baseline* pada kelompok pasien yang mendapat MMF.[37] Studi observasional ESOS oleh Herrick dkk. yang melihat perubahan skor mRSS pada pasien dengan berbagai modalitas terapi menunjukkan bahwa terdapat penurunan skor mRSS secara signifikan pada pasien yang mendapat MMF selama 12 bulan sebesar −4,1 (−5,3 sampai −2,9) dibandingkan skor awal meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan dibandingkan kelompok yang mendapat siklofosfamid, metotreksat, atau yang tidak mendapat imunosupresan.[29]

Rekomendasi 10.c. Siklofosfamid dapat digunakan pada pasien Sklerosis Sistemik dengan Fibrosis Kulit Progresif atau dengan manifestasi organ dalam.

Terdapat beberapa studi yang meneliti efek siklofosfamid pada penebalan kulit pasien sklerosis sistemik. Macedo dkk. memberikan siklofosfamid intravena dengan dosis 500 mg/m^2 sampai 1000 mg/m^2 luas permukaan tubuh per bulan selama 12-18 bulan pada sembilan pasien sklerosis sistemik difus dengan mRSS minimal 30. Studi tersebut menunjukkan terdapat penurunan skor mRSS dari 37,7 ± 4,08 pada awal studi menjadi 29,1 ± 8,13 setelah 12 bulan dan pada pasien yang melanjutkan sampai bulan 18 skor mRSS makin menurun.[38] Studi observasional ESOS oleh Herrick dkk. yang melihat perubahan skor mRSS pada pasien dengan berbagai modalitas terapi menunjukkan bahwa terdapat penurunan skor mRSS secara signifikan pada pasien yang mendapat siklofosfamid (oral atau intravena) selama 12 bulan sebesar -3,3 (−4,9 sampai −1,7) dibandingkan skor awal meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan dibandingkan kelompok yang mendapat metotreksat, MMF, atau yang tidak mendapat imunosupresan[29]. Kersten dkk. melakukan studi kohort retrospektif pada 143 pasien SSc yang mendapat siklofosfamid intravena dengan dosis 750 mg/m2 luas permukaan tubuh per bulan selama enam bulan dan keluaran yang dinilai adalah apakah tercapai respon optimal pada bulan ke-12. Respon optimal didefinisikan sebagai penurunan mRSS 5 atau lebih atau penurunan 25% atau lebih dari skor awal. Pada studi tersebut didapatkan rerata mRSS pada kelompok SSc tipe difus sebesar 3.9 (95% CI 5,4; 2,5) pada bulan ke-12 dan skor mRSS pada kelompok SSc tipe terbatas (rerata perubahan skor mRSS 0.3 (95% CI 0,7; 1,3)). Studi tersebut juga menunjukkan bahwa prediktor tercapainya respon pada bulan ke-12 adalah respon klinis pada bulan keenam.[39]

Pada *Scleroderma Lung Study* II dan Studi oleh Sircar dkk., pasien yang mendapatkan siklofosfamid baik oral atau intravena menunjukkan perbaikan MRSS pada akhir studi dibanding *baseline*.[36,37,40] Pada uji klinis siklofosfamid untuk penyakit paru interstisial oleh Taskin dkk., siklofosfamid menunjukkan hasil yang cukup baik yaitu perbaikan penebalan kulit yang dominan pada kelompok subtipe SSc tipe difus dibandingkan tipe terbatas. Satu studi membandingkan siklofosfamid oral dan intravena melakukan perbandingan tidak langsung menggunakan ekstrapolasi data dari studi uji klinis acak dan basis data EUSTAR. Studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat penurunan MRSS pada siklofosfamid oral dan intravena namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada kedua kelompok akan tetapi efek samping dijumpai lebih tinggi pada kelompok siklofosfamid intravena.[41]

Efek samping siklofosfamid yang mungkin dapat terjadi berupa supresi sumsum tulang, teratogenisitas, kegagalan reproduksi dan sistitis hemoragik.[10] Siklofosfamid hanya dianjurkan untuk manifestasi kulit pada pasien yang mengalami keterlibatan kulit progresif atau tidak memberikan respon terhadap imunosupresan lain atau memiliki indikasi lain seperti penyakit paru interstisial dan harus dimonitor dengan hati-hati terhadap efek samping obat.

Rekomendasi 10.d. Pada kondisi SSc dengan manifestasi Kulit Progresif yang disertai keterlibatan organ dalam, Rituksimab (RTX) dapat dipertimbangkan.

Terdapat beberapa studi yang meneliti efek rituksimab pada sklerosis sistemik dan studi-studi tersebut umumnya memberikan rituksimab karena adanya keterlibatan organ dalam namun efek terhadap kulit juga dinilai. Penelitian Melsens dkk. memberikan rituksimab dalam 2 siklus yaitu pada bulan 0 minggu ke-0 dan 2, dilanjutkan pada bulan 6 minggu ke-26 dan 28. Pada masing-masing pertemuan, pasien diberikan 1000 mg infus rituksimab dengan 100 mg metilprednisolone sebagai premedikasi. Setelah dilakukan observasi, didapatkan perbaikan mRSS yang signifikan secara statistik.[42] Studi lain oleh Smith dkk. pada tahun 2013 memberikan rituksimab 1000 mg pada minggu ke-0, 2, 26, dan 28 disertai metilprednisolon 100 mg sebagai premedikasi. Pada pengamatan setelah 2 tahun menunjukkan penurunan drastis pada mRSS sebanyak 11,2 poin dibandingkan nilai awal.

Jordan dkk. melakukan studi kasus kontrol multisenter terhadap pasien fibrosis kulit pada SSc tipe difus dengan awitan gejala rata-rata 5 tahun dan mendapatkan hasil adanya penurunan skor mRSS rata-rata yang signifikan setelah pengamatan selama 6 bulan (p=0,0005) pada pasien yang mendapat rituksimab. Efek rituksimab semakin terlihat pada kelompok pasien dengan dcSSc berat (mRSS ≥16, awitan 5 tahun), dari skor mRSS awal 26,6±1,4 menjadi 20,3±1,8 (p=0,0001). Efektivitas obat ini terhadap fibrosis kulit semakin ditunjang dengan adanya perbandingan terhadap kelompok kontrol, mengacu pada perubahan skor dasar 6,3±1,4 oleh kelompok RTX dan −1,9±1,0 oleh kelompok kontrol (p=0,02).[43] Uji klinis acak oleh Sircar dkk. antara rituksimab dan siklofosfamid menunjukkan bahwa pasien yang mendapat rituksimab menunjukkan perbaikan MRSS secara signifikan dibanding *baseline* dan dibandingkan siklofosfamid pada evaluasi bulan keenam. Efek samping utama yang dilaporkan terkait dengan rituksimab pada SSc dapat berupa reaksi transfusi ringan, selain dari sepsis, herpes zoster, atau keterlibatan kardiovaskuler, saluran kemih, dan paru-paru.[40]

Terdapat beberapa metode pengobatan lain yang belum dapat direkomendasikan karena masih memerlukan penelitian yang lebih lanjut, seperti hematopoietic stem cell, ciplukan, dll.

Tabel 5. Pilihan Tatalaksana Penebalan Kulit pada Sklerosis Sistemik

Obat	Dosis	Keterangan
Metotreksat	Oral: Mulai dengan dosis 10 mg/minggu dinaikkan menjadi 15 mg/minggu Intramuskuler: 15 mg/minggu	
MMF	Dosis awal 1000 mg per hari kemudian dinaikkan menjadi 2000-3000 mg/hari	
Siklofosfamid	Intravena: 500-600 mg/m^2/bulan, 4 minggu sekali selama 6 kali[46] Oral: 2 mg/kgBB/hari selama 12 bulan, diikuti 1 mg/kgBB/hari selama 6 bulan	
Rituksimab	Dosis 1000 mg yang diberikan pada minggu 0, 2, 26, 28	

Manifestasi kulit yang lain yang perlu perhatian juga adalah kalsinosis, dengan tata laksana sebagai berikut:[47]

1. Pasien dianjurkan untuk memelihara aliran darah dengan menghindari trauma, stres, atau paparan terhadap suhu dingin. Antibiotik dapat diberikan jika dicurigai adanya superinfeksi pada lesi kalsinotik. Untuk meringankan nyeri dapat diberikan asetaminofen, OAINS, ataupun opioid.[48] Membran hidrokoloid dapat digunakan apabila terjadi ulserasi pada lesi kalsinotik.[49]
2. Obat-obat berikut ini terbukti dapat mengobati kalsinosis melalui berbagai macam studi, yaitu sebagai berikut:
    - *Calcium channel blocker* (CCB) (240 – 480 mg/hari selama 1 – 12 tahun)
      Diltiazem, salah satu obat dari golongan ini, terbukti dapat menurunkan influks kalsium intraseluler pada jaringan yang terpengaruh, sehingga mengubah formasi dan kristalisasi kalsium.[50] Kemungkinan efek samping yang dapat terjadi adalah hipotensi arterial, edema ekstremitas bawah, dan nyeri kepala.[51]
    - Kolkisin (1 mg/hari)
      Kolkisin memiliki efek anti-inflamasi melalui penghambatan kemotaksis dan fagositosis leukosit dengan menginhibisi polimerisasi mikrotubulus.[52] Hanya ada beberapa studi yang terpublikasi mengenai pemakaian kolkisin pada pasien SSc, tetapi pada studi-studi tersebut, pemberian 1 mg kolkisin setiap harinya menunjukkan perbaikan ulserasi dan penyembuhan setelah pengobatan lebih dari 2 bulan.[53,54] Kolkisin dianjurkan sebagai pengobatan lini kedua kalsinosis setelah CCB.[51] Diare, nyeri abdomen, cedera saraf atau otot merupakan efek samping pemberian kolkisin.[47]
3. Pembedahan

B. Keterlibatan Vaskular Jari (Fenomena Raynaud dan Ulkus Jari) pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
11.	Setiap pasien SSc perlu dievaluasi secara detail untuk melihat adanya gangguan vaskular jari berupa Fenomena Raynaud (FR), ulkus, atau gangren jari.	IV	C	9,6
12.	Perubahan gaya hidup adalah salah satu cara yang efektif mengontrol FR, di antaranya dengan memakai pakaian hangat, berhenti merokok, proteksi tangan/kaki dari mikrotrauma, menghindari faktor pencetus seperti dingin dan obat vasokonstriktor.	II	C	9,6
13.	Pada pasien SSc dengan FR sebagai terapi pertama dapat digunakan antagonis kalsium (antara lain nifedipin).	I	A	9,5
14.	Pada pasien SSc dengan FR yang tidak respon atau tidak toleran terhadap pemberian antagonis kalsium, dapat diberikan atau ditambahkan prostanoid iloprost dan/atau antagonis PDE-5.	I	A	9,3
15.	Pada pasien SSc dengan ulkus jari atau gangren jari dapat ditambahkan bosentan untuk mencegah terbentuknya ulkus jari baru yang diberikan bersamaan dengan obat-obat untuk FR.	I	B	9,2
16.	Obat antiplatelet dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana vaskulopati jari pada SSc.	III	C	9,4
17.	Statin dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana vaskulopati jari.	III	C	9,6
18.	Penghambat ACE dan ARB dapat dipertimbangkan dalam terapi ulkus jari terkait SSc.	II	C	9,7
19.	Penanganan ulkus jari memerlukan tatalaksana secara multidisiplin, yaitu terapi lokal dan sistemik, antara lain dengan vasodilator oral, analgesia, dan mengatasi kemungkinan infeksi.	III	C	9,5

Rekomendasi 11. Setiap pasien SSc perlu dievaluasi secara detail untuk melihat adanya gangguan vaskular jari berupa Fenomena Raynaud (FR), ulkus, atau gangren jari.

Pasien SSc dapat mengalami gangguan vaskuler jari dengan berbagai spektrum, mulai dari yang tersering berupa Fenomena Raynaud (FR), ulkus jari, dan lebih jarang lagi suatu iskemia yang kritikal. FR terjadi pada >90% pasien SSc, seringkali merupakan manifestasi yang paling awal terjadi pada SSc, bahkan bisa terjadi bertahun-tahun sebelum diagnosis SSc ditegakkan.[55,56]

FR merupakan suatu vasospasme pembuluh darah bila terkena dingin atau dalam keadaan stress. Terdapat tiga fase perubahan warna kulit pada FR apabila terpajan suhu dingin yaitu mulai dari pucat, lalu kebiruan, dan akan terjadi hiperemia reaktif. Selain perubahan warna kadang-kadang pasien dapat merasakan kesemutan, rasa

tidak nyaman, atau hilang rasa pada area yang berubah warna tersebut. Gejala ini paling sering ditemui di jari-jari tangan daripada jari-jari kaki, juga pada hidung, telinga bahkan lidah. Satu episode FR biasanya berlangsung 15-20 menit setelah pajanan suhu dingin berakhir.[55,56]

Diagnosis Fenomena Raynauds pada SSc dapat dilihat pada Tabel 6 berikut:

Tabel 6. Anamnesis dan Pemeriksaan Pasien Sklerosis Sistemik dengan Fenomena Raynaud[55,56]

Anamnesis	Anamnesis lengkap meliputi keluhan yang terkait SSc, keterlibatan organ, riwayat keluarga, pemakaian penyakit dan obat-obatan, dan pekerjaan.
Pemeriksaan fisik	Pemeriksaan fisik yang sistematis perlu dilakukan dalam mencari keterlibatan organ. Perlu diperhatikan luasnya lesi kulit pada SSc. Area tangan dan kaki perlu lebih diperhatikan, untuk melihat adanya *puffy finger* (jari sembab), sklerodaktili dan/atau penebalan kulit proksimal, ulkus di jari atau di ujung-ujung jari (*digital ulceration/digital pitting scars*). Pulsasi perifer perlu juga diperiksa.
Investigasi	Minimal pemeriksaan berupa darah lengkap, LED atau CRP, tes ANA, dan *nailfold capillaroscopy*. Fungsi hati, ginjal, elektrolit, dan foto toraks perlu dilakukan. Antibodi spesifik terkait penyakit dasar SSc juga perlu dilakukan.

Ulkus jari (tangan dan kaki) merupakan manifestasi yang serius dari vaskulopati pada SSc. Ulkus umumnya terjadi pada ujung-ujung jari atau pada sisi ekstensor dari tangan dan bisa juga terkait dengan kalsinosis. Sekitar 50% pasien SSc memiliki riwayat mengalami ulkus jari, sering terjadi pada tahap awal penyakit. Ulkus jari ini berpotensi menyebabkan nyeri dan disabilitas, mengganggu pekerjaan, menurunkan kualitas hidup, bahkan berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien SSc.[68,69]

Definisi dan klasifikasi ulkus terkait SSc dapat dilihat pada Tabel 7 berikut:

Tabel 7. Definisi dan Klasifikasi Ulkus Kulit pada Sklerosis Sistemik [57]

Definisi dan klasifikasi ulkus kulit sklerosis sistemik	
Definisi dari SSc-SU	Kehilangan substansi termasuk epidermis, membran basalis, dermis, dan struktur kulit yang lebih dalam, lesi dapat multiple, berulang dan kambuhan. Mereka terlokalisasi pada satu atau lebih area, paling sering area akral dari tangan dan kaki. SU berarti seluruh lesi kulit ulseratif, termasuk DU
Klasifikasi SSc-SU	
1. Ulkus digital (DU)	
a. Ulkus digital Tangan	Ulkus terlokalisasi di ujung jari atau dekat dengan kuku
b. Ulkus digital kaki	Ulkus terlokalisasi di ujung jari atau dekat dengan kuku
2. SU Penonjolan Tulang	Ulkus kulit terlokalisasi pada sendi PIP, MCP, siku
3. SU Kalsinosis	Ulkus kulit terlokalisasi pada kalsinosis subkutan
4. SU ekstremitas bawah	Ulkus kulit terlokalisasi antara lutut dan ankle
5. SU/DU dengan gangrene	SU atau DU dengan gangren dengan diagnosis banding lesi iskemik kritis
Pseudo-DU/SU	Abrasi, fisura, *scars, digital pitting scars, sub-ungual hyperkeratosis.*

*Ulkus Digital (DU)
***Skin Ulcer (SU)*

Spektrum ulkus pada jari pasien SSc dapat dilihat pada gambar berikut:

Gambar 6. Ulserasi pada Jari dan Iskemik pada Jari Sklerosis Sistemik
(A, B) Ulkus pada ujung jari (C) Ulkus jari multipel pada bagian ekstensor (D) Gangren jari

Faktor risiko terjadinya ulkus jari pada SSc antara lain: onset penyakit di usia muda, penebalan kulit yang luas (skor mRSS yang tinggi), anti topoisomerase-I atau anti Scl-70 yang positif, merokok, durasi penyakit dan FR yang lebih lama, adanya kontraktur sendi jari, riwayat ulkus jari sebelumnya, LED dan skor HAQ-DI (*Health Assessment Score – Disability Index)* yang tinggi, keterlibatan organ internal, dan keterlambatan terapi vasodilator merupakan faktor risiko terjadinya ulkus jari dari berbagai studi. Pasien SSc dengan anti Scl-70 yang positif akan meningkatkan risiko terjadinya ulkus jari 2,23–7,9 kali dibanding yang negatif.[28,58,59]

The Digital Ulcer Clinical Assessment Score (DUCAS) saat ini masih dalam studi pendahuluan untuk menilai secara klinis kondisi ulkus jari antara lain meliputi jumlah ulkus, terbentuknya ulkus baru, adanya gangren, perlunya tindakan bedah, adanya infeksi, perlunya opname, dan analgetik yang dibutuhkan untuk mengontrol nyeri.[60]

Rekomendasi 12. Perubahan gaya hidup adalah salah satu cara yang efektif mengontrol FR, di antaranya dengan memakai pakaian hangat, berhenti merokok, proteksi tangan/kaki dari mikrotrauma, menghindari faktor pencetus seperti dingin dan obat vasokonstriktor.

Kondisi tertentu dapat memperburuk FR seperti udara dingin, obat yang menyebabkan vasokonstriksi, aterosklerosis, konsumsi kafein berlebihan, dan merokok. Pasien disarankan menggunakan baju tebal, memakai kaos kaki dan sarung tangan, dan menghindari perubahan suhu yang terlalu cepat. Stres juga dapat memperburuk mikroangiopati, sehingga pasien perlu diedukasi tentang manajemen stres. Kondisi klinis seperti hipotiroidisme, *carpal tunnel syndrome,* dan *pheochromocytoma* juga dapat memperburuk FR dan ulkus jari. Obat-obatan yang yang dapat mempresipitasi atau mengeksaserbasi FR antara lain obat migren (derivat ergotamin sumatriptan, *methysergide*), terapi hiperprolaktinemia (bromokriptin, *cabergoline*, *lisuride*), interferon-α dan β, kokain, dekongestan nasal lokal maupun sistemik (efedrin, pseudoefedrin, fenilefrin, fenilpropanolamin), adrenalin, derivat amfetamin, kemoterapi tertentu (bleomisin, cisplatin), klonidin, siklosporin, antiparkinson *pergolide*, dan yang tersering adalah penghambat-β yang non-selektif.[61,62]

Tatalaksana FR dan ulkus jari memerlukan penanganan multidisiplin meliputi ahli reumatologi, perawat, fisioterapis, dll. untuk memberikan edukasi, modifikasi gaya hidup, dan adaptasi aktivitas sehari-hari seperti mempertahankan jari tetap hangat, menjaga higiene personal, dan melindungi jari-jari dari trauma.[56,63]

Tatalaksana ulkus jari pada SSc membutuhkan waktu lebih dari dua bulan. Merokok aktif meningkatkan risiko tiga kali lipat pasien SSc mengalami ulkus jari. Ulkus jari ini dapat terinfeksi atau terjadi osteomielitis, diperlukan identifikasi dini dan tatalaksana yang cermat sebelum ulkus meluas dan terjadi infeksi sekunder. Iskemia jari kritikal sampai terjadi gangren merupakan kondisi gawat darurat yang membutuhkan tatalaksana yang cepat.[55,56,64]

Rekomendasi 13. Pada pasien SSc dengan FR sebagai terapi pertama dapat digunakan antagonis kalsium (antara lain nifedipin).

Nifedipin dapat mengurangi frekuensi dan derajat beratnya FR pada pasien SSc. Antagonis kalsium tipe dihidropiridin seperti nifedipin oral merupakan lini pertama terapi FR yang terkait SSc, sesuai hasil dari 8 RCT (7 nifedipin dan 1 nikardipin). Efek samping dari penggunaan antagonis kalsium antara lain hipotensi, pusing berputar, wajah merah, edema, dan nyeri kepala.

Rekomendasi 14. Pada pasien SSc dengan FR yang tidak respon atau tidak toleran terhadap pemberian antagonis kalsium, dapat diberikan atau ditambahkan prostanoid iloprost dan/atau antagonis PDE-5.

Penghambat PDE-5 (*phosphodiesterase type-5*) diberikan pada pasien SSc dengan FR berat dan/atau tidak respon dengan antagonis kalsium. Enam RCT (2 dengan sildenafil, 3 tadalafil, dan 1 vardenafil) menunjukkan perbaikan frekuensi, durasi, dan derajat beratnya FR. Pada studi RCT pemberian sildenafil selama 12 minggu juga berhubungan dengan berkurangnya pembentukan ulkus jari baru pada SSc. Efek samping PDE-5 seperti tadalafil atau vardenafil adalah myalgia, nyeri dada, dispepsia, hidung buntu, dan gangguan visual.[65,66]

Prostanoid merupakan vasodilator yang poten dan juga memiliki efek menghambat agregasi trombosit serta proliferasi sel otot polos vaskuler. Iloprost intravena dapat mengurangi frekuensi dan derajat keparahan serangan FR pada SSc, penggunaannya disarankan untuk FR yang berat setelah gagal dengan terapi oral antagonis kalsium atau penghambat PDE-5. Iloprost diberikan secara intravena dengan dosis 0,5–2 ng/kg/menit selama 3–5 hari berturut-turut atau diberikan oral dengan dosis 50–150 mcg tiap 12 jam. Beberapa RCT juga menunjukkan iloprost intravena secara signifikan mengurangi jumlah ulkus jari dan memperbaiki penyembuhan. Pemberian prostanoid oral tidak sebaik intravena. Laporan kasus menyebutkan iloprost lepas lambat efektif memperbaiki FR dan keluhan subjektif. Studi RCT multisenter lain menunjukkan tidak ada perubahan signifikan dibanding plasebo, akan tetapi didapatkan perbaikan jumlah

ulkus dan keseluruhan rasa *well-being* penderita. Efek samping yang mungkin terjadi dengan pemakaian prostanoids antara lain hipotensi, pusing berputar, wajah merah, gangguan gastrointestinal, nyeri rahang, dan myalgia.[28,65,66]

Rekomendasi 15. Pada pasien SSc dengan ulkus jari atau gangren jari dapat ditambahkan bosentan untuk mencegah terbentuknya ulkus jari baru yang diberikan bersamaan dengan obat-obat untuk FR.

Hasil studi tentang bosentan sebagai antagonis reseptor endothelin-1 cukup bervariasi. Beberapa RCT menunjukkan bosentan tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap FR dan kondisi ulkus jari yang sudah ada (level IIC), tapi secara bermakna menghambat terbentuknya ulkus baru (level IA). Efek preventif bosentan ini juga terbukti di berbagai meta analisis. Efek samping bosentan antara lain hepatotoksisitas, teratogenisitas, dan mengurangi efek kontrasepsi hormonal karena interaksi dengan enzim sitokrom P450.[66,67]

Rekomendasi 16. Obat antiplatelet dapat dipertimbangkan dalam terapi FR pada SSc.

Penelitian tentang penggunaan antiplatelet pada vaskulopati SSc berupa laporan kasus dengan hasil yang bervariasi. Penggunan cilostazol memberikan perbaikan FR pada pemberian 4 minggu. Suatu RCT tentang penggunaan cilostazol menunjukkan perbaikan FR dan meningkatkan diameter arteri brakialis setelah terapi 6 minggu. RCT lain menunjukkan pemberian aspirin bersama dipiridamol tidak mengurangi jumlah ulkus jari baru. Laporan kasus yang membahas antitrombin sebagai terapi ulkus jari pada SSc masih sedikit, dilaporkan argatroban dapat memperbaiki ulkus jari refrakter terkait SSc.[28,66]

Rekomendasi 17. Statin dapat dipertimbangkan dalam tatalaksana vaskulopati jari.

Sebuah RCT membuktikan bahwa statin lebih efektif mengurangi nyeri dan derajat FR serta ulkus jari terkait SSc dibanding plasebo. Studi lain dengan level yang lebih rendah menggunakan atorvastatin 40 mg menunjukkan hasil penurunan jumlah ulkus jari baru.[28,66]

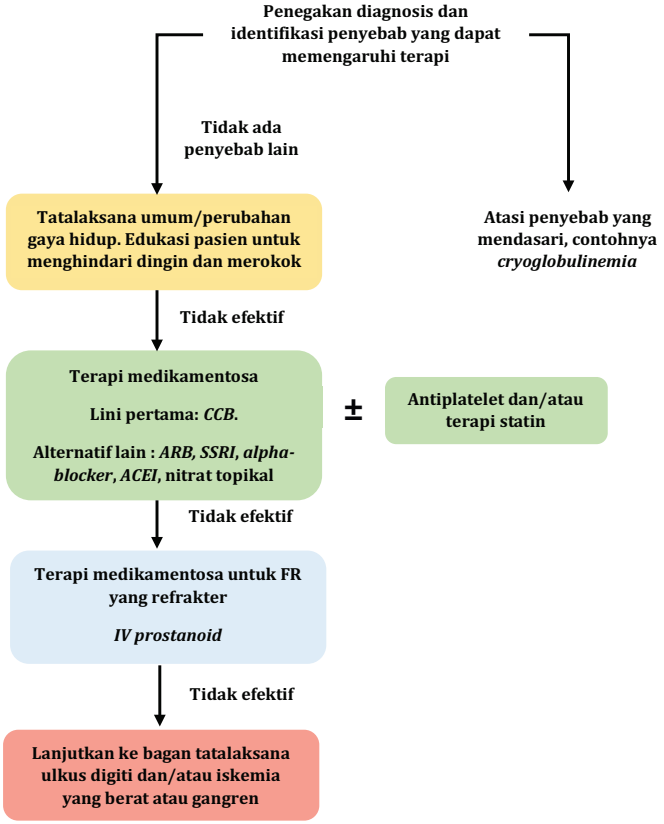
Rekomendasi 18. Penghambat ACE dan ARB dapat dipertimbangkan dalam terapi ulkus jari terkait SSc.

RCT multisenter menunjukkan tidak didapatkan hambatan terbentuknya ulkus baru atau perbaikan frekuensi dan beratnya FR pada SSc setelah terapi quinapril. RCT lain menggunakan losartan menunjukkan perbaikan pada terapi FR primer, akan tetapi tidak pada pasien FR terkait SSc.[28,66]

Rekomendasi 19. Penanganan ulkus jari memerlukan tatalaksana secara multidisiplin, yaitu terapi lokal dan sistemik antara lain dengan vasodilator oral, analgesia, dan mengatasi kemungkinan infeksi.

Fluoksetin sebagai penghambat *reuptake-serotonin* dan antidepresan berpotensi memiliki efek pada CNS atau jantung. Meskipun level studinya rendah, fluoksetin dikatakan dapat digunakan sebagai alternatif terapi FR pada SSc, khususnya pada pasien yang tidak toleran atau tidak respon terhadap vasodilator.[28,66] Alpha-blocker dan nitrat topikal bisa digunakan sebagai terapi alternatif untuk tatalaksana FR maupun ulkus jari.[55]

Diagram Alur Tatalaksana Fenomena Raynaud pada SSc dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 7. Alur Tatalaksana Fenomena Raynaud pada Sklerosis Sistemik.[55]

Tabel 8. di bawah ini merupakan ringkasan pilihan obat berikut rentang dosis dalam tatalaksana FR pada SSc:

Tabel 8. Rekomendasi Pilihan Jenis Obat pada Fenomena Raynaud.[55]

Golongan obat	Mekanisme / Indikasi	Obat	Rentang dosis dewasa
Penghambat kanal kalsium	Vasodilator otot polos Terapi FR lini pertama	Nifedipin (lepas lambat)	10–40 mg dua kali per hari
		Amlodipin	5–10 mg sekali sehari
		Alternatif lain: diltiazem, nikardipin, nimodipin, felodipin).	
Penghambat fosfodiesterase-5	Menghambat degradasi *c-GMP* (meningkatkan efek *nitric oxide*) / bila resisten atau intoleransi dengan penghambat kanal kalsium	Sildenafil	20 mg/25 mg–50 mg tiga kali sehari
		Tadalafil	10 mg selang sehari–20 mg sekali sehari
Penghambat reseptor angiotensin	Menghambat reseptor angiotensin II pada otot polos vaskuler / bila resisten atau intoleransi dengan penghambat kanal kalsium	Losartan	25–100 mg sekali sehari
Penghambat ACE	Vasodilator / bila resisten atau intoleransi dengan penghambat kanal kalsium	Kaptopril	25–100 mg/hari
		Enalapril	20 mg/hari
Selective serotonin reuptake inhibitors	Menghambat pengambilan serotonin (vasokonstriktor) / bila gagal atau intoleransi vasodilator	Fluoksetin	20 mg sekali sehari
α-Blockers	Menghambat vasokonstriksi / bila resisten atau intoleransi dengan penghambat kanal kalsium	Prazosin	500–2000 mcg dua kali sehari
Penghambat reseptor endothelin-I	Menghambat reseptor endothelin-I pada otot polos / bila resisten atau intoleransi dengan penghambat kanal kalsium	Bosentan	62,5–125 mg dua kali sehari
Analog prostasiklin	Vasodilator / FR yang berat dan progresif	Iloprost	IV 0,05 mg/hari selama 5 hari

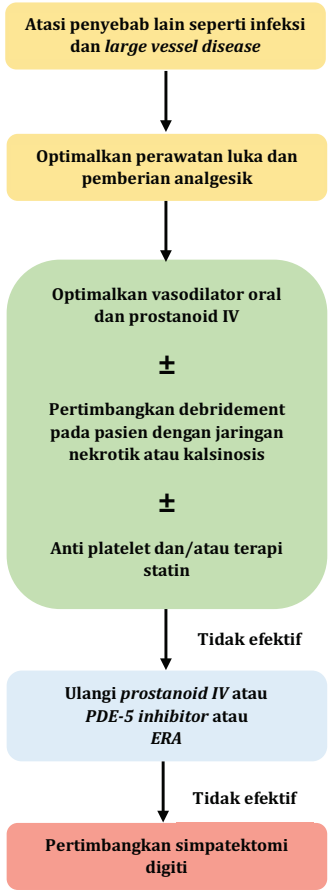
Suatu RCT yang besar menunjukkan bahwa ulkus baru akan terbentuk/rekuren dalam 16–24 minggu, dan tidak ada obat yang benar-benar sempurna untuk mengatasi ulkus jari yang refrakter ini.[64] Perlu dilakukan perawatan luka yang adekuat untuk mencegah infeksi dan kerusakan jaringan lebih jauh. Dasar luka perlu dilihat dengan cermat, untuk mencari tanda inflamasi atau infeksi, hiperproliferasi di sekitar tepi luka, dan kemungkinan terpaparnya struktur yang lebih dalam seperti tendon atau tulang, dan status hidrasi luka. Adanya keterlibatan pembuluh darah besar proksimal memerlukan intervensi tersendiri. Perawatan luka yang diberikan sesuai kondisi dan derajat ulkus (misal basah atau kering, terinfeksi atau tidak). Bila basah dapat diberikan *absorbent*, dapat digunakan yang mengandung antibiotik. Bila kering dapat dilembabkan dengan *hydrogel*. Ulkus jari biasanya juga disertai nyeri sehingga dibutuhkan analgetik, bahkan terkadang jenis derivat opioid.[57]

Terapi non-farmakologi lokal ulkus *(wound bed preparation*) membutuhkan pendekatan multidisiplin. Terapi non-farmakologi lokal untuk ulkus jari pada SSc dapat disingkat dengan akronim *TIME* (*Tissue, Infection/Inflammation, Moisture balance, Epithelization*) yaitu:

- *Tissue* (jaringan) adalah membuang jaringan yang nekrotik, baik dengan cara kimiawi, autolitik, mekanik, maupun pembedahan.
- *Infection* (infeksi) adalah mendeteksi dan mengatasi adanya infeksi, seperti adanya tanda edema, nyeri yang memberat, warna merah dan hangat di sekitar luka, berbau, dan/atau adanya sekret purulen. Dilihat kemungkinan adanya osteomielitis yang membutuhkan antibiotik sistemik dan tindakan pembedahan.
- *Moisture* (kelembaban) yaitu mengontrol kelembaban di area ulkus, diperlukan untuk reepitelisasi dan pembentukan jaringan granulasi, mencegah maserasi kulit sekitar, tanpa meningkatkan risiko infeksi.
- *Epithelization* (epitelisasi) merupakan tanda penyembuhan luka yaitu perbaikan tepi luka dan luka mengecil.[57]

Simpatektomi jari/palmar (dengan atau tanpa injeksi toksin botulinum) bisa dipertimbangkan pada kondisi berat atau refrakter. Terapi oksigen hiperbarik juga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif terapi ulkus jari akibat vaskulopati terkait SSc. Penggunaan gel vitamin E dapat memperpendek waktu penyembuhan dan mengurangi penggunaan analgetik. Implantasi regional/*grafting* atau injeksi *autologous adipose-derived cells* pada jari pasien SSc dapat dicoba untuk mempercepat penyembuhan ulkus jari pasien SSc yang refrakter.[28,68–72]

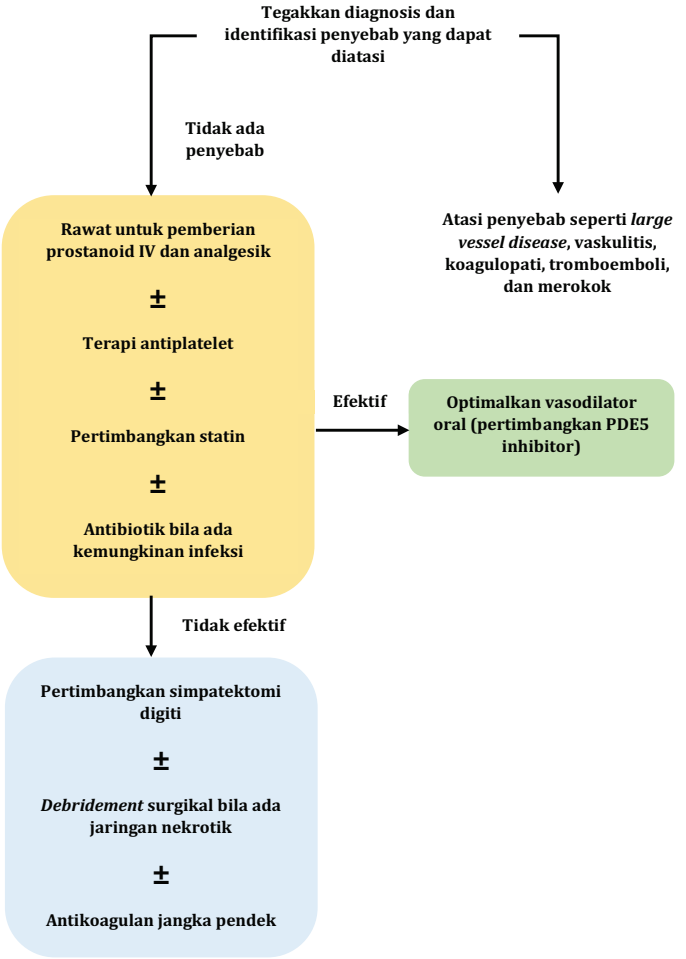
Diagram Alur Tatalaksana Ulkus Jari pada SSc dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 8. Alur Tatalaksana Ulkus Jari pada Sklerosis Sistemik.[28]

Iskemia jari yang berat jarang terjadi pada SSc, merupakan kondisi gawat darurat karena iskemia bersifat *irreversible* dan secara cepat menjadi gangren dengan komplikasi hilangnya ruas jari.

Diagram Alur Tatalaksana Iskemia Jari yang Berat atau Gangren dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 9. Alur Tatalaksana Iskemia Jari Berat pada Sklerosis Sistemik.[66]

Berbagai penelitian tentang simpatektomi periarterial jari dengan atau tanpa injeksi botulinum, didapatkan hasil yang bervariasi. Satu RCT menunjukkan perbaikan dari skor FR dan skala nyeri setelah 4 minggu injeksi toksin botulinum, jumlah ulkus juga berkurang dibanding kelompok kontrol pada minggu ke-16. Tingkat keamanan injeksi ini dilaporkan cukup baik, dengan efek samping berupa nyeri di sekitar lesi beberapa

hari setelah injeksi dan kelemahan otot ringan. Simpatektomi jari menunjukkan hasil yang beragam dari berbagai level studi. Satu penelitian retrospektif menunjukkan penyembuhan sempurna pada 15 dari 20 pasien ulkus jari terkait SSc, tapi 11 dari 42 jari memerlukan amputasi setelahnya.[66,73] Rekurensi ulkus didapatkan pada 2 pasien setelah evaluasi selama 6 bulan. Laporan kasus lain menyatakan simpatektomi dapat mengurangi nyeri pada FR tapi tidak mengurangi dingin pada perabaan. Komplikasi post operatif berupa terbentuknya jaringan parut, sepsis, sampai tindakan amputasi jari. Beberapa laporan kasus menunjukkan efektivitas blok saraf simpatis dalam terapi vaskulopati jari akibat SSc, terutama pada kasus yang refrakter.

Beberapa laporan kasus menunjukkan efektivitas terapi oksigen hiperbarik dalam perbaikan ulkus jari pada SSc. Terapi ini diberikan pada kondisi ulkus jari yang refrakter. Efek samping yang mungkin terjadi adalah otitis barotraumatik. Terapi ozon oksigen dan penggunaan gel vitamin E menunjukkan perbaikan waktu penyembuhan dan skala nyeri namun masih memerlukan studi lebih lanjut.[66,73]

Intervensi bedah dibutuhkan pada pasien ulkus jari terkait SSc yang gagal dengan terapi farmakologis. Sedikit studi (level rendah) yang mendukung perawatan luka dengan *debridement* pada ulkus jari terkait SSc. Indikasi pembedahan pada kondisi persisten iskemia dengan gangren maupun nyeri nokturnal hebat yang mengarah pada adanya nekrosis, osteomielitis, atau pembentukan abses. Tujuan *debridement* adalah untuk membuang jaringan nekrotik dan pus sehingga mengurangi nyeri.[66,73]

C. Keterlibatan Muskuloskeletal pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
20.	Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan muskuloskeletal antara lain artritis, miopati, dan tendinopati.	IV	D	9,7
21.	Pilihan tatalaksana untuk artritis, miopati, dan tendinopati adalah OAINS atau kortikosteroid oral dikombinasi dengan metotreksat.	IV	D	9,6

Manifestasi muskuloskletal pada Sklerosis Sistemik

Manifestasi muskuloskeletal (MSK) sering dialami oleh pasien SSc (berkisar antara 40-80%) dan terutama pada pasien SSc tipe difus pada tahap awal. Artritis ditemukan 24-97% pada pasien SSc. Keterlibatan artritis dapat muncul bersamaan dengan presentasi klinis SSc lainnya atau mungkin mendahului gambaran diagnostik tipikal pada SSc. Keterlibatan sendi pada SSc terkait erat dengan terjadinya kecacatan dan menurunnya kualitas hidup.[70,74,75] Keterlibatan miopati adalah salah satu manifestasi klinis penting pada SSc. Diperkirakan prevalensi miopati pada SSc bervariasi mulai dari 3% sampai

14%.[70,74] Tendinopati terutama ditemukan pada SSC tipe difus onset awal. Frekuensi tendinopati pada SSc difus bervariasi dari 23-65%. Tendinopati berhubungan dengan kondisi penyakit yang aktif dan luaran lebih buruk.[76]

Rekomendasi 20. Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan muskuloskeletal antara lain artritis, miopati, dan tendinopati.

Diagnosis artritis pada SSc ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang. Gejala klinis yaitu artralgia, kaku, dan nyeri ringan merupakan gambaran umum keterlibatan sendi, namun dapat juga disertai dengan inflamasi sendi yang berat. Awitannya mungkin akut atau *insidious*, dan pola keterlibatan sendi oligoartikular atau poliartikular. Hampir semua sendi dapat terkena, namun paling sering mengenai sendi pada jari tangan (khususnya sendi MCP dan PIP), pergelangan tangan, dan pergelangan kaki. Perjalanan penyakit SSc dengan keterlibatan sendi cenderung intermiten atau remiten kronis. Bila terjadi progresivitas penyakit dapat terjadi kontraktur pada sendi dan mengakibatkan deformitas.[77]

Penilaian fungsi sendi dapat dilakukan dengan menggunakan *Hand Mobility in SSc* (HAMIS), *Cochin Hand Function Scale* (CHFS), dan Scleroderma HAQ (sHAQ), meskipun pemeriksaan ini lebih digunakan dalam uji klinis daripada dalam praktik klinis. Skor Aktivitas Penyakit (DAS28-LED) dan (DAS28-CRP), *the Simplified Disease Activity Index* (SDAI) dan *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) yang digunakan untuk menilai aktivitas penyakit pada pasien RA juga dapat digunakan pada pasien SSc. DAS28-LED menunjukkan kinerja terbaik mengenai reliabilitas dan validitas. Nilai laju endap darah (LED) dan protein C-reaktif (CRP) tidak secara spesifik terkait dengan gejala artritis pada SSc. Pada kasus poliartritis *overlap* RA dianjurkan pemeriksaan laboratorium antibodi *anti citrulline cyclic peptide* (CCP) dan faktor reumatoid. Pemeriksaan penunjang lainnnya yang diperlukan antara lain:[62]

- Foto rontgen manus untuk melihat adanya akroosteolisis, erosi pada sendi, dan/atau lesi kalsinotik.
- Pemeriksaan rontgen lain berdasarkan gejala klinis masing-masing.
- Pada beberapa kasus, diperlukan pemeriksaan pencitraan lain seperti USG untuk menilai kelainan sinovitis dan artritis. Tingkat inflamasi dapat ditentukan dengan menggunakan Doppler atau bahkan MRI artikular untuk menentukan erosi sendi lebih dini atau dengan CT scan.

Kecurigaan keterlibatan miopati pada pasien SSc berdasarkan gejala klinis yang menunjukkan kelemahan otot proksimal seperti kesulitan mencuci rambut, kesulitan bangkit dari kursi, dan kesulitan menaiki tangga. Pada pemeriksaan fisik, penilaian

kekuatan ekstensor leher dan fleksor; pasien dengan kekuatan normal mampu menahan tahanan sedang dilakukan oleh pemeriksa.[78] Kelemahan otot dinilai dengan *8-manual muscle testing* (8-MMT). Penilaian kekuatan otot proksimal dan distal pada lengan, kaki, dan kelompok otot trunkal. Hasil pemeriksaan menunjukkan kelemahan otot bila setidaknya terjadi penurunan 10% dari *baseline* skor 8-MMT. Bila terbukti terdapat kelemahan, pasien disarankan untuk pemeriksaan penunjang lainnya seperti elektromiogram (EMG), dan/atau MRI, dan/atau biopsi otot untuk memastikan adanya miopati.[79]

Pemeriksaan penunjang elektromiografi (EMG) diperlukan untuk menilai konduksi saraf serta adanya proses miopati dan bukan karena penyebab lainnya seperti neuropati sebagai penyebab kelemahan otot. Biopsi otot dindikasikan bila diduga kemungkinan penyebab kelemahan otot merupakan bagian dari miopati inflamatorik idiopatik.[62] Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan kadar CK serum dan aldolase salah satu atau keduanya merupakan karakteristik dari proses miopati yang mendasarinya. Jika tersedia, pemeriksaan autoantibodi terkait miopati seperti anti-PM/Scl dapat dipertimbangkan.[80] Pemeriksaan MRI otot menunjukkan edema otot simetris pada *T2 Short-TI Inversion Recovery (STIR)* merupakan gambaran tipikal miositis.[79]

Diagnosis miopati pada SSc ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang. Gejala klinis yang muncul sangat bervariasi. Mulai dari gejala klinis indolent, miopati subklinis yang ditandai peningkatan enzim otot derajat ringan, atau dengan gambaran miopati *fibrosing* disertai inflamasi. Namun, dapat juga terjadi secara agresif dengan manifestasi miopati inflamasi idiopatik atau sindrom *overlap SSc-myositis*.[78]

Diagnosis tendinopati atau istilah lainnya yaitu "*tendon friction rub*" pada pasien SSc ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis. Patologi yang mendasari "*tendon friction rub*" terkait dengan inflamasi deposit fibrin pada permukaan selubung tendon dan sekitarnya.[74,77] Gejala klinis lainnya yakni rasa nyeri seperti "tergores" atau "tergosok" ketika sendi digerakkan. Pada pemeriksaan palpasi ditemukan *"leathery crepitus*" selama gerakan sendi aktif atau pasif. Daerah yang paling sering terlibat adalah trisep, ekstensor, dan tendon fleksor pergelangan tangan, tendon patela, dan tendon posterior dan anterior pergelangan kaki. Selain itu, dapat juga mengenai area subskapular, trokanter lateral, dan paraspinal. Pemeriksaan palpasi pada saat gerak aktif dan/atau pasif pada area berikut: ekstensor dan fleksor kedua jari tangan dan pergelangan tangan; bursa olecranon; kapsul bahu; ekstensor lutut; dan ekstensor dan fleksor pergelangan kaki, termasuk tendon Achilles.[74,77]

Rekomendasi 21. Pilihan tatalaksana untuk artritis, miopati, dan tendinopati adalah OAINS atau kortikosteroid oral dikombinasi dengan metotreksat.

Belum ada penelitian dengan uji acak terkontrol mengenai tatalaksana keterlibatan muskuloskeletal pada SSc.[81]

- Artralgia dan artritis dapat diberikan terapi analgesik dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) untuk jangka pendek, dengan pemantauan fungsi ginjal dan risiko gastrointestinal.
- Kortikosteroid oral diberikan dengan dosis awal setara prednison antara 10–15 mg/hari, untuk pemakaan jangka panjang dianjurkan dosis kurang dari 10 mg/hari pada kasus keterlibatan artritis.
- Terapi kortikosteroid dosis tinggi dapat diberikan khusus pada kasus keterlibatan otot inflamasi simtomatik yang terbukti dengan pencitraan *MRI* atau hasil biopsi otot menunjukkan adanya infiltrasi inflamasi. Untuk mengurangi risiko krisis renal terkait kortikosteroid, maka dosis kortikosteroid yang dianjurkan tidak melebihi 0,5 mg/kgBB/hari dengan kombinasi metotreksat dan pada kasus berat dan refrakter dapat ditambahkan IVIG dengan dosis 2g/kg perbulan. Program rehabilitasi medik dianjurkan untuk mengurangi disabilitas.
- Kortikosteroid lokal dapat digunakan pada kasus artritis, tenosinovitis, dan sindrom *carpal tunnel*.
- Pilihan tatalaksana untuk artritis, miopati, dan tendinopati adalah OAINS atau kortikosteroid oral dikombinasi dengan metotreksat.[80]
- Pada kasus artritis atau *overlap* RA yang gagal terapi dengan kombinasi metotreksat dan kortikosteroid dapat dipertimbangkan penggunaan rituksimab atau Tocilizumab (apabila terdapat kondisi *overlap* RA, maka tatalaksana mengikuti rekomendasi RA).[81]

D. PENYAKIT PARU INTERTISIAL PADA SKLEROSIS SISTEMIK

No.	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
22.	Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan paru dan tatalaksana Penyakit Paru Interstitial dilakukan sejak awal diagnosis penyakit.	II	A	9,6
23.	Pemeriksaan fungsi paru (*forced vital capacity* [FVC] atau *diffusing capacity of carbon monoxide* [DLCO]) perlu dilakukan secara berkala untuk skrining diagnosis dan monitoring terapi pada Penyakit Paru Interstitial.	III	B	9,7
24.	Pemeriksaan *High Resolution CT (HRCT) scan thorax* sebagai baku emas dapat dilakukan sejak awal diagnosis SSc untuk skrining diagnosis PPI dan diulang untuk menilai progesivitas penyakit.	II	B	9,5
25.	Diperlukan kerja sama multidisiplin untuk terapi non-farmakologi dan farmakologi untuk tatalaksana PPI pada SSc.	IV	B	9,3
26.	Indikasi memulai pengobatan farmakologi pada Penyakit Paru Interstitial mempertimbangkan derajat beratnya penyakit dan faktor risiko progresivitas.	I	A	9,5
27.	Pengobatan lini pertama dengan Mofetil mikofenolat atau Siklofosfamid merupakan terapi farmakologi pilihan untuk kasus PPI terutama pada pasien dengan gambaran NSIP (*ground glass opacity*) pada HRCT.	I	A	9,5
28.	Pengobatan lini kedua dengan Nintedanib yang merupakan antifibrosis dapat menjadi pilihan terapi pada SSc-PPI yang progresif atau dengan gambaran UIP pada HRCT.	I	A	9,3
29	Pada fenotipe *Progresive Pulmonary Fibrosis* pilihan terapinya adalah Mofetil mikofenolat atau Siklofosfamid dikombinasi dengan Nintedanib.	I	A	9,3

Penyakit Paru Interstisial (PPI) atau *Interstitial Lung Disease* (ILD) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien sklerosis sistemik. Sekitar 40% pasien SSc akan mengalami masalah paru restriktif dan 10-15% kasus mengalami progresivitas penyakit menjadi penyakit fibrosis paru yang berat.

Rekomendasi 22. Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan paru dan tatalaksana PPI dilakukan sejak awal diagnosis penyakit.

Kebanyakan pasien PPI pada SSc tidak menunjukkan gejala, terutama pada fase awal penyakit dan pada saat mobilitas pasien terbatas kerena manifestasi SSc non-paru lainnya. Gejala yang paling sering dilaporkan adalah sesak nafas/*dispnea* (awalnya pada saat aktifitas, kemudian juga dirasakan saat istirahat), batuk kering non produktif, dan kelelahan (*fatigue*). Pemeriksaan fisik didapatkan *velcro-like crackles* pada auskultasi.

Velcro crackles didefinisikan sebagai krepitasi bilateral, terdeteksi selama pernapasan lambat dan dalam, mendominasi selama inspirasi, dan terdengar paling baik di daerah basal paru-paru, dan kadang-kadang berkaitan dengan ronki ekspirasi, dengan suara yang mirip dengan suara yang terdengar saat memisahkan strip velcro yang terpasang dengan lembut. ke manset tekanan darah (atau sepatu joging)

Pada SSc kecurigaan adanya PPI pada ronsen toraks harus dipikirkan jika didapatkan gambaran tipikal retikular di basal perifer paru atau adanya gambaran opasitas retikulonoduler. Pada awal diagnosis SSc dapat ditemukan gambaran ronsen toraks yang normal.

Pasien SSc yang baru didiagnosis direkomendasikan untuk pemeriksaan fungsi paru dengan spirometri atau DLCO sebagai skrining awal PPI dan dapat diulang untuk monitoring penyakit dan respons pengobatan setiap 3-6 bulan pada 3-5 tahun selanjutnya.

Pada sarana terbatas terapi dapat dimulai dengan mempertimbangkan pengkajian klinis (ada tidaknya dispnue, penurunan *6-min walk test*, saturasi oksigen darah, dan kualitas hidup) pemeriksaan penunjang (rongen toraks, pemeriksaan fungsi paru/ spirometri) dan ada tidaknya faktor risiko PPI.

Kelainan PPI sering didahului oleh gejala fenomena Raynaud dengan/tanpa gejala gangguan respirasi. PPI pada SSc dapat terjadi pada awal penyakit (kurang dari 3 tahun setelah diagnosa) dan makin sering ditemukan berhubungan dengan progresivitas penyakit.[82] Penting untuk melakukan penapisan dan memulai terapi pada fase awal penyakit untuk menurunkan morbiditas dan mencegah mortalitas.

Rekomendasi 23. Pemeriksaan fungsi paru *(forced vital capacity [FVC] atau diffusing capacity of carbon monoxide [DLCO])* perlu dilakukan secara berkala untuk skrining diagnosis dan monitoring terapi pada PPI.

Faktor demografi yang berhubungan dengan PPI pada SSc adalah jenis kelamin laki-laki, ras Amerika-Afrika, SSc tipe difus.[82,83,84] PPI pada SSc juga lebih sering ditemukan pada pasien dengan kelainan kapiler pada pangkal kuku (*nailfold capillary*)[85], ulkus digital, pasien dengan durasi penyakit lama, dan adanya hipertensi arteri pulmonal pada pemeriksaan ekokardiografi.[82,22,84] PPI pada SSc juga lebih sering didapatkan pada pasien yang memiliki antibodi anti-topoisomerase namun lebih jarang ditemukan pada pasien dengan antibodi anti-sentromer.[86] Beberapa auto antibodi lain juga didapatkan

berhubungan dengan munculnya PPI, diantaranya antibodi *anti-neutrophil cytoplasmic*, *anti-cardiolipin*, *anti U11/U12, anti Th/To, anti PM-Scl, anti Ro52*, dan *anti-NOR90*.[87] (Tabel 9)

Tabel 9. Faktor-Faktor yang berhubungan dengan Kejadian dan Progresivitas SSc-PPI

Faktor yang berhubungan dengan kejadian PPI terkait SSc	**Faktor risiko progesivitas PPI terkait SSc**
Epidemiologi	
Ras Amerika-Africa	Laki-laki
Laki-laki	Perokok aktif
Polimorfisme genetik	Usia lebih tua saat klinis muncul
Manifestasi Klinis	
Sklerosis sistemik kutaneus difus yang bervariasi	Ulkus digiti
Abnormalitas kapiler pada bantalan kuku	Artritis
Ulkus digiti	Peningkatan diameter esofagus
Durasi penyakit yang lebih lama	Hipertensi pulmonal
Hipertensi pulmonal	Fibrosis kulit progresif
	Penyakit ginjal
	Fibrosis miokard
Autoantibodi	**Fisiologi dan *Imaging***
Anti-topoisomerase I	FVC turun lebih 10%
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody	Fibrosis > 20% dari hasil HRCT
Anticardiolipin	Rasio arteri pulmonal: aorta lebih dari 1:1
Anti-Ro52	Penurunan FVC 5-9% dengan penurunan kapasitas difusi untuk karbonmonosida yang lebih 15%
Anti-NOR90	
Anti-Th/To	
Anti-polymyositis scleroderma	
Novel Biomarkers	
Interleukin-6, interleukin-34	*Ekskresi Fraksional nitrit oxide*
Chemokine (C-X-C motif) ligand 4	*Interleukin 10*
Chemokine (C-C motif) ligand 18	*Carbohydrate antigen 15.3*
Carbohydrate antigen 15-3	*C-Reactive protein*
Lysyl Oxidase	*Monocyte chemoattractant*
Tenascin-C	
Serum amyloid A	
Surfactant protein D	
Chitinase 1	
Kreb von den Lungen-6	
Cartilage oligomeric matrix protein	

Rekomendasi 24. Pemeriksaan *High Resolution CT (HRCT) scan thorax* sebagai baku emas dapat dilakukan sejak awal diagnosis SSc untuk skrining diagnosis PPI dan diulang untuk menilai progesivitas penyakit.

Pada pemeriksan fungsi paru (PFP) berdasarkan spirometri didapatkan kelainan paru restriktif. Kelainan paru restriktif pada SSc dapat ditemukan akibat kelainan di luar paru seperti luasnya keterlibatan kulit (pengerasan kulit) pada dinding dada atau kelemahan otot pernapasan karena miopati yang terjadi bersamaan. Pada fase awal PPI, PFP dapat ditemukan dalam batas normal.[87] Apabila ditemukan kelainan pada spirometri/DLCO dapat dilanjutkan atau dirujuk untuk memastikan kelainan paru dengan pemeriksaan HRCT *scan thorax*. Pemeriksaan spirometri atau DLCO dan *6-min walking test* dapat dilakukan secara berkala untuk skrining, diagnosis dan monitoring terapi PPI.

Wu dkk dalam penelitian yang mengembangkan model prediksi progresivitas PPI ringan pada pasien SSc, mendapatkan saturasi O2 ≤ 94% setelah *6-min walking test* dan adanya artritis berhubungan dengan progresivitas fibrosis paru. SpO2 yang rendah dan adanya riwayat artritis dapat dipergunakan sebagai prediktor awal (baseline) adanya progresivitas pada PPI-SSc pada 1 tahun *follow-up*. SPAR (SPo2 dan ARtritis) model ini dapat membantu klinikus mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami fibrosis paru.[88]

Studi lain oleh Villalba WO dkk mendapatkan penurunan SpO2 ≥ 4% setelah 6-min walking tes berhubungan dengan usia, adanya anti-Scl-70 autoantibodi, index dispnue, gambaran fibrosis pada Ronsen paru, FVC < 80% prediksi, *pulmonary arterial systolic pressure (PASP)* > 30 mm Hg, dan gambaran *ground-glass opacity* pada HRCT.[89]

Systematic review dan meta analyis yang dilakukan Vandecasteele dkk mendapatkan rata-rata *6-min walking test* sejauh 388 m (362-415) pada pasien SSc dengan PPI, dibandingkan dengan pasien SSc tanpa PPI pada 420 meter (325-515) dan populasi kontrol sehat pada 576 m (laki-laki) dan 494 m (perempuan).[90]

Rekomendasi 25. Diperlukan kerja sama multidisiplin untuk terapi non-farmakologi dan farmakologi untuk tatalaksana PPI pada SSc.

HRCT sebaiknya dilakukan pada awal diagnosa sebagai *baseline* dan diulang saat didapatkan penurunan fungsi paru yang bermakna atau muncul gejala baru yang berhubungan dengan PPI.[87] Abnormalitas jaringan intertisial paru pada pasien SSc ditemukan sampai 80% pada pemeriksaan HRCT dan 90% pada autopsi, namun hanya 30-40% pasien yang mengalami PPI secara klinis, dengan *10-year mortality* mencapai 40%.[86,91,92,93.]

Gambaran HRCT yang paling sering ditemukan adalah *non-spesific interstitial pneumonia* (NSIP) ditemukan pada 80% pasien PPI-SSc. NSIP pada HRCT ditandai dengan gambaran *ground-glass opacity* perifer - yang merupakan tanda adanya alveolitis dan inflamasi - , dengan gradien apikal-basal, seringkali juga disertai *subpleural sparing.* Adanya gambaran retikuler, bronkiektasis traksi, dan bronkiolektasis dapat ditemukan pada NSIP yang mengalami fibrosis.

Gambaran HRCT lainnya adalah *Usual Interstitial Pneumonia* (UIP) tanpa *ground-glass opacities* tetapi didapati *honeycombing*, ditemukan pada 10% kasus.[94,95,96]

Temuan lain yang sering didapati adalah dilatasi *fluid-filled esophagus,* perubahan yang berhubungan dengan aspirasi kronik, pembesaran arteri pulmonal, dan dilatasi atau hipertrofi ventrikel kanan yang menandakan adanya hipertensi arteri pulmonal.[87]

Kombinasi gejala klinis, tes fungsi paru, dan imejing paru dapat digunakan untuk menentukan derajat beratnya dan prognosa PPI. Ditemukannya gambaran *ground-glass opacity* pada pemeriksaan awal CT merupakan prediktor terjadinya progresivitas fibrosis; sementara gambaran tanpa *ground-glass opacity* merupakan prediktor tidak terjadinya progresivitas penyakit pada sebagian besar pasien.[97] Adanya gambaran *ground-glass opacity* dianggap terdapat inflamasi dan alveolitis aktif yang merefleksikan adanya *fine fibrosis* yang bersifat irreversibel.[98]

Sebelum memberikan terapi spesifik, tindakan pencegahan secara umum perlu dipertimbangkan.

- Hubungan antara refluks gastro-oesofageal (GERD) dengan PPI[99], disarankan untuk mengobati GERD secara agresif. Pemberian penghambat pompa proton, penghambat reseptor histamin 2, agen motilitas saluran cerna, dan modifikasi gaya hidup perlu dipertimbangkan.
- Penggunaan suplementasi oksigen dapat diberikan dengan cara yang sama seperti pasien dengan penyakit paru lainnya. Belum ada data yang cukup tentang

keuntungan dan kerugian rehabilitasi paru untuk penderita PPI-SSc, namun rehabilitasi yang diberikan pada pasien SSc menunjukkan adanya perbaikan pada kapasitas latihan, oksigenasi, dan keluhan.[100]

- Kerjasama multidisiplin dengan dokter spesialis terkait sesuai dengan manifestasi klinis.

Rekomendasi 26. Indikasi memulai pengobatan farmakologi pada PPI mempertimbangkan derajat beratnya penyakit dan faktor risiko progresivitas.

- Indikasi pengobatan PP adalah pada PPI ekstensif atau PPI terbatas yang disertai faktor risiko progresivitas
- PPI ekstensif didefiniskan berdasarkan luas keterlibatan paru pada HRCT atau dari derajat penurunan fungsi paru pada spirometri yaitu: Penyakit Ekstensif bila luas paru yang mengalami ILD>20% pada HRCT atau bila luas paru yang mengalami ILD 10-30% dengan FVC <70% nilai prediksi. Penyakit paru interstisial terbatas adalah bila tidak memenuhi kriteria penyakit ekstensif.
- PPI terbatas yang memiliki faktor risiko progresivitas juga merupakan indikasi terapi. Faktor risiko progresivitas adalah: laki-laki, perokok aktif, usia lebih tua saat klinis muncul, ulkus digiti, artritis, peningkatan diameter esofagus, hipertensi pulmonal, fibrosis kulit progresif, penyakit ginjal, fibrosis miokard, FVC turun lebih 10%, fibrosis > 20% dari hasil HRCT, rasio arteri pulmonal: aorta lebih dari 1:1, penurunan FVC 5-9% dengan penurunan kapasitas difusi untuk karbonmonosida yang lebih 15%, Ekskresi Fraksional nitrit oxide , Interleukin 10, Carbohydrate antigen 15.3, C-Reactive protein, Monocyte chemoattractant.
- Pada fasilitas terbatas yang tidak memiliki HRCT maka tatalaksana PPI dibuat berdasarkan gejala klinis, hasil fungsi paru, hasil uji jalan 6 menit, dan faktor risiko progresivitas.

Rekomendasi 27. Pengobatan lini pertama dengan Mofetil mikofenolat atau Siklofosfamid merupakan terapi farmakologi pilihan untuk kasus PPI terutama pada pasien dengan gambaran NSIP (*ground glass opacity*) pada HRCT.

- Mofetil mikofenolat dan siklofosfamid merupakan terapi yang efektif pada SSc dengan PPI.[101,36,102,103,104]
- Pemberian monoterapi glukokortikoid tidak efektif untuk PPI pada SSc.[105]

Penelitian Scleroderma Lung Study-II (MMF oral 3 gr/hari selama 2 tahun versus siklofosfamid titrasi sampai 2 mg/kgBB/hari selama 1 tahun diikuti plasebo pada tahun berikutnya), mendapatkan kelompok MMF tidak inferior dibandingkan kelompok siklofosfamid (perubahan persentase FVC selama 2 tahun), namun dengan lebih sedikit penghentian pengobatan pada kelompok MMF dan lebih sedikit efek samping (penurunan berat badan, leukopenia, dan trombositopenia).

Kecepatan progresivitas penyakit dan beratnya penyakit menentukan perlu tidaknya eskalasi terapi.[106] Semua pasien SSc yang berat dan progresif memerlukan terapi farmakologi.

Rekomendasi 28. Pengobatan lini kedua dengan Nintedanib yang merupakan antifibrosis dapat menjadi pilihan terapi pada SSc-PPI yang progresif atau dengan gambaran UIP pada HRCT.

- Pasien SSc dengan PPI pada tahap awal dan stabil atau pasien dengan gejala ringan dilakukan pemantauan secara rutin dan inisiasi terapi dimulai jika terjadi perburukan.[67,109]
- Terapi PPI dapat mulai diberikan pada pasien dengan penyakit ekstensif (PPI ≥ 20% pada HRCT, atau 10-30% dan FVC <70% prediksi) atau penyakit terbatas (PPI < 20% pada HRCT, atau 10-30% dan FVC ≥ 70% prediksi) yang disertai faktor risiko progresif.[87] (Tabel 9)
- Meskipun belum ada data yang jelas pasien mana yang harus diberi antifibrotik atau imunosupresan, Nintedanib secara rasional dapat diberikan sebagai lini pertama terapi pada pasien dengan gambaran predominan fibrosis (*non ground-glass opacity*) pada HRCT dan MMF atau Siklofosfamid sebagai lini pertama pada pasien dengan gambaran utama fenotip inflamasi.[87]

Rekomendasi 29. Pada fenotipe *Progressive Pulmonary Fibrosis* pilihan terapinya adalah Mofetil mikofenolat atau Siklofosfamid dikombinasi dengan Nintedanib.

Nintedanib, suatu *inhibitor tyrosine kinase* yang telah disetujui FDA sebagai terapi antifibrotik untuk PPI pada SSc.[107,108] Nintedanib diberikan pada PPI dengan gambaran HRCT UIP atau pada kasus yang progresif (lihat Rekomendasi 30). Nintedanib sebagai monoterapi atau kombinasi dengan Mofetil mikofenolat dapat digunakan sebagai terapi inisiasi maupun terapi eskalasi.[106] Nintedanib pada penelitian SENSCIS didapatkan secara bermakna memberikan manfaat pada nilai FVC. Pada penelitan uji klinis tersamar

ganda terhadap 576 pasien PPI-SSc selama 52 minggu yang mendapatkan Nintedanib 2 x 150 mg atau plasebo didapatkan penurunan progresivitas yang lebih rendah pada kelompok Nintedanib dibandingkan plasebo. Perubahan nilai FVC didapatkan -52,4 ml pertahun pada kelompok Nintedanib dibandingkan -93,3 ml per tahun pada kelompok plasebo.[107]

Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF) didefinisikan jika didapatkan 2 dari 3 kriteria berikut dalam satu tahun terakhir tanpa ada penjelasan penyebab alternatif lainnya :

1. Perburukan gejala pernapasan.
2. Bukti fisiologis adanya perburukan penyakit (satu dari tanda berikut) :
    a. Penurunan absolut FVC ≥5% prediksi dalam 1 tahun terakhir *follow up*.
    b. Penurunan absolut DLCO (Hb terkoreksi) ≥10% prediksi dalam 1 tahun terakhir follow up.
3. Bukti radiologis adanya perburukan penyakit (ditemukan satu atau lebih) :
    a. Peningkatan luas dan beratnya bronkiektasis traksi dan bronkiolektasia
    b. *Ground glass opacity* dengan bronkiektasis traksi baru
    c. *Fine reticulation* baru
    d. Peningkatan luas dan keparahan abnormalitas retikular
    e. Peningkatan atau ditemukannya *honeycombing* baru.
    f. Peningkatan kehilangan volume paru.

Jika Mofetil mikofenolat dan siklofosfamid tidak memberikan hasil yang baik, pilihan lainnya adalah:

- Nintedanib direkomendasikan untuk ditambahkan pada pasien PPF yang mendapat terapi standar untuk PPI (MMF atau siklofosfamid).

Pada kasus yang tidak berespon dengan terapi di atas, dapat dipertimbangkan terapi berikut:

- Rituksimab[43,110-115] dan Tocilizumab [116,117] sebagai *rescue therapy* pada kasus yang progresif.
- *Autologous haemopoietic stem-cell transplantation* (ASCT) dan transplantasi paru efektif pada sebagian subset pasien SSc.[67] EULAR telah membuat rekomendasi pemakaian siklofosfamid atau ASCT pada pasien PPI yang progresif.[67]

Studi oleh Daoussis dkk. pada pasien PPI-SSc selama 7 tahun, mendapatkan pasien kelompok Rituksimab memiliki nilai %FVC yang lebih tinggi dibanding nilai awal (*baseline*); kelompok kontrol didapatkan penurunan %FVC dibanding nilai awal (*baseline*). Pada studi tersebut 33 pasien SSc diberikan dua kali atau lebih siklus Rituksimab (setiap siklus terdiri dari 4 kali pemberian infus 375 mg Rituksimab/m^2 luas permukaan tubuh seminggu sekali dan diulang setiap 6 bulan), dan dibandingkan

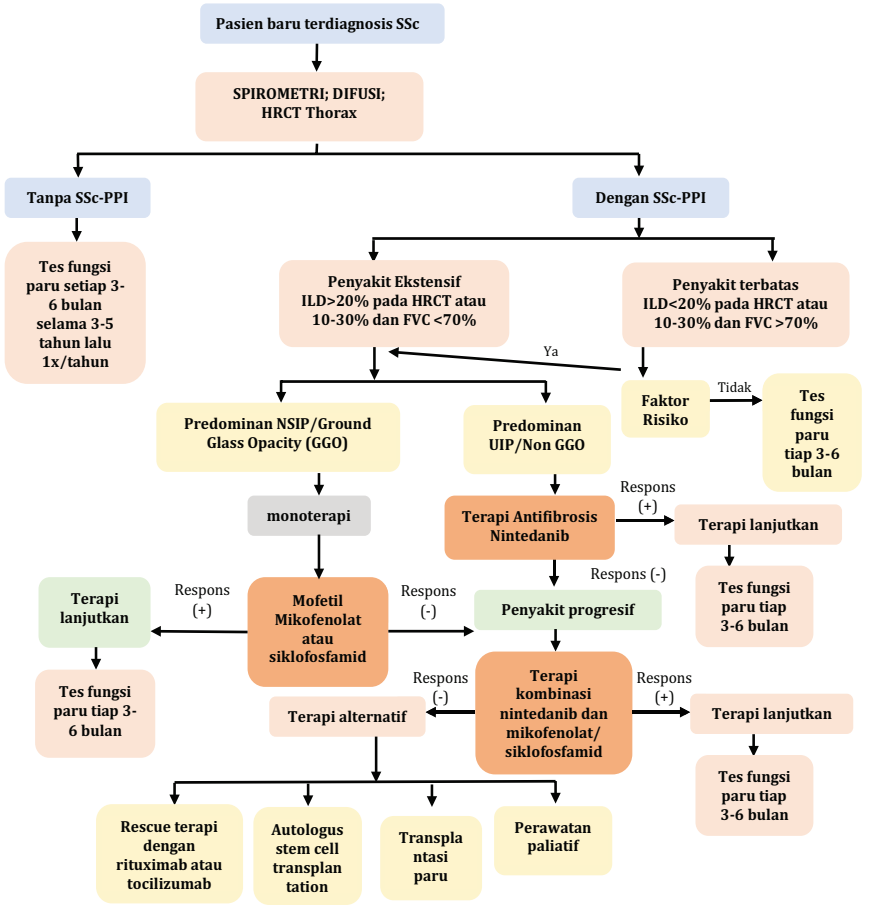
dengan 18 pasien SSc terapi konvensional (MTX, Azatioprin atau MMF). Kedua kelompok kohort menunjukkan perbaikan pada kulit (mRSS lebih rendah), namun kelompok Rituksimab menunjukkan perbaikan fungsi paru yang signifikan.[110]

Studi tersamar ganda yang melibatkan 87 pasien SSc; 43 diberikan Tocilizumab, 44 plasebo selama 48 minggu; kelompok Tocilizumab mengalami perbaikan mRSS dibandingkan plasebo dan lebih sedikit mengalami penurunan 10% atau lebih FVC. Perbaikan skor mRSS dan fungsi paru yang lebih stabil didapatkan pada kelompok Tocilizumab.[87,116]

Tabel 10. Pilihan Tatalaksana SSc-PPI pada Sklerosis Sistemik

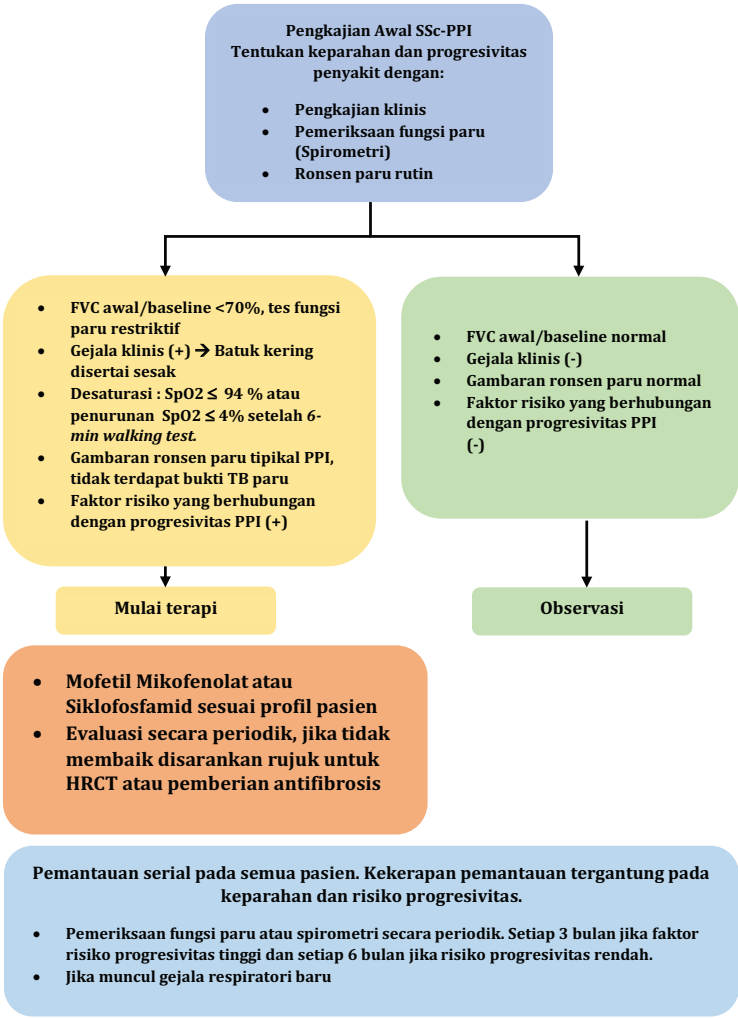
Obat	Dosis	Keterangan
Mofetil mikofenolat	Oral: Diberikan sampai 3 gr / hari sampai 24 bulan.[36]	Asam mikofenolat dapat dipergunakan menggantikan Mofetil mikofenolat dengan dosis yang setara.
Siklofosfamid	Oral: Diberikan sampai 2 mg/kgBB/ hari sampai 12 bulan.[36,118] Intravena: Minimal 500 mg/m^2 setiap bulan, direkomendasikan selama 6-12 bulan.[29,46,119]	Siklofosfamid oral tidak tersedia di Indonesia saat ini.
Rituksimab (*rescue therapy*)	*Pulse* 375 mg/m^2 luas permukaan tubuh setiap minggu pada 4 minggu pertama dan dapat diulang 6 bulan kemudian.[110,111,112,43,115]	
Tocilizumab	Subkutan: 162 mg seminggu sekali sampai 48 minggu.[116,117]	
Nintedanib	Oral: 2 x 150 mg	Nintedanib oral sudah tersedia saat ini, namun masih diperlukan data lebih lengkap untuk pasien di Indonesia.

Diagram Alur Tatalaksana PPI pada Sklerosis Sistemik dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 10. Alur Tatalaksana Penyakit Paru Interstisial pada Sklerosis Sistemik

Diagram Alur Tatalaksana PPI Sklerosis Sistemik pada Fasilitas terbatas (tanpa HRCT) dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 11. Alur Tatalaksana PPI Sklerosis Sistemik pada Fasilitas Terbatas

E. Keterlibatan Jantung pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
30.	Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan jantung.	IV	D	9,6
31.	Diagnosis keterlibatan jantung pada SSc merupakan diagnosis *per exclusionam*, setelah menyingkirkan kelainan jantung lain berdasarkan evaluasi klinis dan penunjang dengan kerja sama multi disiplin.	IV	D	9,4
32.	Tatalaksana keterlibatan jantung pada SSc diberikan sesuai dengan manifestasi klinis berdasarkan pendapat ahli dan kerja sama multi disiplin.	IV	D	9,5

Rekomendasi 30. Setiap pasien dengan SSc perlu dievaluasi keterlibatan jantung.

Keterlibatan jantung pada SSc sering ditemukan dengan manifestasi klinis yang bervariasi dan jika sudah bergejala menunjukkan prognosis yang buruk.[120,121] Kelainan jantung pada SSc dapat terjadi primer (keterlibatan jantung langsung karena proses penyakit SSc), atau sekunder karena hipertensi arteri pulmonal, penyakit paru intertisial (ILD), atau karena penyakit ginjal pada pasien SSc.[1,6]

Rekomendasi 31. Diagnosis keterlibatan jantung pada SSc merupakan diagnosis *per exclusionam*, setelah menyingkirkan kelainan jantung lain berdasarkan evaluasi klinis dan penunjang dengan kerja sama multi disiplin.

Diagnosa keterlibatan jantung primer pada SSc masih menjadi tantangan hingga saat ini. Keterlibatan jantung primer pada SSc secara klinis dapat berupa gagal jantung akut, miokarditis fulminan, dan gangguan konduksi asimtomatik.[126]

Perjalanan penyakit jantung primer pada SSc umumnya memiliki prognosis buruk yang ditandai dengan perjalanan penyakit yang *intractable* menuju gagal jantung tahap akhir dan kematian, atau bermanifestasi sebagai *sudden cardiac death*.[25] Sampai saat ini belum ada *disease-modifying therapy* untuk manifestasi jantung pada SSc. Penting mengidentifikasi pasien dengan keterlibatan jantung primer pada SSc sebelum muncul gagal jantung yang gejalanya tidak spesifik.[127] Penanganan dan evaluasi kelainan jantung pada SSc membutuhkan penapisan yang cermat, perlu pendekatan multidisiplin yang melibatkan reumatolog, kardiolog dan radiolog.[6]

Epidemiologi keterlibatan jantung pada SSc tidak mudah ditentukan karena variasi manifestasi klinis dan metode penegakkan diagnosis yang digunakan. Elektrokardiografi

dan rontgen paru tidak sensitif. Ekokardiografi (terutama *tissue Doppler imaging* dan *speckle-tracking techniques*), *single-photon emission computerized tomography* (SPECT), *radionuclide ventriculography*, dan MRI dapat mendeteksi kelainan struktural dan fungsional jantung pada fase awal penyakit.[80]

Beberapa studi mendapatkan kekerapan keterlibatan jantung sama banyaknya pada kedua tipe SSc. Studi lainnya menemukan keterlibatan jantung lebih banyak pada SSc tipe difus.[120,123] dengan kelainan kulit yang progresif,[128] dengan antibodi anti-U3RNP,[129] dan dengan miopati.[130]

Perubahan patologis yang terjadi pada semua struktur jantung ditemukan pada pasien SSc.[127] SSc dapat menyebabkan kerusakan di semua bagian jantung, menyebabkan kelainan miokardial (fibrosis miokardial, disfungsi sistolik, dan diastolik ventrikel kiri), iskemik mikrovaskular koroner, penyakit perikardium, abnormalitas konduksi (bradi-takikardia), dan kelainan katup.[120-124] Ciri khas keterlibatan jantung primer pada SSc adalah fibrosis yang menyeluruh pada kedua ventrikel tetapi tidak mengenai pembuluh darah koroner. Fibrosis yang luas ditemukan pada pasien SSc dengan pembuluh darah koroner yang intak.[131]

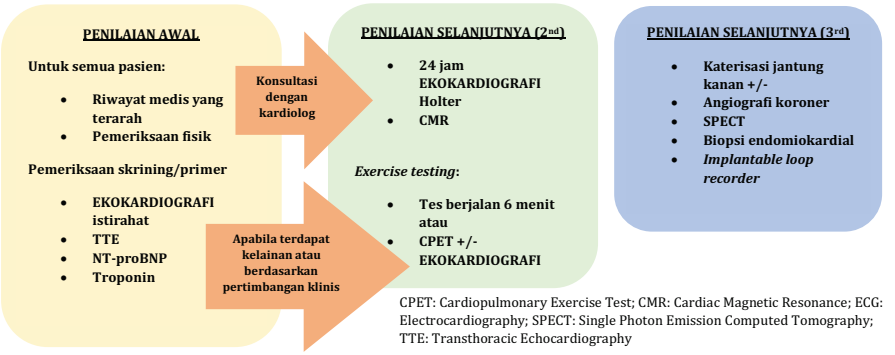
Rekomendasi 32. Tatalaksana keterlibatan jantung pada SSc diberikan sesuai dengan manifestasi klinis berdasarkan pendapat ahli dan kerja sama multi disiplin.

Sampai saat ini belum ditemukan tes diagnostik yang baik (*high quality evident*) untuk menginvestigasi keterlibatan jantung primer pada SSc.[126] Rekomendasi perlunya *follow up* masalah jantung pada SSc bila ditemukan gejala klinis dispnea, edema perifer, dan penilaian fungsi jantung berdasarkan skala *New York Heart Association* (NYHA). Pemeriksaan rutin seperti denyut jantung, tekanan darah, ekokardiografi, dan *transthoracic echocardiography* (TTE) dilakukan untuk menyingkirkan kelainan jantung lainnya selain keterlibatan jantung primer pada SSc.[132]

Pemeriksaan diagnostik dan *imaging* spesifik seperti: ekokardiografi, *Holter ECG, CPET*, kateterisasi jantung kanan, angiografi, biopsi endomiokardial, *CMR, SPECT* perlu bekerja sama dengan kardiolog dan radiolog yang berpengalaman.

Algoritma lain yang lebih lengkap direkomendasikan oleh *UK Systemic Sclerosis Study Group*, yang membagi pasien menjadi "*asymtomatic/uninvolved*", "*at risk*", dan "*symtomatic/involved*" berdasarkan komplikasi jantung. Algoritma ini merekomendasikan pemeriksaan standar risiko penyakit jantung iskemik termasuk

riwayat penyakit, tekanan darah, profil lipid dan HbA1c, ekokardiografi, TTE (dengan parameter tertentu), dan parameter laboratorium dengan interval *follow up* yang ditentukan berdasarkan kategori risiko, mulai asesmen tahunan pada kelompok *asymptomatic/uninvolved* sampai setiap 3 bulan pada kelompok *symptomatic/involved.* Pemeriksaan yang lebih spesialistik seperti CMR dapat dilakukan berdasarkan tanda dan gejala spesifik.[133] Bruni dkk. menawarkan algoritma yang lebih sederhana, membagi pemeriksaan dalam 3 kelompok untuk membantu mengevaluasi pasien yang dicurigai mengalami keterlibatan jantung primer pada SSc (Gambar 12).[126]



Gambar 12. Evaluasi Diagnostik Keterlibatan Jantung pada Sklerosis Sistemik.[134]

Tidak ada terapi spesifik untuk kelainan jantung pada SSc.[135] Beberapa terapi yang dapat diberikan pada kelainan jantung primer pada SSc:

- Pemberian vasodilator dan terapi standar gagal jantung
  Penggunaan CCB menurunkan risiko disfungsi sistolik ventrikel kiri,[136] dan memperbaiki fungsi serta perfusi jantung pada beberapa studi menggunakan SPECT, TTE, dan CMR.[137,138,139] Hasil data observasional menunjukkan penggunaan CCB, ACE-inhibitor, dan ARB berhubungan dengan penurunan kejadian aritmia ventrikuler. Penggunaan asam asetilsalisilat dosis rendah menurunkan kejadian gangguan konduksi dan atau *Q wave* serta pemakaian pacu jantung.[32]
- Immunosupresan
  Pemakaian kortikosteroid dosis sedang menunjukkan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri, meski harus hati-hati karena dapat meningkatkan risiko terjadinya *scleroderma renal crisis*.[140] Pada beberapa kasus, kortikosteroid *pulse dose*/dosis tinggi dapat memperbaiki kelainan edema miokardial,[141] miokarditis, dan perikarditis.[142,143] Azatioprin, mikofenolat mofetil dan siklofosfamid yang

diberikan bersama kortikosteroid menunjukkan efek perbaikan pada *biomarker* kardiak[143] dan memperbaiki gambaran CMR pada miokarditis akut.[144]

- *Cardiac intervention*
  Pada pasien dengan ventrikel takikardia yang tidak membaik dengan terapi farmakologi anti-aritmia atau prosedur ablasia, pemakaian *automatic implantable cardioverter defibrillators* (AICD) menunjukkan hasil yang bermanfaat.[145] Transplantasi jantung dapat dilakukan pada pasien dengan kardiomiopati dan disfungsi sistolik berat.[146]

Prognosis Keterlibatan Jantung Primer pada Sklerosis Sistemik

Keterlibatan jantung primer merupakan penyebab kematian utama pada SSc sebesar 12-30%[147] dari seluruh penyebab kematian pada SSc dengan rasio *hazard* 4,35 (95% CI 2,28-8,29).[148] Pasien SSc dapat mengalami penyakit mikrovaskuler primer dan komplikasi makrovaskuler seperti penyakit jantung iskemik atau penyakit vaskuler paru pada saat yang bersamaan. Pasien SSc dengan keterlibatan jantung primer, dibandingkan dengan pasien SSc lain yang mengalami hipertensi aterial pulmonal atau penyakit jantung koroner, berisiko lebih tinggi mengalami kematian dan risikonya meningkat jika disertai kelainan patologi jantung multipel lainnya.[149]

Beberapa parameter prognosis buruk pada pasien SSc dengan kelainan jantung, yaitu:
- Ditemukannya LVEF < 50% pada pemeriksaan TTE merupakan prediktor kematian terkuat pada skor SCOpE (*Scleroderma mOrtality pEustar*), suatu pemodelan yang memprediksi risiko kematian dalam 3 tahun pasien SSc.[147]
- Disfungsi diastolik ventrikel kiri juga berhubungan dengan peningkatan mortalitas.[150]
- *Right bundle branch block* pada resting EKOKARDIOGRAFI merupakan prediktor kematian yang signifikan pada suatu studi kohort, independen terhadap faktor lainnya seperti demografi dan risiko penyakit jantung iskemik.[151]
- Adanya *ventricular ectopic beat* >1000 per hari berhubungan peningkatan risiko kematian hingga 6 kali.[152]

F. Hipertensi Arteri Pulmonal pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
33.	Penapisan awal adanya Hipertensi Arteri Pulmonalis (HAP) perlu dilakukan pada semua pasien SSc sejak awal diagnosis.	II	B	9,7
34.	Diperlukan kerja sama multidisiplin untuk diagnosis dan terapi untuk tatalaksana pada HAP SSc.	I	B	9,6
35.	Pemeriksaan ekokardiografi dan/atau biomarker NT-proBNP dan/ atau PFP dapat membantu mengidentifikasi pasien HAP.	II	B	9,4
36.	Pilihan terapi HAP pada SSc adalah sebagai berikut:			9,3
	• *Endothelin Receptor Antagonist (ERA* : ambrisentan, bosentan dan macitentan), *Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5 inhibitor:* sildenafil, tadalafil), riociguat.	I	B	9,3
	• *Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5 inhibitor:* sildenafil, tadalafil)	I	B	9,3
	• *Riociguat*	I	B	9,3
	• *Epoprostenol* intravena	I	B	9,3
	• *Prostacycline analogues* (iloprost, treprostinil, beraprost)	I	B	9,3

Rekomendasi 33. Penapisan awal adanya Hipertensi Arteri Pulmonalis (HAP) perlu dilakukan pada semua pasien SSc sejak awal diagnosis.

Hipertensi Pulmonal (HP) adalah suatu sindrom yang ditandai dengan peningkatan tekanan paru yang menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler paru (PVR/*Pulmonary Vascular Resistance*) yang menyebabkan disfungsi ventrikel kanan, gagal jantung dan kematian. HP secara hemodinamik didefinisikan sebagai peningkatan tekanan arteri pulmonalis rata-rata/*mean arterial pressure (mPAP)* ≥20 mmHg pada pemeriksaan kateterasi jantung kanan. HP dapat terjadi karena berbagai macam penyakit. HP dapat terjadi karena proses primer di luar vaskuler paru, seperti pada jantung, parenkim paru, hati, ginjal, selain karena proses di vaskuler paru sendiri secara langsung seperti tromboemboli. Pasien dengan penyakit jaringan ikat seperti sklerosis sistemik berisiko tinggi mengalami HP.[153]

Hipertensi Pulmonal diklasifikan menurut WHO ke dalam 5 kelas sesuai Tabel berikut ini:

Tabel 11. Klasifikasi Hipertensi Pulmonal[154]

1. Hipertensi arteri pulmonal
1.1 Idiopatik 1.2 Diturunkan 1.3 Diinduksi obat-obatan dan toksin 1.4 Berasosiasi dengan: 1.4.1 Penyakit jaringan ikat 1.4.2 Infeksi HIV 1.4.3 Hipertensi portal 1.4.4 Penyakit jantung bawaan 1.4.5 Skistosomiasis
1'. Penyakit veno-oklusif pulmoner dan/atau hemangiomatosis kapiler pulmoner
1'.1 Idiopatik 1'.2 Diturunkan 1'.3 Diinduksi obat-obatan, toksin, dan radiasi 1'.4 Berasosiasi dengan: 1'.4.1 Penyakit jaringan ikat 1'.4.2 Infeksi HIV
1''. Hipertensi pulmonal persisten pada bayi baru lahir
2. Hipertensi pulmonal akibat penyakit jantung kiri
1.1 Disfungsi sistolik ventrikel kiri 1.2 Disfungsi diastolik ventrikel kiri 1.3 Penyakit katup jantung 1.4 Obstruksi jalur aliran masuk/keluar jantung kiri baik bawaan maupun didapat dan kardiomiopati kongenital 1.5 Stenosis vena pulmonal bawaan atau didapat
3. Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru dan/atau hipoksia
1.1 Penyakit paru obstruktif kronis 1.2 Penyakit paru interstisial 1.3 Penyakit pulmonal dengan pola gabungan antara restriktif dan obstruktif 1.4 Gangguan nafas saat tidur (*sleep-disordered breathing*) 1.5 Gangguan hipoventilasi alveolar 1.6 Paparan jangka panjang terhadap ketinggian 1.7 Penyakit paru perkembangan
4. Hipertensi pulmonal tromboemboli kronis dan obstruksi arteri pulmonal lainnya
4.1 Hipertensi pulmonal tromboemboli kronis 4.2 Obstruksi arteri pulmonal lainnya 4.2.1 Angiosarkoma 4.2.2 Tumor intravaskular other 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Stenosis arteri pulmonal kongenital 4.2.5 Parasit (hidatidosis)

5. Hipertensi pulmonal yang mekanismenya belum jelas atau tidak diketahui	
5.2	Gangguan hematologi: Anemia hemolitik kronis, kelainan myeloproliferatif, splenektomi
5.3	Gangguan sistemik: Sarkoidosis, histiositosis pulmonal, limfangioleiomyomatosis, neurofibromatosis
5.4	Ganggaun metabolik: Penyakit penyimpanan glikogen, penyakit Gaucher, kelainan tiroid
5.5	Lainnya: Mikroangipati trombotik tumor pulmonal, mediastinitis fibrosis, gagal ginjal kronis (dengan/tanpa dialisis), hipertensi pulmonal segmental

Hipertensi Pulmonal pada Sklerosis Sistemik

Insiden dan prevalensi SSc lebih rendah dibandingkan penyakit jaringan ikat seperti artritis reumatoid dan SLE, namun HP lebih sering ditemukan pada SSc dibanding pada penyakit jaringan ikat lainnya. HP pada SSc dapat ditemukan pada semua kelompok klinis HP.[153]

Hipertensi Arteri Pulmonal pada Pasien dengan Penyakit Jaringan Ikat (Kelompok 1)

HAP yang berhubungan dengan penyakit jaringan ikat adalah tipe HAP tersering ke dua (setelah *idiopatic* HAP) di Amerika Serikat dan Eropa, dialami oleh 0,5-15% penderita penyakit jaringan ikat.[155] HAP merupakan komplikasi serius penyakit jaringan ikat seperti SSc, MCTD, dan *Systemic Lupus Erytematosus* (SLE).[156,157] HAP yang berhubungan dengan penyakit jaringan ikat, paling sering ditemukan pada pasien SSc (74%), sedangkan pada SLE dan MCTD cukup jarang ditemukan (masing-masing 8%) dan penyakit jaringan ikat lainnya (10%).[157] Pasien SSc sebanyak 5-12% akan mengalami HAP pada suatu waktu.[158]

HAP didapatkan pada sekitar 8-14% pasien SSc jika diagnosa didasarkan pada hasil kateterisasi jantung kanan. Hasil yang lebih tinggi (sampai 45% pada beberapa penelitian) disebabkan karena diagnosa berdasarkan hasil ekokardiografi bukan kateterisasi jantung kanan. Meskipun ekokardiografi dapat dipergunakan untuk memperkirakan adanya HP dan menemukan penyebab HP (seperti penyakit katup jantung, disfungsi ventrikel kiri, penyakit jantung kongenital), ekokardiografi tidak dapat menegakkan diagnosa HP karena ketidak akuratan signal Doppler menilai tekanan sistolik ventrikel kanan terutama pada pasien dengan penyakit jaringan ikat.[153]

Prognosis HAP pada Sklerosis Sistemik

HAP merupakan penyakit progresif dengan mortalitas yang tinggi. Prognosis pasien SSc dengan HAP lebih buruk dibandingkan dengan HAP idiopatik. Dibandingkan pasien

HAP pada penyakit jaringan ikat lainnya, pasien SSc memiliki angka kesintasan 1 tahun yang lebih rendah.[159]

Pada registri Pittsburgh dan EUSTAR, HAP pada SSc merupakan penyebab mortalitas kedua setelah PPI.[160,161] Kombinasi PPI dan HAP membuat prognosis lebih buruk.[162] Beberapa faktor prediktor yang meningkatkan mortalitas pada pasien HAP SSc: gangguan kelas fungsional berat saat diagnosa, profil hemodinamik yang buruk saat diagnosis (peningkatan mPAP, *mean right atrial pressure* dan *pulmonary vascular resistance* (PVR), serta penurunan indeks kardiak), usia >60 tahun, jenis kelamin laki-laki, adanya efusi perikardial dan penurunan DLCO yang berat.[163]

Gejala dan Tanda HAP pada Sklerosis Sistemik

Pemahaman gejala dan faktor risiko dapat mengidentifikasi adanya HAP pada SSc fase awal. Misdiagnosis dan keterlambatan diagnosis disebabkan oleh gejala yang tidak spesifik.[164]

Gejala HAP

Dispnea dan fatigue merupakan dua gejala yang paling sering ditemukan pada pasien HAP SSc tetapi tidak spesifik. Semua pasien SSc direkomendasikan melakukan penapisan ada tidaknya HAP, meskipun tidak ada dispnea. Banyak pasien SSc telah beradaptasi dengan penurunan toleransi aktifitas, keadaan dekondisioning, usia, dan seringkali menyangkal sesak napas.[83]

Tanda HAP

Pada pemeriksaan fisik HAP umumnya ditemukan tanda gagal jantung kanan, yang merupakan manifestasi tahap lanjut. Beberapa tanda pemeriksaan fisik gagal jantung kanan pada HAP: edema tungkai bawah, murmur regurgitasi trikuspid, distensi vena jugularis, hepatomegali, *heave* ventrikel kanan, bunyi jantung P2 meningkat, murmur diastolik pulmonal regurgitasi, atau peningkatan *A wave* pada pulse vena jugularis). Adanya tanda pada pemeriksaan fisik yang menunjukkan gangguan jantung kanan, disarankan untuk pemeriksaan lebih lanjut.[83]

Gejala HAP pada Sklerosis Sistemik[83,165]

- Dispnea
- *Fatigue*
- *Syncope*
- Nyeri dada/*chest pain*
- Ortostasis

Tanda HAP pada Sklerosis Sistemik[83,165]

- Tanda timbul setelah penurunan fungsi jantung kanan
- Penurunan *pulse pressure*
- Parasternal heave kiri
- Bunyi jantung P2 meningkat
- Prominent jugular *a* wave
- Murmur pulmonik/*tricuspid regurgitant* (TR)
- Peningkatan tekanan arterial jantung kanan: hepatomegali, hepatojugular refleks, edema tungkai, asites

Faktor Risiko HAP pada Sklerosis Sistemik

Semua pasien SSc berisiko mengalami HAP. Beberapa fenotip tertentu dan pemeriksaan fungsi paru dapat menunjukkan pasien yang berisiko tinggi mengalami HAP.[83] Pasien dengan fenomena Raynaud's yang sudah berlangsung lama (>8 tahun), SSc tipe terbatas, telangiektasia berat, dan adanya *antibodi anticentromere* adalah pasien yang paling berisiko mengalami HAP.[83,129,166] Pasien SSc dengan ANA *nuclear pattern* dan antibodi antitopoisomerase (anti Scl-70) yang negatif (*isolated nucleolar-ANA*) juga berisiko tinggi mengalami HAP.[129]

Tabel 12. Faktor Risiko HAP pada Sklerosis Sistemik[17, 21]

Faktor Risiko	Keterangan
Faktor risiko awitan penyakit	• Usia lanjut saat awitan penyakit • Penyakit yang sudah berlangsung lama (*long standing disease*)
Kondisi penyerta	• SSc tipe terbatas • Telangiektasis kutaneus • Iskemia digital berat • Fenomena Raynaud berat
Penunjang diagnosis	• Pola *nucleolar* pada pemeriksaan ANA • Antibodi *anticentromere* • Penurunan nilai DLCO < 60 % prediksi • FVC%/DLCO% rasio > 1,6

Rekomendasi 34. Diperlukan Kerja Kama Multidisiplin untuk Diagnosis dan Terapi untuk Tatalaksana pada HAP SSc.

Pendekatan Diagnosis HAP

Diagnosis HAP sering terlambat pada pasien SSc. HAP dapat timbul pada setiap waktu pada SSc, rata-rata terjadi pada 6,3 (±6,6) tahun setelah diagnosis SSc. HAP awitan dini (<5 tahun setelah diagnosis SSc) ditemukan pada kira-kira separuh pasien SSc, baik

pada tipe difus maupun tipe terbatas. Penapisan HAP perlu dilakukan segera setelah diagnosa SSc.[167]

Perlu diperhatikan bahwa tidak semua HP pada SSc adalah HAP (kelompok 1). Pasien SSc seringkali mengalami tipe lain HP selain HAP.

Skrining/Penapisan HAP

Beberapa test non-invasif dapat digunakan untuk penapisan HAP pada SSc. Tes penapisan ini harus dikonfirmasi dengan kateterisasi jantung kanan (*Right Heart Catheterization*/RHC) yang merupakan baku emas untuk HAP. Pemeriksan penapisan dilakukan sebagai pemeriksaan non-invasif awal tanpa memperhatikan faktor risiko HAP dan dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berpotensi mengalami HAP sebelum munculnya gejala klinis.[1,5,23]

Pemeriksaan non invasif untuk penapisan HAP pada SSc :

1. Pemeriksaan Fungsi Paru (PFP)
   Rasio FVC/DLco < 1,6 dan atau DLco < 60% prediksi, mengindikasikan pasien berisiko mengalami HAP SSc.
2. Ekokardiografi jantung kanan
3. NT-proBNP yang meningkat menunjukkan disfungsi miokard

Rekomendasi 35. Pemeriksaan ekokardiografi dan/atau biomarker NT-proBNP dan/atau PFP dapat membantu mengidentifikasi pasien HAP.

Pasien SSc berisiko tinggi mengalami HAP, oleh karena itu skrining rutin sangat direkomendasikan. Salah satu cara yang banyak digunakan adalah algoritma DETECT: dua langkah algoritme yang meliputi parameter tes fungsi paru, biomarker serum, karakteristik klinis (adanya telangietaksia), dan temuan pada pemeriksaan EKOKARDIOGRAFI (pembesaran atrium kanan, TR jets ≥2,5 m/s) yang menentukan perlu tidaknya ekokardiografi atau kateterisasi jantung kanan.

Kateterisasi jantung kanan merupakan baku emas. RHC mengukur tekanan darah pada jantung dan arteri pulmonal sehingga direkomendasikan pada kasus HAP penyakit jaringan ikat untuk kepastian diagnosis, menilai berat ringannya penyakit, dan menyingkirkan penyakit jantung kiri.[158,83] Skrining berkala dan diagnosis dini dapat memperbaiki luaran pasien HAP SSc.

Konsultan reumatologi merupakan bagian utama dan integral dari upaya mengenali dan menatalaksana HAP pada SSc. Identifikasi, diagnosis dan tatalaksana HAP pada SSc membutuhkan kerjasama multidisiplin antara ahli reumatologi, kardiologi, pulmonologi, dan ahli lain yang terkait.[168,169]

Rekomendasi 36. Pilihan terapi HAP pada SSc[67]

Pedoman terapi terakhir (ESC/ERS), merekomendasikan terapi pada HAP-PJI mengikuti pedoman terapi pada *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension* (IPAH).[157,170] Beberapa *Endothelin Receptor Antagonist (ERA)* yaitu ambrisentan, bosentan dan macitentan; *Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5 inhibitor)* yaitu sildenafil, tadalafil; dan riociguat telah disetujui sebagai terapi HAP pada SSc.[171-174] Intravena epoprostenol dapat dipertimbangkan pada HAP SSc yang berat (kelas III dan IV).[175-177] Analog prostasiklin lainnya seperti treprostinil (intravena, subkutan dan inhalasi) dan iloprost (inhalasi),[172,173] beraprost oral[178] juga disetujui untuk HAP pada penyakit jaringan ikat. Kombinasi obat spesifik HAP kelas yang berbeda dapat diberikan pada HAP SSc terutama pada kasus yang berat dan progresif.[67,170]

Tabel 13. Pilihan Tatalaksana HAP pada Sklerosis Sistemik[179]

Kelas	Obat	Administrasi	Dosis
Derivat prostasiklin	Epoprostenol	IV	2 ng/kg/menit Dinaikkan sesuai dosis toleransi
	Iloprost	Inhalasi	2,5 atau 5,0 µg 6-9 inhalasi/hari
	Treprostinil	Oral	2 x 0,25 mg atau 3 x 0,125 mg
		Inhalasi	Dinaikkan 2 x 0,125 mg setiap 3-4 hari
		Subkutan IV	1,25 ng/kg/menit; dinaikkan 1,25 ng/kg/menit setiap minggu tergantung pada respon klinis; setelah minggu ke-4 dinaikkan 2,5 ng/kg/menit setiap minggu tergantung pada respon klinis
Antagonis reseptor endothelin	Bosentan	Oral	2 x 125 mg
	Ambrisentan	Oral	1 x 5-10 mg
	Macitentan	Oral	1 x 10 mg
Phosphodiesterase-5 inhibitor	Sildenafil	Oral IV	20 mg setiap 8 jam
	Tadalafil	Oral	1 x 40 mg
Soluble cGMP stimulators	Riociguat	Oral	0,5 – 1,0 mg setiap 8 jam (dinaikkan 0,5 mg setiap 2 minggu hingga dosis maksimum mencapai 2,5 mg)
Antagonis reseptor prostasiklin	Selexipag	Oral	2 x 200 µg Dapat dinaikkan sesuai toleransi ke dosis maksimum 2 x 1600 µg

G. Keterlibatan Ginjal pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
37	Kewaspadaan *scleroderma renal crisis* (SRC) perlu diperhatikan bila ditemukan hipertensi atau gangguan fungsi ginjal terutama pada pengguna steroid dengan dosis setara prednison >15 mg/hari.	1	C	9,5
38	Diagnosis SRC pada SSc jika ditemukan 1. Awitan baru hipertensi 2. Gangguan fungsi ginjal disertai 1. Hematuria 2. Edema paru 3. Oligouria/anuria 4. *Microangiopathic hemolytic anemia*	1	A	9,5
39	Rekomendasi tatalaksana SRC adalah			9,6
	Penyekat ACE sebagai pilihan pertama	1	C	9,6
	CCB sebagai pilihan kedua	2	D	9,6
	ARB merupakan alternatif terapi pada keadaan intoleransi penyekat ACE	2	C	9,6
	Penyekat ACE belum direkomendasikan sebagai terapi profilaksis SRC	1	B	9,6
	Tindakan dialisis dapat dipertimbangkan bila diperlukan	1	C	9,6

Rekomendasi 37. Kewaspadaan *scleroderma renal crisis* (SRC) perlu diperhatikan bila ditemukan hipertensi atau gangguan fungsi ginjal terutama pada pengguna steroid dengan dosis setara prednison > 15 mg/hari.

Sklerosis sistemik adalah penyakit multisistem kronik yang ditandai dengan penebalan kulit dan fibrosis berbagai organ internal. Meski patogenesis SSc belum sepenuhnya dipahami, vaskulopati dan disregulasi sistem imum mempunyai peranan yang penting. Konsekuensi signifikan dari kerusakan arteri dan vasopasme adalah keterlibatan ginjal.[1,3,180] Meskipun demikian keterlibatan ginjal sering dalam keadaan subklinis sampai pada fase lanjut dari SSc. Cannon dkk. mendapatkan sekitar 50% pasien asimptomatik mempunyai penanda klinis disfungsi ginjal seperti proteinuria, peningkatan kadar kreatinin serum, atau hipertensi.[181] Penelitian otopsi menunjukkan 60-80% pasien SSc mempunyai kelainan ginjal.[22,182]

Keterlibatan ginjal yang paling sering adalah *scleroderma renal crisis* (SRC). Manifestasi ginjal lain yang bisa ditemukan adalah hipertensi, vaskulitis terkait-ANCA, penurunan fungsi ginjal, dan proteinuria (tanpa ada krisis ginjal).[20,181,183] SRC didefinisikan adanya awitan baru *accelerated arterial hypertension* dan *rapidly progressive oliguric renal failure* pada pasien SSc.[22,181]

Rekomendasi 38. Diagnosis SRC pada SSc jika ditemukan awitan baru hipertensi dan gangguan fungsi ginjal yang disertai hematuria, edema paru, oligouria/anuria, dan *microangiopathic hemolytic anemia.*

Diagnosis SRC berdasarkan adanya peningkatan tekanan darah >150/85 minimal 2 kali pengukuran dalam waktu 24 jam atau peningkatan tekanan darah sistolik >30 mmHg atau tekanan darah diastolik >20 mmHg diatas tekanan darah basis; dan penurunan fungsi ginjal minimal sebesar 10% dari eGFR atau fungsi ginjal <90 ml/menit/1,73m^2; sering disertai dengan adanya awitan baru hematuria (singkirkan penyebab lain), edema paru, oliguria/anuria, *microangiopathic hemolytic anemia* (anemia hemolitik dengan *coombs test* negatif, trombositopeni, skistosit/fragmentasi eritrosit di apusan darah).

Adanya disfungsi organ seperti retinopati hipertensi akut, ensefalopati hipertensi, kejang, gangguan visus, gagal jantung akut, dan perikarditis; dan biopsi ginjal yang sesuai dengan SRC (proliferasi *onion skin* di tunika interna arteri dan arteriol, nekrosis fibrinoid, dan berkurangnya jumlah glomerulus) akan memperkuat diagnosis SRC.[1,181]

SRC bisa terjadi pada pasien SSc normotensi sehingga kondisi ini akan membutuhkan pengukuran kadar renin plasma. Tingginya aktivitas renin plasma akan mendukung diagnosis SRC dan jika memungkinkan didukung dengan data patologi ginjal (biopsi tidak menjadi keharusan dalam diagnosis SRC). Pasien SRC normotensi dilaporkan mempunyai prognosis yang lebih buruk.[28,181]

Mengingat tingginya mortalitas SRC, identifikasi faktor prediksi SRC perlu dilakukan. Beberapa kondisi yang mempunyai peranan penting untuk terjadi SRC adalah sebagai berikut:[23,65,181,182]

1. *Rapid progressive skin thickening*
2. SSc difus
3. Anti RNA polymerase III (anti-RNAP III)
4. Anti topoisomerase I
5. Proteinuria
6. Hipertensi

Faktor risiko lain yang sudah dilaporkan adalah anemia, tombositopenia, keterlibatan baru kardio, kontraktur sendi besar, *digital pitting scars*, dan myalgia/miopati. Pengguna kokain, siklosporin A, dan glukokotikoid (prednison dosis >15 mg/hari) juga meningkatkan risiko terjadinya SRC.[62,181]

Rekomendasi 39. Rekomendasi tatalaksana SRC adalah penyekat ACE sebagai pilihan pertama, CCB sebagai pilihan kedua, ARB merupakan alternatif terapi pada keadaan tidak toleran terhadap penyekat ACE, penyekat ACE belum direkomendasikan sebagai terapi profilaksis SRC, dan tindakan dialisis dapat dipertimbangkan bila diperlukan.

Kunci penatalaksanaan SRC adalah deteksi dini dan pemberian penyekat ACE secara agresif. Target penurunan tekanan darah adalah tekanan darah 120-130 mmHg dan <70-80 mmg dalam 72 jam setelah inisiasi terapi. Penyekat ACE menjadi pilihan pertama dalam penanganan hipertensi pada SRC dan jika diperlukan bisa ditambahkan dengan *calcium channel blocker* sebagai pilihan kedua atau diuretik dan penyekat alfa sebagai pilihan ketiga. Penggunan *angiotensin II receptor blocker* diindikasikan pada pasien yang tidak toleran terhadap penyekat ACE. Pada beberapa kasus dengan aktivasi komplemen sistemik dan resisten terhadap terapi konvensional, penggunaan eculizumab, antibodi monoklonal rekombinan manusia terhadap C5, dapat dipertimbangkan penggunaannya.[62,65,181,183] Saat ini tidak ada penelitian yang mendukung penggunaan *plasma exchange*, eculizumab sebagai pilihan pertama.[62,181]

Pada kondisi tekanan darah sistolik ≥180 dan atau diastolik ≥110 mmHg, diusahakan penurunan MAP (*mean arterial pressure)* sebesar 10–20% dalam 1 jam menggunakan preparat intravena (seperti nikardipin atau urapidil) sehingga memungkinkan titrasi dosis. Jika tekanan darah sistolik ≤180 dan diastolik ≤110 mmHg, diupayakan penurunan tekaran darah sistolik 20 mmHg dan sistolik 10 mmHg per hari. Prioritaskan penggunaan *intermediate-acting* penyekat ACE seperti ramipril dan enalapril, serta penggunaan *short-acting* seperti captopril terutama pada kondisi hemodinamik tidak stabil.[62]

Faktor risiko untuk prognosis buruk pada SRC adalah kadar kreatinin serum >3 mg/dl, jenis kelamin laki-laki, buruknya kontrol tekanan darah, terlambat menginisiasi terapi antihipertensi, gagal jantung kongestif, SRC normotensi dan gambaran nekrosis fibrinoid arteriola, *severe glomerular ischemic collapse*, dan fibrosis intersisial/atropi tubular yang berat pada biopsi ginjal. Meskipun demikian tidak ada bukti yang mendukung penggunaan penyekat ACE untuk profilaksis.[22,28,62,65,181,183] Sebagian pasien SRC yang mengalami perburukan fungsi ginjal akan berkembang menjadi gagal ginjal sehingga diperlukan tindakan dialisis atau transplantasi ginjal.[28,62,65,181]

H. Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
40	Kewaspadaan adanya gangguan saluran cerna pada SSc jika ada keluhan dismotilitas seperti gangguan menelan, kembung, dan konstipasi.			9,6
41	Memperbaiki gaya hidup direkomendasikan untuk mengatasi keluhan saluran cerna bagian atas pada SSc.	1	C	9,3
42	Diet porsi kecil-berulang direkomendasikan untuk tatalaksana dismotilitas saluran cerna.	2	D	9,5
43	Antibiotik direkomendasikan pada keadaan *intestinal bacterial overgrowth.*	1	D	9,3
44	Preparat prokinetik berikut direkomendasikan untuk memperbaiki dismotilitas saluran cerna pada SSc:			9,3
	Metoklopramide menjadi pilihan pertama	2	B	
	Domperidon sebagai pilihan kedua	1	B	
	Octreotide sebagai alternatif terapi pada dismotilitas usus halus	2	B	
45	Penghambat pompa proton direkomendasikan untuk terapi GERD pada SSc.	1	A	9,4

Rekomendasi 40. Kewaspadaan adanya gangguan saluran cerna pada SSc jika ada keluhan dismotilitas seperti gangguan menelan, kembung, dan konstipasi.

Keterlibatan gastrointestinal merupakan masalah umum yang terjadi pada SSc, bisa mencapai 90% pasien.[184] Tidak ada perbedaan frekuensi antara SSc tipe terbatas dan SSc difus, bahkan bisa muncul pada *SSc sine scleroderma*.[185]

Manifestasi GI bisa terjadi pada sepanjang saluran GI mulai dari mulut sampai anus dan bagian yang paling sering terkena adalah esofagus dan anorektal.[184] Dismotilitas menjadi penyebab utama kelainan GI meskipun juga terjadi gangguan vaskular.[186]

- Orofaring: Mikrostomia, hipofungsi saliva, meningkatnya risiko penyakit periodontal, gangguan proses menelan, dan perubahan bentuk rahang bawah (mandibular).[184,187] Mikrostomia menyebabkan gangguan proses mengunyah (mastikasi) dan memperburuk higienisitas rongga mulut.
- Esofagus: Keterlibatan esofagus merupakan manifestasi GI paling sering pada SSc, bisa mencapai 90%, dan lebih sering muncul pada SSc tipe terbatas. Disfungsi motilitas esofagus dapat terjadi terutama pada bagian distal, dengan manifestasi klinis berupa disfagia, batuk, *heartburn*, regurgitasi, dan dispepsia.[184,187] Disfagia esofagus menyebabkan gangguan menelan yang terjadi pada 4,35% pasien SSc. GERD merupakan manifestasi terbanyak, mencapai 70% pada pasien SSc dengan komplikasi yang mungkin terjadi adalah stenosis esofagus, esofagus Barrett,

batuk, bronkospasme, dan laringospasme. Keterlibatan esofagus juga beperan dalam timbulnya *interstitial lung disease* (ILD).[184,187,188]

- Lambung: Sekitar 50% kasus pada SSc akan mengalami gangguan lambung. Manifestasi yang sering terjadi adalah terlambatnya waktu pengosongan lambung dan *gastric antral vascular ectasia* (GAVE atau *watermelon stomach*). Manifestasi klinis berupa distensi/nyeri abdomen, kembung, cepat kenyang (paling sering) dan mual *postprandial*. Meskipun demikian keparahan keluhan tidak berhubungan derajat keterlibatan lambung.[184,187,188]
- Usus halus: Komplikasi SSc terhadap usus halus cukup sering dan duodenum merupakan bagian yang paling sering terpengaruh (40-88%). Kondisi ini akan menyebabkan dismotilitas usus halus (terlambatnya waktu transit) sehingga menyebabkan pseudoobstruksi dan *small intestine bacterial overgrowth* (SIBO).[184,187] *Intestinal pseudoobstruction* ditandai malfungsi motilitas GI dengan keluhan dan tanda obstruksi akut/kronik tanpa adanya obstruksi mekanik. Keluhan yang dialami berupa nyeri perut, mual, dan distensi abdomen. Pseudoobstruksi biasanya sekunder terhadap atonia, dilatasi, dan terlambatnya waktu transit usus halus. Perforasi terjadi karena fibrosis jaringan serosa dengan hilangnya adesi ke lapisan muskular. Divertikulum juga dapat terjadi karena protrusi dinding usus. Stasis usus akan menyebabkan migrasi dan kolonisasi bakteri dari kolon dengan potensi pertumbuhan bakteri yang berlebihan. SIBO terjadi pada 43-60% dari pasien SSc dan menyebabkan mual, muntah, diare, kembung, kentut berlebihan, dan malabsorpsi.
- Usus besar: Keterlibatan kolon mencapai 20-50% pada pasien SSc, biasanya berupa konstipasi, diare, atau inkontinensia fekal. Konstipasi umumnya menonjol pada awal perjalanan penyakit dikarenakan hipomotilitas kolon. Diare muncul saat penyakit berkepanjangan dan multifaktor seperti adanya SIBO, fibrosis jaringan limfa, gangguan reabsorpsi kolon, dan medikasi untuk saluran GI atas. Adanya kolonisasi bakteri berlebih berpotensi menimbulkan divertikulosis.[184,187]
- Anorektal: Keluhan anorektal timbul pada 50-70% pasien dan memengaruhi sfingter ani interna sehingga akan terjadi inkontinensia fekal, konstipasi, dan prolaps rekti. Inkontinensia fekal terkait dengan *long standing* SSC dimana terjadi penurunan *resting pressure* dan atrofi sfingter ani interna, sedangkan konstipasi dan prolaps rekti disebabkan gangguan relaksasi dan retriksi distensi.[184,187]
- Hati dan pankreas: Penyakit hati pada SSc sangat jarang (1,5%) dan paling sering dalam bentuk *primary billiar disease* (PBC). Manifestasi pada SSc tipe terbatas lebih sering daripada SSc tipe difus.[1] Biasanya asimptomatik sedangkan keterlibatan pankreas dicurigai apabila ada gejala seperti SIBO tetapi tidak memberikan respon yang adekuat saat terapi.[184]

Evaluasi Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik

Pendekatan yang bisa dilakukan untuk manifestasi GI pada SSc adalah sebagai berikut:

- Orofaring: evaluasi *dry syndrome* (imunologis, pencitraan, patologi), evaluasi oleh dokter gigi dan dokter spesialis THT, dan foto tulang mandibular
- Esophagus: endoskopi (standar dan kapsul), monitor pH, manometri, esofagogram, biopsi
- Lambung: skintigrafi, endoskopi
- Usus halus: pencitraan (foto polos/barium, CT scan), manometri, skintigrafi, kultur aspirat usus halus, *hydrogen/methane breath test*
- Usus besar: pencitraan (foto polos/barium, CT scan), manometri, skintigrafi, kolonoskopi
- Anorektal: pencitraan (MRI, USG endoanal), manometri
- Hati: Pemeriksaan fungsi hati, ANA, AMA, USG, biopsi hati
- Pankreas: tes fungsi pankreas

Rekomendasi 41. Memperbaiki gaya hidup direkomendasikan untuk mengatasi keluhan saluran cerna bagian atas pada SSc.

Penanganan yang dapat diberikan pada pasien SSc dengan manifestasi GI adalah sebagai berikut:

- Orofaring:[62,184,187,188]
  - Latihan *stretching* bukaan mulut dan jika diperlukan tindakan operasi
  - Mempertahankan hidrasi dan penggunaan saliva artifisial
- Esofagus:[28,62,65,184,187,188]
  - Modifikasi gaya hidup seperti tidur dengan posisi kepala lebih tinggi (tinggi bantal sekitar 15 cm
  - Hindari makanan yang merangsang (kopi, teh, coklat), hindari makan ≤ 3 jam sebelum tidur, dan makan dengan porsi kecil berulang
  - Hindari rokok dan alkohol
  - Kontrol produksi asam lambung dengan PPP dan atau antagonis reseptor H2. Pasien juga dapat diberikan prokinetik untuk mengatasi dismotilitas. Pada kondisi tertentu bisa dipertimbangkan endoskopi dilatasi dan tindakan operasi seperti fundoplikasi dan antrektomi. Ablasi radiofrekuensi bisa dipertimbangkan pada esofagus Barrett dini.

Rekomendasi 42. Diet porsi kecil-berulang direkomendasikan untuk tatalaksana dismotilitas saluran cerna.

- Lambung:[28,62,184,187,188]
  - Modifikasi gaya hidup dan pengaturan diet yang baik. Optimasi hidrasi, hindari makanan berlemak, dan makanan yang tinggi serat. Dianjurkan makan porsi kecil berulang. Pemberian prokinetik menjadi kunci penatalaksanaan farmakologis pada kasus ini.
  - Penatalaksanaan GAVE meliputi terapi suportif dengan suplementasi zat besi dan monitor perdarahan yang memerlukan intervensi endoskopi. Jika tindakan konvensional gagal, endoskopi intervensi dengan fotokoagulasi laser atau *argon plasma coagulation* merupakan alternatif tindakan yang bisa dilakukan.
- Usus halus:[28,62,184,187,188]
  - Tatalaksana konservatif berupa *bowel rest*, resusitasi cairan, koreksi gangguan elektrolit, dan antibiotik jika diperlukan. Jika tidak ada perbaikan dengan cara konservatif, dapat diberikan prokinetik terutama pada fase awal SSc.
  - Intervensi operasi sebisa mungkin dihindari dan kadang-kadang perlu dilakukan prosedur dekompresi.
- Usus besar:[28,62,184,187,188]
  - Penanganan secara simptomatis dengan pemberian laksatif stimulan dan bisa ditambahkan obat prokinetik.
- Anorektal:[28,62,184,187,188]
  - Modifikasi diet akan memperbaiki perjalanan klinis; hati-hati penggunaan anti diare karena bisa menyebabkan konstipasi dan menginduksi prolaps rekti.
- Hati dan pankreas:[184]
  - UDCA merupakan terapi utama untuk PBC dan transplantasi menjadi pilihan pada kasus lanjut. Prednison/budesonid mempunyai hasil baik untuk kasus dini tapi belum ada penelitian untuk jangka panjang. Insufisiensi pankreas memerlukan suplementasi enzim pankreas.

Rekomendasi 43. Antibiotik direkomendasikan pada keadaan *intestinal bacterial overgrowth*

Small intestine bowel obstruction (SIBO) adalah kondisi keterlambatan waktu transit di usus sehingga terjadi stasis isi usus yang menyebabkan migrasi dan dan kolonisasi bakteri dari kolon dan terjadi pertumbuhan berlebih dari bakteri tersebut. Biasanya

SIBO bermanifestasi dengan kembung posprandial, mual, diare, kentut berlebihan, dan penurunan berat badan. Defisiensi vitamin B12 dan zat besi juga dapat terjadi.[187,188]

Standar diagnosis SIBO adalah dengan biakan aspirat jejunum dengan endoskopi dimana terjadi pertumbuhan koloni lebih dari 100.000 cfu/ml. Saat ini peran apirasi jejunal mulai digantikan dengan *hydrogen and methane breaath test* yang mendeteksi hasil fermentasi karbohidrat oleh bakteri usus. Tes ini mempunyai sensitifitas 50-60% dan spesifisitas 80-90%. Kondisi yang mempengaruhi hasil tes adalah tembakau, malabsorpsi karbohidrat, diet tinggi protein, dan kolonisasi oleh bakteri yang tidak memproduksi hidrogen dan obat.[187–189]

Dengan keterbatasan interpretasi dari *breath test*, para ahli lebih merekomendasikan pemberian terapi antibiotik empirik dan rotasi pemilihan antibiotik yang dipakai.[65,187,188] Penelitian Lauritano dkk. menunjukkan bahwa rifaximin memberikan respon yang lebih baik dibandingkan metronidazol.[190] Para ahli di Inggris mengutamakan rifaximin sebagai pilihan pertama diikuti dengan metronidazol, koamoxiclav, dan siprofloksasin.[189] Selain antibiotik di atas, EULAR juga merekomendasikan pemakaian neomisin dan doksisiklin untuk SIBO.[65] Umumnya antibiotik diberikan selama 2 minggu dan jika masih diperlukan dirotasi dengan antibiotik yang lain setiap 2 minggu.[187,188] SIBO memerlukan pemberian antibiotik adekuat. Probiotik juga dilaporkan memperbaiki keluhan pasien. Modifikasi diet dan suplementasi nutrisi sangat dianjurkan untuk memperbaiki status gizi pasien.

Rekomendasi 44. Preparat prokinetik berikut direkomendasikan untuk memperbaiki dismotilitas saluran cerna pada SSc: Metoklopramide menjadi pilihan pertama, domperidon sebagai pilihan kedua, octreotide sebagai alternatif terapi pada dismotilitas usus halus

Agen prokinetik bisa memperbaiki keluhan dismotilitas pada SSc terutama pada fase dini.[185,191] Domperidon dan metoklopramid merupakan obat prokinetik yang sering dipakai. Efikasi domperidon setara dengan metoklopramid. Pemberian metoklopramid tidak boleh lebih dari 3 bulan karena risiko tardif diskinesia.[185,187] Penelitian oleh Soykan dkk. dan Patterson dkk. juga melaporkan perbaikan yang memuaskan terhadap keluhan GI, peningkatan kualitas hidup, dan peningkatan waktu pengosongan lambung dengan tingkat keamanan yang cukup memuaskan.[192,193]

Pilihan agen prokinetik sangat tergantung dengan kondisi pasien dan beratnya dismotilitas GI. Metoklopramid untuk gangguan yang melibatkan seluruh usus[191], domperidon terutama yang mengenai lambung dan usus halus.[185,191] Oktreotid efektif

pada dismotilitas usus halus dan bisa dikombinasi dengan prokinetik lain.[191] Cisapride dilaporkan efektif pada dismotilitas seluruh usus tapi karena potensi toksisitas terhadap jantung penggunaannya harus dengan pertimbangan matang.[187,191] Eritromisin, sebagai stimulator reseptor motilin, juga memperbaiki motilitas waktu pengosongan lambung; tapi mempunyai potensi perpanjangan interval QT dan pada penggunaan lama bisa memperlambat transit usus halus.[187]

American College of Gastroenterology merekomendasi metoklopramid sebagai pilihan pertama untuk gastroparesis dan domperidon menjadi pilihan kedua.[187,194] Penelitian oleh Soykan dkk. menunjukan domperidon mempunyai efikasi yang sama dengan metoklopramid.[192]

Rekomendasi 45. Penghambat Pompa Proton (PPP) direkomendasikan untuk terapi GERD pada SSc.

Penggunaan penghambat pompa proton (PPP) direkomendasikan pada SSc. RCT yang dilakukan Pakozdi dkk. melaporkan pemberian lansoprasol dapat menekan keluhan terkait GI untuk jangka pendek meskipun tidak menunjukkan hasil yang memuaskan setelah 12 bulan dan juga dilaporkan tidak perbaikan pada motilitas GI.[195] Tidak ada perbaikan motilitas meskipun terjadi perbaikan esofagitis juga dilaporkan oleh Xu dkk.[196] Hendel dkk. melaporkan pemberian omeprazole 20-80 mg sampai dengan 5 tahun memberikan perbaikan yang signifikan.[197] Hendel dkk. juga melaporkan bahwa pemberian omeprazole 20 mg per hari bisa memberi perlindungan adekuat akibat refluks[198] sedangkan Sallam dkk. menyatakan pasien SSc sering memerlukan dosis PPP 2–4 kali dosis standar untuk mendapat hasil memuaskan.[191]

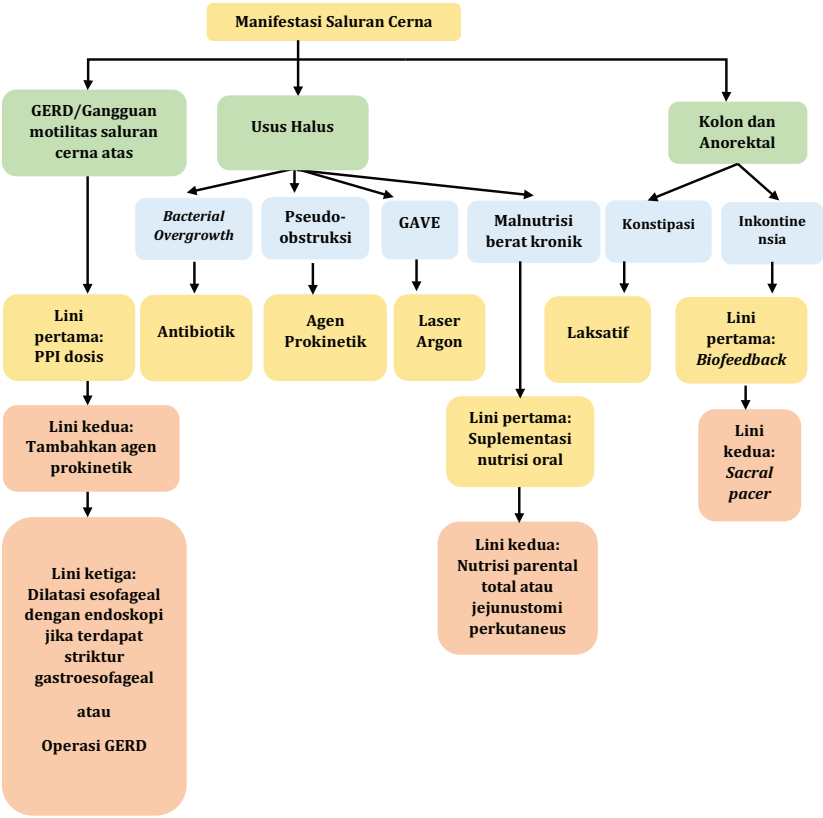
Tabel 14. Pilihan Tatalaksana Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik.[188]

Penghambat Pompa Proton
Omeprasol 20 – 40 mg 1 – 2 kali per hari Lansoprasol 15-30 mg 1 – 2 kali per hari Pantoprasol 40 mg 1 – 2 kali per hari Esomeprasol 20 – 40 mg 1 – 2 kali per hari Dexlansoprasol* 30 – 60 mg 1 kali per hari
Penyekat reseptor H2
Famotidine, cimetidine, ranitidine, nizatidin* tiap malam (atau 2 kali perhari) dan , jika perlu, bisa ditambahkan pada pengguna penghambat pompa proton dosis maksimal
Prokinetik
Metoclopramid 10 mg 3 – 4 kali per hari Domperidon 10 – 20 mg 3 – 4 kali per hari Octreotide 50 – 200 mcg 1 – 2 kali per hari injeksi subkutan Cisapride 5 mg 3 – 4 kali per hari Eritromisin 250 mg 3 – 4 kali per hari
Antibiotik
Amoksisilin 500 mg 3 kali per hari Amoksisilin/Klavulanat 500/125 atau 875/125 mg 2 kali per hari Ciprofloxacin 500 mg 2 kali per hari Metronidasol 500 mg 3 kali per hari Doksisilin 100 mg 2 kali per hari Sulfametoksasol-trimetoprim 960 mg 2 kali per hari Rifamixin* 400 mg 1 - 3 kali per hari Neomisin 500 mg 2 – 4 kali per hari
Laxatif
Laktulosa 15 – 30 ml 1 – 2 kali per hari Polietilen glycol 17 g 1 – 2 kali per hari Docusate sodium* 100 mg 1 – 2 kali per hari Milk of magnesia 30 – 60 ml per hari Sennoside* 1 kapsul 1 – 2 kali per hari Linaclotide* 145 – 290 mcg setiap pagi 30 menit setelah sarapan Lubiprostone* 8 – 24 mcg 2 kali per hari

*) belum beredar di Indonesia

Alur Tatalaksana Kelainan Gastrointestinal pada SSc

Alur Tatalaksana Kelainan berbagai manifestasi saluran cerna pada pasien SSc dapat dilihat pada gambar 14.[28]



Gambar 13. Alur Tatalaksana Keterlibatan Gastrointestinal pada Sklerosis Sistemik

I. Tatalaksana Keadaan Khusus pada Sklerosis Sistemik

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LoA
46	Kehamilan pada pasien SSc disarankan pada saat kondisi klinis penyakit stabil sesuai penilaian dokter spesialis/subspesialis yang merawat.	II	B	9,6
47	Pasien SSc dengan kehamilan memerlukan pemantauan kondisi ibu dan janin selama masa kehamilan oleh dokter spesialis terkait.	II	B	9,6
48	Penggunaan obat pada pasien SSc perlu diperhatikan selama masa konsepsi, kehamilan, laktasi.	II	B	9,7
49	Pasien SSc memerlukan persiapan perioperatif khusus terkait obat-obatan dan evaluasi risiko komplikasi perioperatif.	II	B	9,7
50	Pasien SSc perlu mendapat vaksinasi sesuai indikasi dengan memperhatikan manfaat dan risiko	II	B	9,6

Rekomendasi 46. Kehamilan pada pasien SSc disarankan pada saat kondisi klinis penyakit stabil sesuai penilaian dokter spesialis/ subspesialis yang merawat.

Kesuburan (Fertilitas)

Kesuburan tidak berkurang pada wanita dengan SSc. Namun, kehamilan mungkin dapat tertunda disebabkan pada kondisi tahap awal penyakit atau kondisi penyakit aktif. Penyakit SSc memiliki dampak psikososial yang signifikan pada wanita karena perubahan penampilan tubuh dan wajah. Ketidakpuasan citra tubuh dilaporkan lebih tinggi daripada wanita dengan luka bakar, sehingga berpengaruh pada hubungan sosial dan seksual. Dilaporkan 37% pasien wanita dengan SSc mengalami kekeringan vagina dan dispareunia, sehingga mengganggu hubungan seksual. Perencanaan kehamilan pada pasien berdasarkan aktivitas penyakit sesuai keterlibatan organ terkait serta perencanaan terapi yang terbaik.[62,199,200]

Kontrasepsi

Penggunaan kontrasepsi pada wanita dengan SSc seperti estrogen dapat dipertimbangkan pada pasien SSc dengan anti-fosfolipid antibodi negatif dan tidak perokok; selain itu alat kontrasepsi dalam rahim (IUD) dan kontrasepsi *barrier* juga dapat digunakan.[200]

Konseling Prakehamilan

Mengoptimalkan perencanaan kehamilan sebelum konsepsi, serta manajemen dan pengawasan yang cermat selama kehamilan, sangat penting untuk memperoleh luaran klinis yang baik selama kehamilan. Pasien SSc perlu ditangani oleh tim dokter multi-disiplin terkait. Program kehamilan pada pasien SSc memerlukan konsultasi prakonsepsi, bertujuan untuk dan penilaian risiko dan menentukan prognosis selama kehamilan. Beberapa hal yang meningkatkan risiko pasien SSc mengalami komplikasi selama kehamilan yaitu:[199]

- Pasien SSc tipe difus dalam rentang onset penyakit lima tahun pertama.
- Pasien SSc dengan antibodi anti-topoisomerase atau anti-RNA polimerase III disertai keterlibatan organ sebelum konsepsi.
- Pasien SSc dengan keterlibatan organ sebelumnya, yakni krisis renal sklerosis sistemik (SRC), penyakit paru interstitial (PPI) dengan nilai kapasitas vital paksa (FVC) < 50% prediksi, hipertensi arteri pulmonal (PAH), miositis aktif, kardiomiopati berat (fraksi ejeksi < 40%) dan keterlibatan gastrointestinal (GI) yang berat

Konseling prakehamilan sangat penting, mencakup beberapa pemeriksaan antara lain:[199,200]

- Aktivitas penyakit stabil (sesuai keterlibatan organ masing-masing).
- Keterlibatan organ (terutama jantung, paru, ginjal, dan kelainan kulit).
- Riwayat pengobatan sebelumnya, disarankan untuk menghentikan obat berpotensi teratogenik sebelum konsepsi (tabel 14).
    - DMARD (metotreksat, siklosfosfamid, dan mikofenolat mofetil) harus dihentikan selama ≥3 bulan sebelum merencanakan kehamilan. Azatioprin dan hidroksikloroquin dapat digunakan selama kehamilan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko.
    - Penyekat ACE harus dihentikan selama sebelum konsepsi dan selama kehamilan,
    - Penggunaan pompa proton inhibitor, antagonis reseptor histamin H2, dan *calcium channel blocker* dapat dilanjutkan selama kehamilan.
    - Aspirin dosis rendah diperbolehkan, namun tidak secara rutin digunakan.
    - Penggunaan kortikosteroid oral tidak boleh melebihi dosis 10-15 mg/hari.
- Pemeriksaan tes fungsi paru dan ekokardiografi sebelum hamil,
- Pemeriksaan profil serologi (antibody anti-topoisomerase I, anti-RNA polimerase III, anti- SSA/SSB, dan antifosfolipid).
- Riwayat obstetri (riwayat kehamilan dan komplikasi kehamilan) dan kondisi medis lainnya (hipertensi, diabetes)

- Pengukuran tekanan darah
- Pemeriksaan darah lengkap kreatinin, ureum, faal hati, urinalisis dan pemeriksaan lainnya sesuai indikasi.

Tabel 15. Efek Obat pada Kehamilan dan Laktasi pasien Sklerosis Sistemik.[199,200]

Obat	Prekonsepsi	Kehamilan (trimester 1)	Kehamilan (trimester 2 dan 3)	Laktasi
Mikofenolat mofetil	Dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	Teratogenik	Teratogenik	Tidak dianjurkan
Metotreksat	Dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	Teratogenik	Teratogenik	Tidak dianjurkan
Bosentan	Dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	Teratogenik	Teratogenik	Tidak dianjurkan
Macitentan	Dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	Teratogenik	Teratogenik	Tidak dianjurkan
ACE *inhibitor*	Dihentikan sebelum konsepsi	Teratogenik	Teratogenik (dapat digunakan dengan hati –hati pada kondisi krisis ginjal, berisiko terjadi atresia ginjal, hipoplasia pulmonal, atau anhidramnion pada fetus)	Dapat diberikan
Nifedipine	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Tidak dianjurkan
ILD dan anti histamin	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan
Kortiko-steroid	Dapat diberikan dengan dosis seminimal mungkin	Dapat diberikan dengan dosis seminimal mungkin	Dapat diberikan dengan dosis seminimal mungkin	Dapat diberikan dengan dosis seminimal mungkin
Aspirin dosis rendah	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan
Asam folat	Dianjurkan	Dianjurkan	Dianjurkan	Dianjurkan
Hidroksik-loroquin	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan
Azatioprin	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan	Dapat diberikan

Pasien SSc disarankan agar tidak hamil pada kondisi berikut:

- Keterlibatan penyakit paru interstisial (restriktif berat dengan nilai FVC < 50%), dan/atau gagal jantung NYHA kelas III atau IV atau dengan ejeksi fraksi < 40%
- Hipertensi arteri pulmonal (PAH)
- Krisis renal skleroderma (gagal ginjal kronis dengan laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit/1,73 m2, proteinuria >1 g/24 jam, dan/atau hipertensi yang tidak terkontrol)
- Miositis aktif

karena kehamilan dapat memperberat penyakit dan mengancam jiwa.

Krisis ginjal SSc merupakan komplikasi yang paling ditakuti namun sangat jarang terjadi. Faktor risiko terjadinya krisis ginjal yakni SSc tipe difus onset 3-5 tahun. Penegakan diagnosis krisis ginjal atau preeklamsia pada pasien SSc (hipertensi, anemia hemolitik, trombositopenia, proteinuria, gagal ginjal akut) memerlukan pemeriksaan cermat. Pada kasus krisis ginjal biasanya terjadi perburukan gagal ginjal yang cepat. Penatalaksanaan krisis ginjal memerlukan terapi penyekat ACE yang berisiko terhadap janin, namun harus segera diberikan setelah diagnosis ditegakkan. Gagal ginjal kronis dengan laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit/1,73 m2, proteinuria >1 g/24 jam, dan/atau hipertensi yang tidak terkontrol merupakan kontraindikasi untuk kehamilan.[201]

Pemantauan tes fungsi paru dan saturasi oksigen direkomendasikan untuk kelainan kardiopulmonal. Tidak ada konsensus tentang nilai batas, tetapi disarankan agar tidak hamil pada kasus kelainan paru restriktif berat (nilai FVC < 50%), dan/atau gagal jantung NYHA kelas III atau IV atau dengan ejeksi fraksi <40%.[62,199,200]

Berdasarkan Rekomendasi ESC/ERS 2015, hipertensi arteri pulmonal (PAH) merupakan kontraindikasi untuk kehamilan.[62,199,200]

Rekomendasi 47. Pasien SSc dengan kehamilan memerlukan pemantauan kondisi ibu dan janin selama masa kehamilan oleh dokter spesialis terkait.

Selama periode kehamilan dianjurkan pemeriksaan obstetri bulanan dan juga pemeriksaan biometrik janin, uterus, dan doppler umbilikal. Tujuannya adalah untuk megetahui tanda progresivisitas aktivitas penyakit. Pemeriksaan klinis yang dianjurkan setiap bulan yakni:[199,200]

- Pemeriksaan gejala dan tanda dispnea, gagal jantung, serta progresivitas kelainan kulit
- Pengukuran tekanan darah, urinalisis (penapisan preeklamsia atau krisis ginjal)

- Pemeriksaan laboratorium : Kreatinin, Faal Hati (SGOT, SGPT), kadar gula darah (KGD), trombosit, hemoglobin
- Pemeriksaan USG janin rutin (pada usia kehamilan 12, 22, dan 32 minggu); pemantauan berkala tambahan diperlukan pada pasien dengan SSc tipe difus dan/atau keterlibatan sistemik berat, atau jika terdapat riwayat penyulit obstetrik. Ultrasonografi tambahan dengan doppler uterus dan umbilikalis mulai dari usia kehamilan 22 minggu.

Rekomendasi 48. Penggunaan obat pada pasien SSc perlu diperhatikan selama masa konsepsi, kehamilan, laktasi.

Pilihan metode persalinan pada pasien SSc harus mempertimbangkan adanya restriksi mekanikal akibat kontraktur dan pengerasan kulit, risiko penyembuhan luka yang buruk dan ileus pasca operasi. Pasien wanita SSc dengan keterlibatan PAH, pilihan operasi sesar elektif mungkin lebih dianjurkan dengan tetap memperhatikan risiko dan manfaat dari setiap modalitas persalinan. Anastesi regional khususnya epidural *block* lebih dianjurkan karena bermanfaat untuk vasodilatasi perifer pada ekstremitas bawah dan mengurangi risiko iskemik periferal. Ergometrin dan bolus oksitosin harus dihindari, terutama pada SSc dengan PAH, karena dapat memicu peningkatan resistensi pembuluh darah perifer dan hipotensi. Infus lambat oksitosin atau misoprostol adalah alternatif yang aman, yang tidak memiliki efek pada pembuluh darah paru atau sistemik.[199,200]

Pada periode awal pasca melahirkan diperlukan pemantauan tekanan darah yang cermat (termasuk pemantauan di rumah) dan pemeriksaan fungsi ginjal sangat penting, karena tetap berisiko tinggi mengalami krisis renal skleroderma, serta gagal jantung dan kolaps kardiovaskular pada pasien SSc dengan PAH, diperlukan pemantauan awal selama 72 jam namun dapat berlangsung lebih lama selama dua sampai empat minggu pasca persalinan bila terjadi perburukan klinis.[199,200]

Setelah proses persalinan selesai, pengobatan sebelumnya dapat dilanjutkan kembali. Namun selama masa laktasi penggunaan obat tetap harus mempertimbangkan manfaat dan risiko secara individual pada setiap pasien berdasarkan kondisi aktivitas penyakitnya. Rekomendasi umum obat-obatan selama masa laktasi tercantum dalam tabel 15.[199,200]

Pengaruh kehamilan pada aktivitas penyakit SSc

Kehamilan tampaknya tidak mempengaruhi perjalanan penyakit SSc (tabel 16).

Tabel 16. Pengaruh Kehamilan pada Sklerosis Sistemik

Keterlibatan organ pada SSC	Perubahan selama kehamilan
Kondisi penyakit keseluruhan	Pada umumnya stabil
Fenomena Raynaud	Meningkat selama kehamilan, lebih buruk setelah atau selama persalinan dengan penyulit
Kulit	Dapat mengalami perburukan selama kehamilan dan beberapa SSc difus mengalami progresivitas setelah melahirkan
Sendi	Kebanyakan terjadi artralgia, hampir sama dengan kehamilan non SSc
Gastrointestinal	Kebanyakan terjadi refluks, hampir sama dengan kehamilan non SSc
Kardiopulmoner	Gejala sesak napas dapat memberat selama kehamilan
Krisis ginjal	Dapat terjadi SSc difus pada tahap awal dengan atau tanpa kehamilan.

Pengaruh penyakit SSc pada kehamilan

- Keguguran spontan: angka keguguran spontan (aborsi spontan sebelum 22 minggu) pada pasien dengan SSC antara 12-15% dan tidak berbeda dengan kehamilan pada populasi umum.[62,199,200]
- Kelahiran prematur: angka kelahiran prematur (sebelum usia 37 minggu) pada pasien SSc bervariasi antara 11% dan 40%. Faktor risiko kelahiran prematur yaitu: SSc difus onset baru (<4 tahun), kelainan paru, kelainan gastrointestinal, penggunaan kortikosteroid, IUGR.[62,199,200]
- Pertumbuhan intrauterin terhambat (IUGR): proporsi anak dengan IUGR (berat < 10 persentil saat aterm) dari ibu dengan SSC antara 5% dan 6% dibandingkan 1-2% pada populasi umum. Oleh karena itu, pemantauan ultrasound biometrik secara teratur selama kehamilan direkomendasikan.[62,199,200]
- Morbiditas dan mortalitas perinatal: tidak terdapat perbedaan morbiditas perinatal dan kematian wanita dengan SSc. Penyakit SSc tidak meningkatkan risiko eklampsia, tetapi keterlibatan PAH onset baru berkaitan dengan terjadinya eklampsia atau krisis ginjal skleroderma. Pemantauan tekanan darah secara teratur harus dilakukan selama kehamilan sklerosis sistemik seperti pada kehamilan normal, namun dengan interval yang lebih teratur. [62,199,200]

Rekomendasi 49. Pasien SSc memerlukan persiapan perioperatif khusus terkait obat-obatan dan evaluasi risiko komplikasi perioperatif

Pasien SSc yang direncanakan operasi elektif memerlukan penyesuaian obat-obatan rutin harus dilakukan untuk menghindari komplikasi intraoperasi dan pascaoperasi. Penyesuai dosis DMARD pada pasien SSC sebelum operasi (tabel 17).[202,203] Konsumsi rutin glukokortikoid dapat menekan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dalam memproduksi kortisol. Suplementasi kortikosteroid dapat diberi sesuai dengan jenis operasi yang akan dijalani (tabel 18).[204,205]

Tabel 17. Penyesuaian dosis DMARD pada Sklerosis Sistemik sebelum Operasi

DMARD	Waktu dihentikan sebelum operasi	Waktu dimulai setelah operasi
Metoreksat	Pertahankan dosis harian	Pertahankan dosis harian
Hidroksiklorokuin	Pertahankan dosis harian	Pertahankan dosis harian
Leflunomide	2 minggu sebelum operasi	Dilanjutkan 3 hari pasca operasi
Siklosporin	1 minggu sebelum operasi dan 1 minggu pasca operasi	Dilanjutkan setelah lebih dari 1 minggu pasca operasi
Azatioprin	Pertahankan dosis harian	Pertahankan dosis harian
Mikofenolat mofetil	1 minggu sebelum operasi	Dilanjutkan setelah 1-2 minggu pasca operasi

Tabel 18. Dosis Suplementasi Kortikosteroid pada Sklerosis Sistemik Sebelum Operasi

Jenis operasi	Dosis suplementasi kortikosteroid yang diberikan
Prosedur superfisial (anastesi < 1 jam) Operasi mata Herniorafi Pencabutan gigi	Tidak diperlukan, pertahankan dosis harian
Stres operasi minimal *Carpal tunnel release* Kolonoskopi Artroskopi lutut	Dosis harian ditambah dengan 25 mg hidrokortison IV atau 5 mg metilprednison IV pada hari prosedur
Stres operasi sedang Artroskopi panggul Total joint replacement Laparaskopi abdomen Kolesistektomi Histerektomi abdominal Persalinan Sesar	Dosis harian ditambah dengan 50-75 mg hidrokortison IV atau 10-15 mg metilprednison IV pada hari prosedur
Stres operasi berat Artroplasti panggul bilateral Artroplasti ankle total Operasi Tulang belakang Laparatomi Histerektomi	Dosis harian ditambah dengan 100-150 mg hidrokortison IV atau 30 mg metilprednison IV pada hari prosedur, dilanjutkan penurunan dosis pada 1-2 hari berikutnya.

Risiko komplikasi perioperatif terkait SSc[62,206]

- Pasien SSc memiliki risiko lebih besar untuk terjadi kesulitan atau kegagalan tindakan intubasi, peningkatan gejala GERD, dan aspirasi. Konsultasi anestesi lebih awal disarankan sebelum tindakan operasi pada pasien SSc dengan kondisi mulut sulit dibuka lebar untuk mengantisipasi kesulitan tindakan intubasi orotrakeal.

  Kelainan kulit pada pasien SSc sering mempengaruhi wajah dan dapat menyebabkan hidung menyempit serta ukuran fossa hidung berkurang, sehingga menghambat tube intubasi yang akan dimasukkan ke dalam lubang hidung saat tindakan anastesi. Kelainan kulit juga akan mengurangi pembukaan mulut, dan semakin bertambah berat bila disertai fibrosis sendi temporomandibular. Oleh karena itu, untuk mengantisipasi kesulitan intubasi ini dengan penggunaan tube intubasi yang lebih tipis. Pada tindakan operasi terjadwal, maka pasien disarankan untuk untuk perawatan gigi serta fisioterapi untuk membuka mulut pada bulan sebelumnya yang bertujuan agar lebar pembukaan mulut bertambah 5-10 mm.

  Jika akan dilakukan intubasi melalui hidung harus dilakukan dengan sangat hati-hati karena pasien SSc mungkin mengalami telangiektasis pada selaput lendir,

terutama saluran aerodigestif bagian atas, dengan risiko perdarahan selama pengembangan tube. Hiperekstensi kepala juga sulit dilakukan karena sklerosis kutaneus pada leher sehingga membatasi jarak pandang dengan menghalangi jalannya laringoskop. Penggunaan fiberskop merupakan pilihan jika tindakan intubasi sulit dilakukan. Jika intubasi tidak memungkinkan, trakeotomi dengan anestesi lokal harus dipertimbangkan.

- Pasien SSc disertai fibrosis paru berisiko mengalami hipoksia, desaturasi, dan penurunan *compliance* paru bila disertai juga keterlibatan kulit thoraks. Selain itu, peningkatan risiko desaturasi mendadak terutama pada kondisi tindakan manuver pada saluran napas bagian atas.
- Pasien SSc mungkin hipersensitif terhadap opiat, sehingga meningkatkan risko risiko gagal napas pasca operasi lebih tinggi jika disertai nilai kapasitas vital paksa (FVC) <1 L.
- Pasien SSc dengan keterlibatan jantung disertai dengan disfungsi diastolik dan/ atau sistolik berisiko terjadi hipotensi pada saat induksi anestesi dan risiko edema paru.
- Pasien SSc dengan keterlibatan usus kecil, dapat terjadi gastroparesis yang diinduksi oleh prosedur operasi, sehingga menimbulkan risiko obstipasi.
- Pasien SSc dengan Fenomena Raynaud
  Kondisi stress operasi, nyeri, dehidrasi, hipotermia, dan terapi dengan obat vasokonstriksi dapat meningkatkan risiko krisis vasospastik dan mengakibatkan iskemia distal dan nekrosis digital. Stres operasi dan/atau kondisi di ruang operasi dapat memperburuk iskemia digital pada pasien SSc dengan fenomena Raynaud yang cenderung mengalami vasospasme akibat suhu dingin. Komplikasi ini dapat dihindari dengan menjaga suhu tubuh pasien tetap hangat selama prosedur pembedahan berada di ruang operasi dalam periode waktu yang lama. Salah satu upaya menjaga ekstremitas dan suhu tubuh pasien tetap hangat dengan penggunaan selimut hangat. Menghindari penggunaan cairan intravena dingin dan produk darah yang mungkin menurunkan suhu tubuh dan menginduksi vasospasme/iskemia. Bila kondisi memungkinkan, semua larutan intravena dan produk darah dihangatkan sebelum digunakan.

Rekomendasi 50. Pasien SSc perlu mendapat vaksinasi sesuai indikasi dengan memperhatikan manfaat dan risiko

Terdapat peningkatan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan infeksi pada pasien reumatik autoimun.[11] Peningkatan risiko infeksi dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang tinggi dan durasi penyakit, komorbiditas, obat imunosupresan seperti kortikosteroid, obat DMARDs sintetis konvensional (csDMARDs), obat agen biologis

(bDMARDs) dan DMARDs sintetik target (tsDMARDs). Pencegahan terhadap infeksi sangat penting dalam pengelolaan pasien reumatik autoimun. [11,12] Vaksinasi bertujuan mencegah infeksi dengan menginduksi dan/atau meningkatkan kekebalan protektif. Vaksinasi diharapkan dapat menurunkan tingkat rawat inap di rumah sakit terkait penyakit infeksi, perawatan di ruang gawat darurat.[12]

Klasifikasi vaksin yaitu terdiri dari vaksin non-hidup (*Inactivated*) dan vaksin hidup yang dilemahkan (*Live-attenuated*). Jenis vaksin yang termasuk vaksin *inactivated* antara lain: Difteri, hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenza b, human papillomavirus*, influenza, *Neisseria meningitides*, pertussis, parenteral poliomielitis, *streptococcus pneumonia* (*polysaccharide and conjugated*), tetanus toxoid, *tick-borne encephalitis, parenteral typhoid fever*. Yang termasuk vaksin hidup yang dilemahkan (*Live-attenuated*) antara lain: *Measles, mumps, oral poliomyelitis, oral typhoid fever, varicella zoster, yellow fever.* [12]

Secara umum, vaksin hidup yang dilemahkan (*Live-attenuated*) tidak dianjurkan pada pasien penyakit SSc yang mendapat terapi obat imunosupresan,[3,12,13] karena pada vaksin ini berisiko terjadi replikasi mikroorganisme yang dilemahkan dan infeksi invasif sehingga menyebabkan infeksi pada pasien penyakit reumatik autoimun yang rentan[12,13] dan kemungkinan terjadinya *vaccine-induced disease*.[3]

Vaksinasi pada pasien reumatik autoimun sebaiknya diberikan pada saat kondisi penyakit stabil.[12] Vaksinasi pada pasien SSc sebaiknya dilakukan pada kondisi penyakit stabil dan tidak mengkonsumsi kortikosteroid dan obat imunosupresan dosis tinggi (prednisolon ≥ 20mg/ hari atau ekuivalen selama ≥2 minggu, metotreksat (MTX) ≥ 0,4 mg/ kg/ minggu, Azatioprin ≥ 3 mg/ kg/ hari, 6-mercaptopurine ≥1.5mg/kg/ hari). [12]

Mortalitas terkait penyakit SSc disebabkan oleh penyakit paru interstisial dan hipertensi arteri pulmonal (PAH). Pasien SSc dengan keterlibatan penyakit paru interstisial dan hipertensi arteri pulmonal berisiko tinggi infeksi berat yang mengancam jiwa. Infeksi saluran pernapasan merupakan salah satu penyebab paling pada kasus timbulnya dispnea mendadak. Infeksi Penyakit influenza pada SSc terutama pada pasien usia lanjut, komorbiditas, dan mendapat terapi obat imunosupresian, sehingga berisiko terjadi komplikasi penyakit berat seperti pneumonia atau kegagalan organ. Insiden influenza terbukti hampir tiga kali lebih tinggi pada pasien dengan penyakit autoimun dibandingkan dengan populasi yang sehat. [14,15]

Efikasi dan Keamanan Vaksin Influenza dan pneumokokus

Hasil beberapa *review* dan metaanalisis menyatakan bahwa imunisasi terhadap influenza aman dan imunogenik untuk pasien *immunocompromise*d, tingkat serokonversi sebanding dengan kontrol yang sehat tanpa menimbulkan efek samping berat. Penelitian lain menunjukkan tidak terdapat hasil luaran bururk pada pasien penyakit autoimun yang diimunisasi dengan influenza dan vaksinasi pneumokokus. Penelitian menunjukkan bahwa pasien SSc memiliki titer antibodi *seroprotectin*g yang sama dibandingkan kontrol sehat setelah vaksinasi flu dan pneumokokus. Selain itu, dilaporkan tidak ada efek kolateral yang berta dan tidak ada gejala kekambuhan (*flare*) penyakit. Efek samping lokal dan ringan pada pasien penyakit reumatik autoimun termasuk SSc, sebanding dengan subjek yang sehat

Pada pasien SSc-PPI dianjurkan untuk vaksinasi flu tiap tahun dan vaksin pneumokokus (vaksin 13-valent kemudian dilanjutkan 2 bulan kemudian dengan vaksin 23-valent). Vaksin anti-Haemophilus influenza tidak secara spesifik direkomendasikan tetapi sesuai keputusan klinisi, namun dianjurkan khusus pada kasus hiposplenia atau splenektomi. Selain kedua vaksin diatas, juga dianjurkan pemberian vaksin SARS-CoV-2 pada pasien SSc-PAH.[3,15,16]

Tabel 19. Rangkuman Vaksin pada Sklerosis Sistemik[12,15, 17,]

Dianjurkan	Dianjurkan pada kondisi khusus *	Kontraindikasi
Influenza	Meningokokus	MMR
Pneumokokus	Hepatitis A	Varicella
Tdp/Tdap	Hepatitis B	Zooster
SARS-CoV-2		BCG
HPV		Polio Oral
		Yellow Fever

Keterangan: *Bepergian, pekerjaan, gaya hidup dan lain-lain

Sistem Rujukan dan Fungsi Konsultatif

Pasien SSc membutuhkan tatalaksana komprehensif multidisipliner yang melibatkan dokter, dokter spesialis penyakit dalam, dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi atau subspesialis lainnya, serta spesialis lain yang terkait. Deteksi dan rujukan ke dokter spesialis yang dilakukan lebih awal dapat memperpanjang harapan hidup, menjaga fungsi yang masih ada secara optimal, dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien SSc.[211]

Dokter di pelayanan kesehatan tingkat pertama memegang peran penting sebagai gerbang awal dalam mendeteksi pasien dengan SSc sejak awal. Peran dokter umum

dalam pengelolaan pasien SSc adalah sebagai berikut:[212]

1. Melakukan deteksi dini dengan cara mengenali tanda dan gejala pada pasien SSc.
2. Melakukan diagnosis awal berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan yang dapat dilakukan di layanan primer.
3. Merujuk pasien ke dokter spesialis penyakit dalam dan/atau dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi atau dokter subspesialis lainnya yang terkait.

   Seluruh kasus dengan kecurigaan ke arah SSc perlu dirujuk ke dokter spesialis penyakit dalam dan/atau dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi maupun subspesialis lainnya.
4. Melakukan konseling dan edukasi kepada pasien dan keluarga pasien terkait penyakit yang dialami serta pemantauan rutin yang perlu dilakukan.[213]

Dokter spesialis penyakit dalam memiliki peran dalam sistem rujukan yaitu sebagai berikut:[214]

1. Melakukan konfirmasi diagnosis

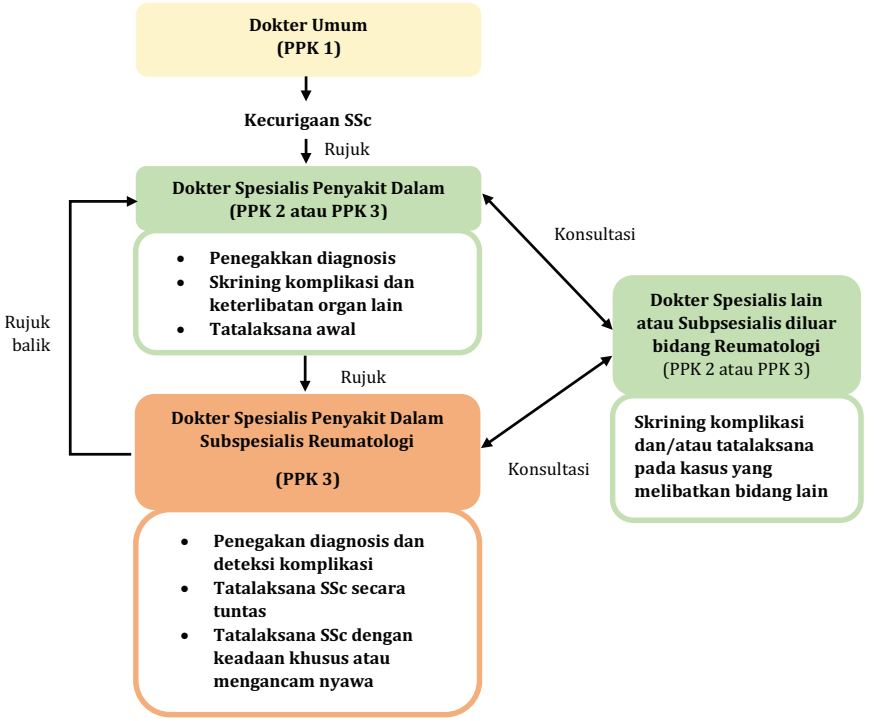
   Pemeriksaan klinis lanjutan serta pemeriksaan penunjang yang sesuai perlu dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis SSc.
2. Melakukan tatalaksana awal sesuai dengan gejala

   Pasien yang telah didiagnosis dengan SSc perlu menjalani tatalaksana awal sesuai dengan gejala, terutama yang berkaitan dengan keterlibatan kulit, gastrointestinal, dan sendi.
3. Mendeteksi adanya komplikasi dan keterlibatan organ lain
4. Melakukan perujukan ke dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi atau dokter spesialis/subspesialis lainnya yang paling tepat bagi penanganan selanjutnya terutama pada kasus dengan komplikasi organ internal seperti penyakit paru interstisial, hiperensi pulmonal atau vaskulopati perifer yang berat
5. Menerima rujukan kembali pada kasus SSc yang stabil atau hanya memerlukan terapi simptomatik atau suportif

Dokter spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi atau dokter subspesialis lainnya memiliki peran sebagai berikut:[215]

1. Melakukan konfirmasi diagnosis dan mendeteksi adanya komplikasi
2. Menilai derajat penyakit
3. Melakukan tatalaksana terhadap gejala dan komplikasi SSc secara mandiri dan tuntas, maupun rawat bersama

4. Mengelola kasus SSc yang tidak dapat ditangani pada fasilitas kesehatan yang lebih rendah, kasus berat/refrakter, dan kasus yang mengancam nyawa
5. Mengelola kasus SSc dengan kondisi khusus dan/atau dengan komorbid



Gambar 14. Alur Sistem Rujukan dan Fungsi Konsultatif pada Sklerosis Sistemik

LAMPIRAN

1. Modified Rodnan Skin Score

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____

Date of Examination: _____

	Right				Left			
Fingers	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Hands	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Forearms	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Upper Arms	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Face			0☐	1☐	2☐	3☐		
Anterior Chest			0☐	1☐	2☐	3☐		
Abdomen			0☐	1☐	2☐	3☐		
Thighs	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Legs	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Feet	0☐	1☐	2☐	3☐	0☐	1☐	2☐	3☐
Column Totals								
Total:								

Key: 0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening

Notes:

Examiner:

Printed Name: _____

Signature: _____ Date: _____

2. Indeks Medsger (Severity index)

No.:

Formulir Laporan Kasus SCLERODERMA di RSCM

A. Demografis

Data dari: ☐ Medrek RS: _____ ☐ Klinik Dr. _____ ☐ Medrek Poli remato RSCM: _____

Nama lengkap: _____ P/W Tanggal lahir:____/___/___No telpon:_____

Alamat lengkap: _____

_____

Pendidikan paling tinggi: ☐ Tidak sekolah ☐ SD ☐ SMP ☐ SMA ☐ Sarjana ☐ Pascasarjana _____

Status: ☐ Lajang ☐ Menikah ☐ Janda/Duda

Suku: _____ Pekerjaan:_____ Riwayat sakit dalam keluarga: _____

Riwayat penyakit autoimun dalam keluarga: _____

Riwayat KB:Jenis KB: _____ kapan: _____s/d_____ Riwayat hamil/melahirkan: G__P__A__

Riwayat merokok:☐Tidak☐Ya: rata-rata__batang/hari, kapan:__s/d__ Riwayat minum alkohol:_____

Riwayat terpapar zat kimia: ☐ Pestisida ☐ Vinil klorida ☐ Epoksi resin ☐ Trikloroetilen ☐ Silika ☐ Lain-lain_____

Riwayat pemakaian obat: ☐ Bleomisin ☐ Pentazosin ☐ L-triptofan ☐ lain-lain_____

B. Data dasar Scleroderma

Gejala paling awal berupa_____ muncul pada *(bln./thn)*: ____/_____

Usia saat Scleroderma didiagnosis: _____ didiagnosis pada *(bln./thn)*: _____/_____ DSS_____

Kunjungan terakhir *(bln./thn)*___/___ ____/___ ___/___ ___/___

Klasifikasi Scleroderma:

☐ Sistemik Sklerosis difus ☐ Sistemik Sklerosis yang terbatas ☐ Sistemik sclerosis sine skleroderma

☐ Overlap syndrome (SScl + _____) ☐ UCTD ☐ Morfea ☐ Skleroderma lokal

☐ Skleroderma linier ☐ Skleroderma *en coup de sabre*

Laboratory test **pada saat Skleroderma didiagnosis**:

Hb __ g/dL Ht___% Lekosit_____/mm3 Trombosit:_____/mm3 Limfosit____%

LED_____/_____mm/hr

Urin: alb/prot ___ wbc ____ rbc_____ cast_____ serum Kreatinin _____mg/dl C3__g/L C4__g/L

☐ ANA_____ pola_____ £Anti-Sm _____ ☐ Anti-RNP _____ ☐ Anti-Ro (SSA) __ ☐ Anti-La (SSB) _____

☐ Anti Scl 70_____ ☐ Anti centromere_____Lain/lain: _____ _____ _____

☐ Anti mitokondrial _____ ☐ ANCA_____

☐ Hipergammaglobulinemia poliklonal _____ ☐ Faktor rheumatoid _____ ☐ Uji VDRL _____

☐ Krioglobulinemia____

MANIFESTASI LAIN PADA SAAT SCLERODERMA DIDIAGNOSIS:

Umum : ☐ Demam ☐ penurunan nafsu makan ☐ cepat lelah ☐ pruritus difus ☐ Penurunan berat badan____ kg

Kulit : ☐ Edema jari tangan ☐ Pengerasan kulit ☐ sclerodactili ☐ Raynaud's ☐ telangiectasia ☐ CTS ☐ salt-pepper appearance ☐ Kalsinosis ☐ Skar pd ujung jari ☐ Ulkus pd ujung jari ☐ Ganggen jari
☐ Biopsi kulit _____
☐ Nailfold capilaroskopi grade: _____ ☐ Total Rodnan Score_____ ☐ Mauskopf
☐ jarak jari ke telapak tangan____cm ☐ Kekeringan pada mata ☐ apertura mulut=___cm ☐ pursed lip appear

Gastro : ☐ Mual ☐ muntah ☐ Nyeri ulu hati ☐ Kekeringan pada mulut ☐ Gangguan menelan/ dismotilitas esofagus ☐ Diarrhea ☐ konstipasi ☐ GERD ☐ pneumatosis intestinal ☐ divertikulosis kolon ☐ Pseudoobstruksi

Renal : ☐ Hipertension BP _____ ☐ ARF ☐ CKD ☐ Proteinuria ☐ Krisis renal

Cardio : ☐ Nyeri dada ☐ Palpitasi ☐ Perikarditis konstriktif ☐ Infark miokardium ☐ Ggn konduksi pada EKG ☐ Dekomp jantung kanan ☐ Aritmia ☐ Echo(tgl)_____EFVK_____%

Pulmo : ☐ Sesak napas ☐ Hipertensi Pulmonal ☐ Efusi pleura ☐ Batuk kronis ☐ ILD
☐ Ro thoraks (tgl)_____ ☐ iFEV (restriktif)_____

Hemato : ☐ Anemia bukan hemolitik ☐ Anemia Hemolitik mikroangiopati ☐ Trombositopenia _____
☐ Leukopenia)_____ ☐ Limfopenia _____ ☐ lain-lain _____

MS : ☐ Artralgia ☐ Artritis ☐ atrofi otot ☐ Kelemahan otot proksimal ☐ hCK__ ☐ hSLDH__ ☐ Kontraktur

TERAPI: ☐ teratur ☐ tidak teratur

☐ Siklofosfamid: tgl___s/d_____, total dosis____mg ☐ Kloroquine ☐ MMF ☐ Sulfasalazine ☐ Iloprost ☐ Prednisone ☐ Azathioprin ☐ MTX ☐ Penicillamin ☐ Nifedipin ☐ diltiazem ☐ Prazosin ☐ nitrogliserin topikal ☐ Kolkhisin ☐ NSAID_____ ☐ PPI/H2 antagonis/antasida ☐ Lain_____

KEADAAN PENDERITA SAAT INI:

☐ Hidup: ☐ Rodnan score:____/51=___% ☐ ILD ☐ HT pulmonal ☐ CKD ☐ Ggn Pencernaan _____DSS___
☐ Meninggal: tgl/bln/thn ___/___/__Penyebab kematian _____

Disease Severity Scale (DSS) on Systemic sclerosis
(Skala Keparahan Penyakit Sklerosis sistemik)

Sistem	0 (normal)	1 (ringan)	2 (sedang)	3 (berat)	4 (stadium akhir)
Keadaan umum	Normal	BB turun 5,0-9,9kg atau Ht 33,0-36,9	BB turun 10,0-14,9kg atau Ht 29,0-32,9	BB turun 15,0-19,9kg atau Ht 25,0-28,9	BB turun > 20kg atau Ht <25
Raynaud's	Normal	Memerlukan vasodilator	Skar pada ujung jari	Ulserasi aktif pada ujung jari	Ganggren pada jari
Skor kulit	0	1-14	15-29	30-39	>40
Jari ke telapak tangan (cm)	<1	1,0-1,9	2,0-3,9	4,0-4,9	>5,0
Kelemahan proksimal ekstremiti	Tidak ada	ringan	sedang	berat	Tidak dapat berjalan
Status GI	Normal	Memerlukan terapi antirefluks atau foto seri usus halus abnormal	Dosis tinggi antirefluks atau antibiotik untuk bakteri yang tumbuh berlebih	Sindroma malabsorbsi atau adanya pseudoobstruksi periodik	Memerlukan total parenteral nutrisi
Pulmo	Normal	FVC atau DLCO 70-80% dari nilai prediksi atau ronki basah atau fibrosis pada Ro thoraks	FVC atau DLCO 50-69% dari nilai prediksi atau hipertensi pulmonal ringan	FVC atau DLCO <50% dari nilai prediksi atau hipertensi pulmonal sedang-berat	Memerlukan oksigen
Jantung	Normal	Gangguan konduksi pada EKG atau EFVK 45-49%	Aritmia atau Pembesaran ventrikel kanan + ventrikel kiri atau EFVK 40-44%	EFVK <40%	Gagal jantung kongestif atau aritmia yang membutuhkan terapi
Ginjal	Normal	Kreatinin 1,3-1,6 mg/dl atau proteinuria 2+	Kreatinin 1,7-2,9 mg/dl atau proteinuria 3-4+	Kreatinin >3,0 mg/dl	Memerlukan dialisis

EFVK= Ejeksi fraksi ventrikel kiri, Ht= Hematokrit
Adaptasi dari: Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J. Rheumatol 1999;26:2159-2167

Modifikasi Skor Rodnan untuk menilai penebalan kulit secara klinis pada Sklerosis sitemik

Bagian tubuh yang mengalami penebalan	0 (tidak terlibat)	1 (ringan)	2 (sedang)	3 (berat)
Wajah				
Dada depan				
Perut				
Lengan atas kiri				
Lengan atas kanan				
Lengan bawah kiri				
Lengan bawah kanan				
Tangan kiri				
Tangan kanan				
Jari-jari tangan kiri				
Jari-jari tangan kanan				
Paha kiri				
Paha kanan				
Kruris kiri				
Kruris kanan				
Dorsum pedis kiri				
Dorsum pedis kanan				

TOTAL SKOR =_____

Adaptasi dari Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter-and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). J.Rheumatol 1995;22:1281-1285

6 minutes walking test

PROTOKOL UJI JALAN 6 MENIT *(AMERICAN THORACIC SOCIETY)*

Persiapan alat dan bahan

1. *Stopwatch*
2. Pengukur jarak
3. Kerucut penanda untuk berputar (2 buah)
4. Lintasan 30 meter
5. Kursi
6. Status pasien
7. Tabung oksigen
8. Tensimeter, stetoskop, pulse oxymeter
9. *Trolley emergency*

Persiapan Pasien :

1. Mengunakan pakaian nyaman
2. Mengunakan alas kaki
3. Pasien tetap mengunakan alat bantu jalan selama uji jalan *(cane,wolker, dll*)
4. Tetap meminum obat – obatan rutin yang di konsumsi
5. Minimal makan 2 jam sebelum uji jalan dilakukan
6. Tidak diperkenankan ativitas berat dalam 2 jam sebelum uji jalan di mulai

Prosedur Pemeriksaan :

1. Pengulangan uji jalan harus dilakukan dengan waktu yang sama pada hari yang berbeda untuk meminimalisasi *variabilitas intraday*
2. Latihan pemanasan sebelum tes tidak boleh di lakukan
3. Pemeriksa meminta subjek duduk di kursi dekat awal lintasan, minimal 10 menit sebelum uji jalan. Lakukan penilaian kontraindikasi , pemeriksaan denyut nadi dan tekanan darah, dan pastikan bahwa pakaian dan sepatu yang digunakan sesuai
4. Penguna *pulse oximeter* adalah opsional. *Pulse oximeter* tidak disarankan digunakan untuk pemantauan konstan selama latihan, pemeriksa juga tidak diperkenankan berjalan bersama pasien untuk mengamati saturasi oksigen. Jika diperlukan, berat *pulse oximeter* harus ringan (<2 pon/0,9 kg), mengunakan baterai dan dapat tertahan di jari sehingga pasien tidak harus menahan alat dan langkahnya tidak terpengaruh.
5. Pemeriksa meminta pasien berdiri dan menilai skala BORG awal
6. Pemeriksa mengatur hitungan putaran dan waktu 6 menit dengan mengunakan *stopwatch*. Kumpulkan semua peralatan yang diperlukan (s*topwatch*, alat tulis, skala BORG) dan pindahkan ke awal lintasan

Intruksikan pasien :

- Berjalan SEJAUH dalam batas nyaman bukan SECEPAT mungkin atau bukan berlari .
- Berjalan dari kerucut penanda awal ke akhir, memutar balik mengelilingi kerucut
- Berjalan selama 6 menit

DAFTAR PUSTAKA

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet (London, England). 2017 Oct;390(10103):1685–99.
2. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Prim. 2015 Apr;1:15002.
3. Varga J, Denton CP. Systemic sclerosis and the scleroderma spectrum disorders. In: Kelley's textbook of rheumatology 8th ed. 8th editio. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 1268–373.
4. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clin Epidemiol. 2019;11:257–73.
5. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. Clin Rheumatol. 2018 Aug;37(8):2103–11.
6. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):857–69.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013 Nov;72(11):1747–55.
8. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An International meta-analysis of individual patient data. Vol. 118, American Journal of Medicine. 2005.
9. Haustein U-F. Systemic Sclerosis - An Update. Lab Med [Internet]. 2011 Sep 1;42(9):562–72. Available from: https://doi.org/10.1309/LM9OB5BZ4OSNVGVF
10. Lynch JP 3rd, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Feb;155(2):395–420.
11. 11. Teixeira L, et al. Management of infections in rheumatic patients receiving biological therapies. The Portuguese Society of Rheumatology recommendations. Acta Reumatol Port. 2016;41:287-304.
12. Furer V , Rondaan C, Heijstek MW, Levin NA, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2020;79:39–52.

13. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al.Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015 Jul 28;145:w14159
14. Rosamilia F, Noberasco G, Olobardi D, Orsi A, Icardi G, Lantieri F, Murdaca G. Flu and Pneumococcal Vaccine Coverage in Scleroderma Patients Still Need to Be Prompted: A Systematic Review. Vaccines (Basel). 2021 Nov 15;9(11)
15. Murdaca G, Noberasco G, Olobardi D, Lunardi C, Maule M, Delfino L, Triggiani M, Cardamone C, Benfaremo D, Moroncini G, Vacca A, Susca N, Gangemi S, Quattrocchi P, Sticchi L, Icardi G, Orsi A. Current Take on Systemic Sclerosis Patients' Vaccination Recommendations. Vaccines (Basel). 2021 Dec 2;9(12):1426.
16. Murdaca G, Noberasco G, Battaglini A, et al. Systemic Sclerosis and Vaccinations: A Register-Based Cohort Study about Seasonal Influenza and Streptococcus pneumoniae Vaccination Rate and Uptake from Liguria Regional Center, Northwest Italy. Vaccines (Basel). 2020;8(2):204. Published 2020 Apr 28. doi:10.3390/vaccines8020204
17. Wong PKK, Bagga H, Barrett C, Hanrahan P, Johnson D, Katrib A, et al. A practical approach to vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Australia. Intern Med. 2017;47(5):491-50018.
18. Van den Hoogen F, Benz D. Systemic sclerosis (diagnosis, differential diagnosis, evaluation of laboratory tests). In: Hachulla E, Czirjak L, editors. EULAR Textbook on Systemic Sclerosis. 1st ed. London: BMJ Publishings; 2013. p. 3–15.
19. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2015 Dec;67(12):3256–61.
20. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TAJ. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. J Rheumatol. 2005 Apr;32(4):649–55.
21. Bolster M, Silver R. Clinical feature of systemic sclerosis. In: Gravallese E, Weinblatt M, Silman A, Weisman M, editors. Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. p. 1373–85.
22. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am. 2003;29(2):315–33.
23. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(6):692–6.
24. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsger TAJ, Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American

cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(51):e8980.

25. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2000;43(11).
26. Hernández J, Jordan S, Dobrota R, Iudici M, Hasler P, Ribi C, et al. The burden of systemic sclerosis in Switzerland - the Swiss systemic sclerosis EUSTAR cohort. Swiss Med Wkly. 2021 Jul;151:w20528.
27. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol. 1995 Jul;22(7):1281–5.
28. Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol. 2018 Jun;45(6):633–91.
29. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: The European Scleroderma Observational Study (ESOS). Ann Rheum Dis. 2017;76(7).
30. Kumánovics G, Péntek M, Bae S, Opris D, Khanna D, Furst DE, et al. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2017 Sep;56(suppl_5):v53–66.
31. Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Kee Wong W, Seibold JR, et al. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis--assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2009 Sep;48(9):1143–6.
32. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, Fasano S, Irace R, Messiniti V, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSScipher inception cohort study. Ann Rheum Dis. 2019;78(11).
33. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. Br J Rheumatol. 1996 Apr;35(4):364–72.
34. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. Arthritis Rheum. 2001 Jun;44(6):1351–8.

35. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2009 Dec;48(12):1595–9.

36. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9).

37. Namas R, Tashkin D, Furst D, Wilhalme H, Tseng C, Roth M. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from the Scleroderma Lung Study I and II. Arthritis Care Res. 2018;70(3):439–444.

38. De Macedo P, Borges C, De Souza R. Cyclophosphamide: effective in the treatment of severe cutaneous involvement in systemic sclerosis. Bras J Rheumatol. 2009;49(3):265–75.

39. Kersten BE, den Broeder N, van den Hoogen FHJ, Knaapen-Hans HAK, van den Ende CHM, Vonk MC. Treatment with cyclophosphamide i.v. pulse therapy is an option for effective treatment of skin fibrosis in patients with early systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2020 Jul;59(7):1550–5.

40. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. Rheumatology (Oxford). 2018 Dec;57(12):2106–13.

41. Bruni C, Tashkin DP, Steen V, Allanore Y, Distler O, Grotts J, et al. Intravenous versus oral cyclophosphamide for lung and/or skin fibrosis in systemic sclerosis: an indirect comparison from EUSTAR and randomised controlled trials. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 1(3):161–8.

42. Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, Badot V, Blockmans D, Brusselle G, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. Acta Clin Belg. 2018 Apr;73(2):119–25.

43. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, Van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis. 2015;74(6).

44. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. Lancet (London, England). 2011 Aug;378(9790):498–506.

45. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2014 Jun 25;311(24):2490–8. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368

46. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum. 2006;54(12).

47. Valenzuela A, Song P, Chung L. Calcinosis in scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2018 Nov;30(6):554–61.

48. Ughi N, Crotti C, Ingegnoli F. Effectiveness and safety of oxycodone/naloxone in the management of chronic pain in patients with systemic sclerosis with recurrent digital ulcers: two case reports. Clin Interv Aging. 2016;11:307–11.

49. Netsch D. Calcinosis Cutis: WOC Nurse Management. J wound, ostomy, Cont Nurs Off Publ Wound, Ostomy Cont Nurses Soc. 2018;45(1):83–6.

50. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. Arthritis Rheum. 1995 Nov;38(11):1646–54.

51. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MDP. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. Arch Dermatol. 2012 Apr;148(4):455–62.

52. Gutierrez AJ, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. Dermatol Ther. 2012;25(2):195–206.

53. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 1986 Dec;5(4):527–30.

54. Vereecken P, Stallenberg B, Tas S, de Dobbeleer G, Heenen M. Ulcerated dystrophic calcinosis cutis secondary to localised linear scleroderma. Int J Clin Pract. 1998;52(8):593–4.

55. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moinzadeh P, Griffiths B, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2015–24.

56. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2020 Apr;16(4):208–21.

57. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. Autoimmun Rev. 2018 Feb;17(2):155–64.

58. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Tinazzi I, Patuzzo G, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. Clin Rheumatol. 2009 Jul;28(7):807–13.

59. Horimoto AMC, de Souza AS, Rodrigues SH, Kayser C. Risk of digital ulcers occurrence in systemic sclerosis: a cross-sectional study. Adv Rheumatol [Internet]. 2019;59(1):14. Available from: https://doi.org/10.1186/s42358-019-0057-9

60. Bruni C, Ngcozana T, Braschi F, Pucci T, Piemonte G, Benelli L, et al. Preliminary Validation of the Digital Ulcer Clinical Assessment Score in Systemic Sclerosis. J Rheumatol. 2019 Jun;46(6):603–8.

61. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht J-C, et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. Vasa. 2017 Oct;46(6):413–23.

62. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2021;16(2):322. Available from: https://doi.org/10.1186/s13023-021-01844-y

63. Barsotti S, Di Battista M, Venturini V, Della Rossa A, Mosca M. Management of digital ulcers in systemic sclerosis. Chronic Wound Care Manag Res. 2019;6:9–18.

64. Costedoat I, Masson M, Barnetche T, Duffau P, Lazaro E, Richez C, et al. Locoregional Treatments for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2021 Jun;101(6):adv00478.

65. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017 Aug;76(8):1327–39.

66. Hughes M, Moore T, Manning J, Wilkinson J, Dinsdale G, Roberts C, et al. Reduced perfusion in systemic sclerosis digital ulcers (both fingertip and extensor) can be increased by topical application of glyceryl trinitrate. Microvasc Res. 2017 May;111:32–6.

67. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327–39.

68. Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. J Wound Care. 2014 Oct;23(10):510–6.

69. Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D, Zaccara E, Maglione W, Gabrielli A, et al. Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Cell Transplant. 2015;24(11):2297–305.

70. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. Rheumatol. 2016;55(10):1906–10.

71. Daumas A, Magalon J, Jouve E, Truillet R, Casanova D, Giraudo L, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. Curr Res Transl Med. 2017;65(1):40–3.

72. Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. Arthritis Res Ther. 2019 Jan;21(1):7.

73. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. Clin Med. 2020 Nov;20(6):580–7.

74. Clements P. Management of Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis. Curr Treat Options Rheumatol [Internet]. 2016;2(1):61–8. Available from: https://doi.org/10.1007/s40674-016-0039-6

75. Blank RB, Nwawka OK, Yusov AA, Gordon JK. Inflammatory arthritis in systemic sclerosis: What to do? J scleroderma Relat Disord. 2019 Feb;4(1):3–16.

76. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2012 Jun;41(6):801–14.

77. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FH, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(3 Suppl 29):S5-8.

78. Javinani A, Kavosi H. Systemic sclerosis-related myopathy. Rheumatol Res [Internet]. 2017;2(3):85–9. Available from: http://www.rheumres.org/article_44620.html

79. Pauling JD, Skeoch S, Paik JJ. The clinicoserological spectrum of inflammatory myopathy in the context of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Indian J Rheumatol. 2020 Dec;15(6):81–90.

80. Shah SJ, Mahmood A, Coghlan JG. Scleroderma from Pathogenesis to Comprehensive Management. 2nd ed. Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M, editors. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. 331–356 p.

81. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2012 Aug;51(8):1347–56.

82. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. Mod Rheumatol. 2016 Jul;26(4):588–93.

83. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Vol. 64, Arthritis Care and Research. 2012.

84. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum. 2003;48(8).

85. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. Vol. 6, Nature Reviews Rheumatology. 2010.

86. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. Arch Rheumatol. 2018;33(3).

87. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Vol. 8, The Lancet Respiratory Medicine. 2020.

88. Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: The SPAR model. Ann Rheum Dis. 2018;77(9).

89. Namvar L, Khabbazi A, Hasani S, Nazemiyeh M. Lack of association between six-minute walk distance and pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis and cardiopulmonary symptoms. J Cardiovasc Thorac Res. 2020;12(3):244–5.

90. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016 Jun;212:265–73.

91. Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(8).

92. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev. 2013;22(127).

93. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. Vol. 12, Current Rheumatology Reports. 2010.

94. Daimon T, Johkoh T, Honda O, Sumikawa H, Ichikado K, Kondoh Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: Analysis of CT features to distinguish the various types. Intern Med. 2009;48(10).

95. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic scerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. Radiology. 2004;232(2):560–7.

96. Okamoto M, Fujimoto K, Sadohara J, Furuya K, Kaieda S, Miyamura T, et al. A retrospective cohort study of outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Respir Investig. 2016 Nov;54(6):445–53.

97. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2006 Sep;33(9):1789–801.

98. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. J Thorac Imaging. 2007 May;22(2):120–4.

99. Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope J. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2013;40(6).

100. de Oliveira NC, Portes LA, Pettersson H, Alexanderson H, Boström C. Aerobic and resistance exercise in systemic sclerosis: State of the art. Vol. 15, Musculoskeletal Care. 2017.

101. Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: A single-centre, retrospective analysis. Arthritis Res Ther. 2016;18(1).

102. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis–Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. Arthritis Rheumatol. 2017;69(7).

103. Ueda T, Sakagami T, Kikuchi T, Takada T. Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis. Vol. 56, Respiratory Investigation. 2018.

104. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NSL, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018.

105. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Czirják L, DelGaldo F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: Results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018;20(1).

106. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. 2020;2(2):e71–83.

107. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26).

108. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18).

109. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? Vol. 24, European Respiratory Review. 2015.

110. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Semin Arthritis Rheum. 2017;46(5).

111. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F, Carotti M, Mattioli M, Pomponio G, et al. Combination therapy with rituximab and mycophenolate mofetil in systemic sclerosis. A single-centre case series study. Clin Exp Rheumatol. 2018;36.

112. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. Vol. 14, Autoimmunity Reviews. 2015.

113. Lepri G, Avouac J, Airò P, Santos FA, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. Clin Exp Rheumatol. 2016;34.

114. Mohammed AGA, Alshihre A, Al-Homood IA. Rituximab treatment in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. Ann Thorac Med. 2017;12(4).

115. Sari A, Guven D, Armagan B, Erden A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Rituximab experience in patients with long-standing systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A series of 14 patients. J Clin Rheumatol. 2017;23(8).

116. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016;387(10038).

117. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, Van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: Results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). Ann Rheum Dis. 2018;77(2).

118. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Engl J Med. 2006;354(25).

119. Domiciano DS, Bonfá E, Borges CTL, Kairalla RA, Capelozzi VL, Parra E, et al. A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma. Clin Rheumatol. 2011;30(2).

120. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. Vol. 48 Suppl 3, Rheumatology (Oxford, England). 2009.

121. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: Evolving concepts and diagnostic methodologies. Vol. 20, Current Opinion in Rheumatology. 2008.

122. Champion HC. The Heart in Scleroderma. Vol. 34, Rheumatic Disease Clinics of North America. 2008.

123. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. Vol. 103, Archives of Cardiovascular Diseases. 2010.

124. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. Vol. 40, Rheumatic Disease Clinics of North America. 2014.

125. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: Current diagnosis and management. Vol. 23, Current Opinion in Rheumatology. 2011.

126. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;(xxxx):101668.

127. Ross L, Prior D, Proudman S, Vacca A, Baron M, Nikpour M. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. Vol. 48, Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019.

128. Perera A, Fertig N, Lucas M, Rodriguez-Reyna TS, Hu P, Steen VD, et al. Clinical subsets, skin thickness progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum. 2007;56(8).

129. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2005;35(1).

130. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. In: Annals of the New York Academy of Sciences. 2007.

131. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. Circulation. 1976;53(3).

132. Hoffmann-Vold AM, Distler O, Murray B, Kowal-Bielecka O, Khanna D, Allanore Y. Setting the international standard for longitudinal follow-up of patients with systemic sclerosis: A Delphi-based expert consensus on core clinical features. RMD Open. 2019;5(1).

133. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru RB, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: Management of cardiac disease in systemic sclerosis. Rheumatol (United Kingdom). 2017;56(6).

134. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2021;(xxxx):101668. Available from: https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101668

135. Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: State of the art on clinical practice guidelines. Vol. 4, RMD Open. 2018.

136. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2010;69(1).

137. Duboc D, Kahan A, Maziere B, Loc'H C, Crouzel C, Menkès CJ, et al. The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. Arthritis Rheum. 1991;34(2).

138. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, Pascal O, Duboc D, Weber S, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2005;64(9).

139. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Guérin F, et al. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;15(2).

140. Antoniades L, Sfikakis PP, Mavrikakis M. Glucocorticoid effects on myocardial performance in patients with systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2001;19(4).

141. Pingitore A, Guiducci S, Conforti ML, De Marchi D, Gargani L, Moggi-Pignone A, et al. Early detection of myocardial and pulmonary oedema with mri in an asymptomatic systemic sclerosis patient: Successful recovery with pulse steroid. Vol. 52, Rheumatology (United Kingdom). 2013.

142. De Luca G, Campochiaro C, De Santis M, Sartorelli S, Peretto G, Sala S, et al. Systemic sclerosis myocarditis has unique clinical, histological and prognostic features: A comparative histological analysis. Rheumatol (United Kingdom). 2020;59(9):2523–33.

143. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, Bosello S, Smaldone C, Campioni M, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: Potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(4).

144. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Karabela G, Stavropoulos E, Katsifis G, Raftakis J, et al. Silent myocarditis in systemic sclerosis detected by cardiovascular magnetic resonance using Lake Louise criteria. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1).

145. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, et al. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2011;38(8).

146. Schreiber BE, Parish V, Knight DS, Bell AD, Denton CP, Banner N, et al. Cardiac transplantation in a 20-year-old woman with scleroderma. J Scleroderma Relat Disord. 2018;3(1).

147. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(11).

148. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: Data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. Vol. 21, Arthritis Research and Therapy. 2019.

149. Költő G, Faludi R, Aradi D, Bartos B, Kumánovics G, Minier T, et al. Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: A 5-year follow-up of a single-center cohort. Clin Rheumatol. 2014;33(2).

150. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, Shah SJ. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(SUPPL.71).

151. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, et al. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. PLoS One. 2013;8(10).

152. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. Am J Med. 1988;84(6).

153. Mathai SC. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. Cardiol Clin. 2022;40(1):29–43.

154. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun;43(12 Suppl S):5S-12S.

155. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum. 2013 Dec;65(12):3194–201.

156. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique Predictors of Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in the REVEAL Registry. Chest. 2014;146(6).

157. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Vol. 244, Experimental Biology and Medicine. 2019.

158. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. 2015.

159. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):22–38.

160. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):940–4.

161. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: A study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010;69(10).

162. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Vol. 65, Arthritis and Rheumatism. 2013.

163. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and

recognition of outcomes in Scleroderma registry. Arthritis Care Res. 2014 Mar;66(3):489–95.

164. Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2012;21(126):313–20.
165. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;144(4):1346–56.
166. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: A potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. J Rheumatol. 2010;37(1).
167. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? Chest. 2009;136(5):1211–9.
168. Minai OA, Budev MM. Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension: A primer for the internist. Vol. 74, Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2007.
169. McLaughlin V V., Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. Vol. 65, Journal of the American College of Cardiology. 2015.
170. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016 Jan;37(1):67–119.
171. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9).
172. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. In: International Journal of Cardiology. 2011.
173. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2014;146(2).
174. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4).
175. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;132(6).

176. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4).

177. McLaughlin V V., Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. Circulation. 2002;106(12).

178. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003;41(12).

179. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2019 Mar;155(3):565–86.

180. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. Am Fam Physician. 2008 Oct;78(8):961–8.

181. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. Kidney Blood Press Res. 2020;45(4):532–48.

182. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. Curr Opin Rheumatol. 2012 Nov;24(6):669–76.

183. Soukup T. Renal Involvement in Systemic Sclerosis. In: Toms J, editor. Rijeka: IntechOpen; 2019. p. Ch. 2. Available from: https://doi.org/10.5772/intechopen.87187

184. Tandaipan JL, Castellví I. Systemic sclerosis and gastrointestinal involvement. Rev Colomb Reumatol. 2020;27(S 1):44–54.

185. Oreska S. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: Overview, Neglected Aspects, Malnutrition, Body Composition and Management. In: Tomcik MTE-M, editor. Rijeka: IntechOpen; 2019. p. Ch. 3. Available from: https://doi.org/10.5772/intechopen.88286

186. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. J scleroderma Relat Disord. 2016;1(3):247–56.

187. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis. 2018 Sep;24(6):328–37.

188. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. Curr Treat options Rheumatol. 2015 Mar;1(1):82–105.

189. Creamer J, Colleypriest B. Diagnosis and Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO): Current Practice Across England. 2021;70:A1–262.

190. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009;13(2):111–6.

191. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). Aliment Pharmacol Ther. 2006 Mar;23(6):691–712.

192. Soykan I, Sarosiek I, McCallum RW. The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis. Am J Gastroenterol. 1997 Jun;92(6):976–80.

193. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1230–4.

194. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013 Jan;108(1):18–37; quiz 38.

195. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, Denton CP. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? Clin Exp Rheumatol. 2009;27(3 Suppl 54):5–8.

196. Xu J-Y, Xie X-P, Song G-Q, Hou X-H. Healing of severe reflux esophagitis with PPI does not improve esophageal dysmotility. Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. 2007;20(4):346–52.

197. Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 1992 Oct;6(5):565–77.

198. Shoenut JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1993 Oct;7(5):509–13.

199. Clark KE, Etomi O, Ong VH. Systemic sclerosis in pregnancy. Obstet Med. 2020 Sep;13(3):105–11.

200. Betelli M, Breda S, Ramoni V, Parisi F, Rampello S, Limonta M, et al. Pregnancy in systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord [Internet]. 2018 Feb 1;3(1):21–9. Available from: https://doi.org/10.1177/2397198317747440

201. Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M. Scleroderma: From pathogenesis to comprehensive management. Springer Int Publ. 2016;
202. Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RMR. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. Clinics (Sao Paulo). 2017 Jun;72(6):386–90.
203. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2017 Aug;69(8):1538–51.
204. Seo KH. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. Anesth pain Med. 2021 Jan;16(1):8–15.
205. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. Anesthesiology. 2017 Jul;127(1):166–72.
206. Gardner G. Management of Medications in Patients with Rheumatic Diseases During the Perioperative Period. In: Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease. Los Angeles: Springer; 2013.
207. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):39–52.
208. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14159.
209. Murdaca G, Noberasco G, Battaglini A, Vassallo C, Giusti F, Greco M, et al. Systemic Sclerosis and Vaccinations: A Register-Based Cohort Study about Seasonal Influenza and Streptococcus pneumoniae Vaccination Rate and Uptake from Liguria Regional Center, Northwest Italy. Vaccines. 2020 Apr;8(2).
210. Wong PKK, Bagga H, Barrett C, Hanrahan P, Johnson D, Katrib A, et al. A practical approach to vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Australia. Intern Med J. 2017 May;47(5):491–500.
211. Saketkoo LA, Magnus JH, Doyle MK. The primary care physician in the early diagnosis of systemic sclerosis: the cornerstone of recognition and hope. Am J Med Sci. 2014 Jan;347(1):54–63.
212. Standar Nasional Pendidikan Profesi Dokter Indonesia. Kons Kedokt Indones. 2019;161.

213. Toci AL, Hyer JM, Silver RM, Nietert PJ, Hant FN. Systemic Sclerosis and Perceptions of Quality in Primary Care. Am J Med Sci. 2016 May;351(5):447–51.
214. Standar Kompetensi Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Kol Ilmu Penyakit Dalam Perhimpun Dr Spes Penyakit Dalam Indones. 2014;55.
215. Standar Pendidikan Profesi Dokter Subspesialis Penyakit Dalam. Kons Kedokt Indones. 2020;82.

ISBN 978-979-3730-45-5