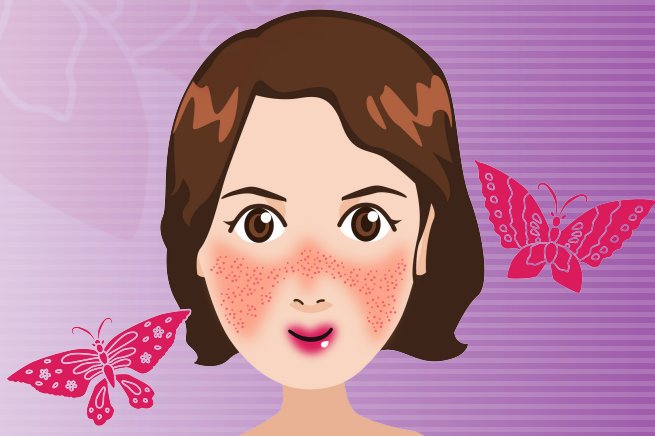




Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik



Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2025



Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik

Tim Penyusun:

Ketua:

Dr. dr. Laniyati Hamijoyo, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes

Anggota:

dr. Linda Kurniaty Wijaya, Sp.PD, K-R, FINASIM
Dr. dr. Ayu Paramaiswari, Sp.PD, K-R, FINASIM
Dr. dr. Bantar Suntoko, Sp.PD, K-R, FINASIM
Dr. dr. I.A. Ratih W. Manuaba, Sp.PD, K-R, M.Kes, M.H, FINASIM
Dr. dr. Awalia, Sp.PD, K-R, FINASIM
Dr. dr. Cesarius Singgih Wahono, Sp.PD, K-R
Dr. dr. Najirman, Sp.PD, K-R
dr. Herlina Yani, Sp.PD, K-R, M.Ked
dr. Sumariyono, Sp.PD, K-R, FINASIM, MPH
dr. Mirza Zaka Pratama, M. Biomed, Sp.PD
dr. Abirianty Priandani Araminta, Sp.PD, K-R, FINASIM
dr. Putri Muthia, Sp.PD K-R
dr. Chevie Wirawan, Sp.PD, K-R
dr. Dewa Ayu Kartika Tejawati, M. Biomed, Sp.PD
dr. Fenda Adita, Sp.PD, FINASIM
Dr. dr. Rudy Hidayat, Sp.PD, K-R, FINASIM, FACR
Dr. dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, Sp.PD, K-R, FINASIM
Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes
Dr. dr. Deddy Nur Wachid Achadiono, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes
Dr. dr. Arief Nurudhin, Sp.PD, K-R, FINASIM
dr. Anna Ariane, Sp.PD, K-R

Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik

Gambar sampul oleh Anita Suhamto

xii + 274 halaman

ISBN 978-979-3730-49-3

Tim Penyusun:

Ketua:

Dr. dr. Laniyati Hamijoyo, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes

Anggota:

dr. Linda Kurniaty Wijaya, Sp.PD, K-R, FINASIM

Dr. dr. Ayu Paramaiswari, Sp.PD, K-R, FINASIM

Dr. dr. Bantar Suntoko, Sp.PD, K-R, FINASIM

Dr. dr. I.A. Ratih W. Manuaba, Sp.PD, K-R, M.Kes, M.H, FINASIM

Dr. dr. Awalia, Sp.PD, K-R, FINASIM

Dr. dr. Cesarius Singgih Wahono, Sp.PD, K-R

Dr. dr. Najirman, Sp.PD, K-R

dr. Herlina Yani, Sp.PD, K-R, M.Ked

dr. Sumariyono, Sp.PD, K-R, FINASIM, MPH

dr. Mirza Zaka Pratama, M. Biomed, Sp.PD

dr. Abirianty Priandani Araminta, Sp.PD, K-R, FINASIM

dr. Putri Muthia, Sp.PD K-R

dr. Chevie Wirawan, Sp.PD, K-R

dr. Dewa Ayu Kartika Tejawati, M. Biomed, Sp.PD

dr. Fenda Adita, Sp.PD, FINASIM

Dr. dr. Rudy Hidayat, Sp.PD, K-R, FINASIM, FACR

Dr. dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, Sp.PD,K-R, FINASIM

Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes

Dr. dr. Deddy Nur Wachid Achadiono, Sp.PD, K-R, FINASIM, M.Kes

Dr. dr. Arief Nurudhin, Sp.PD, K-R, FINASIM

dr. Anna Ariane, Sp.PD, K-R

Hak cipta dilindungi Undang-undang:

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

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

bekerja sama dengan

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia

Buku Pedoman ini dalam bentuk e-book dapat diunduh melalui:
www.reumatologi.or.id

Buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik ini dikhususkan untuk para profesional tenaga medis, sangat disarankan membaca secara keseluruhan sehingga mendapat intisari secara penuh

UCAPAN TERIMA KASIH

dr. Nabila Alsya Dwi Nirvana

dr. Arthur Hendrik Philips Mawuntu, Sp.N, Sub.SpNKI(K)
(Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia)

dr. Sucipto, Sp.N, Sub.SpNKI(K),AIFO-K
(Perhimpunan Dokter Spesialis Neurologi Indonesia)

dr. M. Adya Firmansha Dilmy, BMedSci, SpOG, SubSp. KFM
(Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia)

dr. Danang Tri Wahyudi, Sp. D.V.E, Subsp. O.B.K, FINSADV, FAADV
(Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia)

dr. Anggun Putri Yuniaswan, Sp.D.V.E., SubSp. D.A.I
(Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia)

dr. Ardhi Rahman Ahani, Sp.PD, K-HOM
(Perhimpunan Hematologi dan Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia)

dr. Findy Prasetyawaty, Sp.PD, K-HOM
(Perhimpunan Hematologi dan Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia)

dr. Gede Wira Mahadita, M.Biomed, Sp.PD-KGH, FINASIM
(Perhimpunan Nefrologi Indonesia)

Prof. dr. Aida Lydia, PhD, Sp.PD-KGH
(Perhimpunan Nefrologi Indonesia)

KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Puji Syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dapat diselesaikan dengan tepat waktu.

Buku pedoman ini memuat uraian mengenai latar belakang diperlukannya pedoman dalam kewaspadaan LES, diagnosis, menilai aktivitas penyakit, terapi umum, manajemen Pengelolaan LES baik renal maupun non renal, LES pada kondisi khusus, dan rekomendasi rujukan pada pasien LES.

Kami sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku pedoman ini. Saran dan kritik membangun tentunya sangat diharapkan untuk penyempurnaan dan perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, dan dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi serta semua yang terlibat dalam perawatan penyakit lupus untuk memberikan pelayanan medis terbaik pada pasien.

Pedoman ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI).

Salam,

Tim Penyusun

SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS PUSAT PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PP PAPDI)

Assalamu'alaikum wr. wb.

Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya atas diterbitkannya buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik (LES).

Dari beberapa penyakit yang memerlukan penanganan terintegrasi dari berbagai bidang keilmuan, Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan salah satu penyakit kompleks yang dapat melibatkan berbagai organ. Kasus LES merupakan salah satu contoh kasus yang memerlukan penanganan yang komprehensif. Pasien LES memerlukan pengelolaan mulai dari diagnosis sampai dengan penatalaksanaan berbagai komplikasinya secara terintegrasi. Peran spesialis penyakit dalam beserta subspecialisasi terkait di bidang penyakit dalam sangat diperlukan dalam penanganan pasien LES tersebut. Tujuan utama dari penatalaksanaan menyeluruh ini agar pasien LES mendapatkan penanganan dan hasil pengobatan yang terbaik.

Oleh karena itu diperlukan suatu panduan umum agar penatalaksanaan LES di Indonesia dapat lebih seragam tanpa menghilangkan kemampuan klinis seorang dokter sesuai dengan keterlibatan organ pada masing-masing pasien LES.

Pada kesempatan ini saya sebagai Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PP PAPDI) menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah membuat revisi terhadap ***"Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik"*** yang disesuaikan dengan perkembangan ilmu saat ini. Saya juga menyampaikan penghargaan kepada semua pihak terkait, yang turut berkontribusi terhadap penyusunan revisi panduan ini. Saya berharap agar panduan ini bermanfaat terhadap penatalaksanaan pasien LES di Indonesia dan memperluas pengetahuan ilmu kedokteran Indonesia.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Jakarta, 24 Juli 2025

Dr. dr. Eka Ginanjar, Sp.PD, K-Kv, FINASIM, FACP, FICA, MARS, SH

Ketua Umum PP PAPDI

SAMBUTAN KETUA UMUM PUSAT PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA (IRA)

Assalamu'alaikum wr. wb.

Salam sejahtera bagi kita semua,

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah Swt, yang telah melimpahkan rahmatnya sehingga buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik ini dapat diterbitkan.

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronik yang menyerang berbagai sistem tubuh. Penyakit LES telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang perlu segera ditangani secara serius. Morbiditas dan mortalitas pasien LES masih cukup tinggi. Penyakit ini memerlukan pengobatan dan penatalaksanaan yang tidak sederhana, serta melibatkan banyak bidang keahlian tertentu. Peningkatan jumlah penderita LES dengan berbagai komplikasinya akan berdampak pada masalah penatalaksanaan selanjutnya.

Di sisi lain perkembangan keilmuan di bidang Reumatologi berjalan sangat cepat, termasuk untuk LES, sehingga PP IRA menganggap sangat perlu dilakukan revisi terhadap buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan sebelumnya. Buku pedoman yang baru ini berusaha mengakomodir perkembangan-perkembangan terbaru dengan level *evidence* (bukti) yang terbaik dan paling baru, dalam hal diagnosis, terapi dan prognosis, termasuk isu-isu khusus berkaitan dengan fungsi reproduksi, vaksinasi dan lain-lain.

Buku pedoman ini diharapkan dapat menjadi rujukan bagi dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, dan dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi dalam diagnosis dan tatalaksana lupus eritematosus sistemik, sehingga diperoleh hasil pengobatan yang optimal. Buku ini juga diharapkan bisa menjadi referensi untuk menyusun panduan diagnosis dan Pengelolaan di semua level (lokal hingga nasional) dengan memperhatikan berbagai aspek unik masing-masing level tersebut.

Kami mengucapkan terima kasih dan apresiasi setinggi-tinggi atas kerja keras tim penyusun dan semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku pedoman ini.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Dr. dr. Rudy Hidayat, Sp.PD, K-R, FINASIM, FACR
Ketua Umum PP IRA

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih	iv
Kata Pengantar	v
Sambutan Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI)	vi
Sambutan Ketua Umum Pusat Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA)	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Singkatan	ix
BAB I Latar Belakang	1
BAB II Metode	5
BAB III Kewaspadaan LES	9
BAB IV Diagnosis LES	11
BAB V Penilaian Aktivitas Penyakit LES	33
BAB VI Pengelolaan Pasien LES	39
BAB VII LES Non-Renal	63
Tata Laksana Umum Manifestasi Non-Renal	63
Manifestasi Mukokutan	67
Manifestasi Muskuloskeletal	77
Manifestasi Hematologi	82
Manifestasi Neuropsikiatri	90
Manifestasi Kardiopulmonal	100
Manifestasi Gastrointestinal	108
BAB VIII LES Renal/Nefritis Lupus	111
Manajemen Nefritis Lupus Fase Induksi	111
Manajemen Nefritis Lupus Fase Pemeliharaan	125
Manajemen Nefritis Lupus Tambahan	133
BAB IX LES pada Kondisi Khusus	143
<i>Antiphospholipid Syndrome (APS)</i>	143
Kehamilan dan Kontrasepsi	176
Vaksinasi	210
Perioperatif	230
BAB X Pemantauan LES	236
BAB XI Prognosis	245
BAB XII Sistem Rujukan dan Fungsi Konsultatif	248
LAMPIRAN	260

DAFTAR SINGKATAN

aAnnexinV	<i>Anti-annexin V</i>
ACA/aCL	<i>Anticardiolipin</i>
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACLE	<i>Acute cutaneous lupus erythematosus</i>
ACR	<i>American college of rheumatology</i>
ACS	<i>Acute confusional state</i>
AIHA	<i>Autoimmune hemolytic anemia</i>
ANA	<i>Antibodi antinuklear</i>
Anti-dsDNA	<i>Anti- double stranded DNA</i>
Anti-Sm	<i>Anti-Smith</i>
Anti- β 2GP1	<i>Anti-β2-glycoprotein-I antibodi</i>
APASS	<i>The antiphospholipid antibodies and stroke study</i>
APCR	<i>Activated protein C resistance</i>
aPE	<i>Anti-phosphatidylethanolamine</i>
APhL	<i>Antibodies directed against a mixture of phospholipids</i>
APL/aPL	<i>Antibodi antifosfolipid</i>
APLAR	<i>Asia pacific league association for rheumatology</i>
APS	<i>Anti phospholipid syndrome</i>
aPS	<i>Anti-phosphatidylserine</i>
aPS/PT	<i>Anti-phosphatidylserine/prothrombin</i>
ARB	<i>Angiotensin receptor blockers</i>
ASTRO-APS	<i>Apixaban for the secondary prevention of thromboembolism among patients with the antiphospholipid syndrome</i>
AZA	<i>Azatioprin</i>
BAL	<i>Bronchoalveolar lavage</i>
BILAG	<i>British isles lupus assessment group</i>
BMD	<i>Bone mineral density</i>
BSR	<i>British society for rheumatology</i>
CAPS	<i>Catastrophic anti phospholipid syndrome</i>
CACLE	<i>Chronic cutaneous lupus erythematosus</i>
CDC	<i>Center for disease control and prevention</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CK	<i>Creatin kinase</i>
CLASI	<i>Cutaneous lupus area dan severity index</i>
CLE	<i>Cutaneous lupus erythematosus</i>
CLIFT	<i>Crithidia luciliae immunofluorescence test</i>
CNI	<i>Calcineurin inhibitors</i>
CNS	<i>Central nervous system</i>
CQ	<i>Cloroquine</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>

CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>
CVA	<i>Cerebral vascular accident</i>
CVD	<i>Cerebrovascular disease</i>
CYC	<i>Siklofosamid</i>
DAH	<i>Diffuse alveolar hemorrhage</i>
DAT	<i>Direct antiglobulin test</i>
DLCO	<i>Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>
DLE	<i>Discoid lupus erythematosus</i>
DMARDs	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>
DOAC	<i>Direct oral anticoagulants</i>
DORIS	<i>Definition of remission in SLE</i>
DPL	<i>Darah perifer lengkap</i>
DVT	<i>Deep vein thrombosis</i>
EEG	<i>Elektroensefalografi</i>
EKG	<i>Elektrokardiografi</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMG	<i>Elektromiografi</i>
EOG	<i>Elektrookulogram</i>
ERG	<i>Elektroretinogram</i>
ESRD	<i>End stage renal disease</i>
EULAR	<i>European alliance of associations for rheumatology</i>
EUSCLE	<i>European society of cutaneous lupus erythematosus</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FGR	<i>Fetal growth retardation</i>
FVL	<i>Factor V leiden</i>
GC	<i>Glukokortikoid</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
GRADE	<i>Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation</i>
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
HB	<i>Hemoglobin</i>
HCQ	<i>Hidroksiklorokuin</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HPA	<i>Hipotalamus-pituitari-adrenal</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRCT	<i>High-resolution computed tomography</i>
HSCT	<i>Hematopoietic stem cells transplantation</i>
IA	<i>Intraartikular</i>
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IIF	<i>Indirect immunofluorescence</i>
IM	<i>Intramuskular</i>
INR	<i>International standarize ratio</i>

ISN/RPS	<i>International society of nephrology/renal pathology society</i>
IUD	<i>Intrauterine device</i>
IV	<i>Intravena</i>
IVIG	<i>Intravenous immunoglobulin</i>
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcome</i>
LA	<i>Lupus antikoagulan</i>
LBT	<i>Lupus band test</i>
LDA	<i>Low dose aspirin</i>
LDH	<i>Laktat dehidrogenase</i>
LED	<i>Lupus eritematosus diskoid</i>
LED	<i>Laju endap darah</i>
LES	<i>Lupus eritematosus sistemik</i>
LET	<i>Lupus erythematosus tumidus</i>
LFG	<i>Lanju filtrasi glomerular</i>
LLDAS	<i>Lupus low disease activity state</i>
LMWH	<i>Low molecular weight heparin</i>
LN	<i>Lupus nephritis</i>
LP	<i>Lumbal puncture</i>
LPT	<i>Luas permukaan tubuh</i>
MCTD	<i>Mixed connective tissue disease</i>
MEX-SLEDAI	<i>Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
MMF	<i>Mofetil mikofenolat</i>
MPA	<i>Asam mikofenolat</i>
MPAA	<i>Mycophenolic acid analogues</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
MTHFR	<i>Methylenetetrahydrofolate reductase</i>
MTX	<i>Metroteksat</i>
NCV	<i>Nerve conduction velocity</i>
NIH	<i>National institute of health</i>
NP	<i>Neuropsikiatri</i>
NPSLE	<i>Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus</i>
OAINS	<i>Obat antiinflamasi non steroid</i>
OR	<i>Odd ratio</i>
PAH	<i>Pulmonary arterial hypertension</i>
PGA	<i>Physician global assessment</i>
PGK	<i>Penyakit ginjal kronis</i>
PICO	<i>Population-intervention-comparison-outcome</i>
PLGE	<i>Protein-losing gastroenteropathy</i>
PNP	<i>Pooled normal plasma</i>
PO	<i>Per oral</i>
PPV	<i>Positive predictive value</i>
RAS	<i>Renin angiotensin system</i>
RBC	<i>Red blood cell</i>

RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
SCLE	<i>Subacute cutaneous lupus erythematosus</i>
SD OCT	<i>Spectral-domain optical coherence tomography</i>
SELENA	<i>Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment</i>
SGLT-2	<i>Sodium-glucose transport protein 2</i>
SLAM-R	<i>Systemic lupus activity measured-revised</i>
SLE	<i>Systemic lupus erythematosus</i>
SLEDAI	<i>SLE disease activity index</i>
SLICC	<i>Systemic lupus international collaborating clinics</i>
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SNAPS	<i>Sero negative anti phospholipid syndrome</i>
SPF	<i>Sun protection factor</i>
SRI	<i>SLEDAI-based response index</i>
TAC	<i>Takrolimus</i>
TB	<i>Tuberkulosis</i>
TEG	<i>Thromboelastographic</i>
TMA	<i>Thrombotic microangiopathy</i>
TPO	<i>Trombopoietin</i>
TTP	<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>
UFH	<i>Unfractionated heparin</i>
UPCR	<i>Urine protein-creatinine ratio</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
VKA	<i>Vitamin K antagonist</i>
VTE	<i>Venous thromboembolism</i>
WHO	<i>World health organization</i>

BAB I

Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang menyerang berbagai sistem tubuh.¹⁻³ Faktor gen dan lingkungan diketahui berperan dalam patogenesis penyakit ini.² LES ditandai dengan pembentukan autoantibodi patogenik terhadap asam nukleat dan protein pengikatnya yang disebabkan oleh intoleransi terhadap komponen tubuh sendiri (*self-intolerance*).^{2,4} LES memiliki manifestasi klinis, kelainan imunologi dan laboratorium, perjalanan penyakit, serta akibat penyakit yang beragam. Manifestasi klinis pada kulit, sendi, ginjal, dan sistem organ lainnya tidak selalu muncul bersamaan, melainkan dapat berkembang seiring dengan perjalanan penyakit.^{1,3,5}

Data epidemiologi global LES tahun 1992 hingga 2022 yang dikumpulkan dari studi 30 tahun terakhir menunjukkan insidensi LES diperkirakan mencapai 5,14 (1,4 – 15,3) per 100.000 orang-tahun (*person years*) dan jumlah yang baru terdiagnosis sebesar 400.000 orang tiap tahunnya. Pada wanita, insidensinya sebesar 8,82 (2,4 - 25,99) per 100.000 orang-tahun (*person years*) dan 340.000 orang/tahun. Sedangkan insidensi pada laki-laki diperkirakan mencapai 1,53 (0,41 – 4,46) per 100.000 orang-tahun (*person years*) dan 60.000 orang/tahun. *Expected period prevalence* global untuk LES laki-laki sebesar 9,26 (95% CI 3,36-22,97), dan untuk LES pada wanita sebesar 78,73 (95% CI 28,61-196,33). Insidensi di Indonesia diperkirakan mencapai 7,4 (1,11-29,7) per 100.000 orang-tahun (*person years*), sementara *expected prevalence* Indonesia sebesar 53,31 (95% CI 12,64-173,71).⁶

Prevalensi LES secara global dan jumlah populasi yang terkena diperkirakan mencapai 43,7 per 100.000 orang dan 3,41 juta orang. Prevalensi pada wanita sebesar 78,73 per 100.000 orang dan jumlah populasi wanita 3,04 juta orang, sementara prevalensi pada laki-laki diperkirakan sebesar 9,26 per 100.000 orang dan 360.000 orang.⁶ Berdasarkan jenis kelamin, LES lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki (rasio 2:1 hingga 15:1).⁷ Berdasarkan etnis, insiden LES di antara penduduk berkulit hitam adalah 31,9/100.000 penduduk/tahun, Asia 0,9-4,1/100.000 penduduk/tahun, dan Kaukasia 0,3-4,8/100.000 penduduk/tahun.^{1,7}

Sebuah studi di Amerika Serikat menunjukkan manifestasi klinis LES tersering adalah artritis (70,8%), ruam malar (49,3%), fotosensitivitas (48,4%), serositis (43,9%), dan ulkus oral (41,7%), sedangkan antibodi antinuklear (ANA) positif ditemukan pada 94,1% kasus.⁸ Data dari negara-negara Asia Pasifik menunjukkan

bahwa manifestasi klinis tersering adalah artritis nonerosif (48-83%), ruam malar (41-84%), dan kelainan ginjal (30-82%). Manifestasi laboratoris dengan hasil ANA positif mencapai 93-100% dan anti-dsDNA 51-86%.⁹ Sebuah penelitian di Indonesia didapatkan manifestasi tersering LES adalah artritis (75,5%) dan ruam malar (68,3%). Sementara keterlibatan ginjal mencapai 41,9%.¹⁰

Angka kesintasan pasien LES dalam 5 tahun dan 10 tahun meningkat secara global selama lima dekade terakhir, yaitu 74,8% dan 63,3% (pada tahun 1950-an) menjadi 94,8% dan 91,4% (tahun 2000-an). Angka kesintasan LES dalam 5 tahun di Asia mencapai 87,9%.¹¹ Tiga negara dengan angka kesintasan 5 tahun tertinggi adalah Cina (98%), Hongkong (97%), dan Korea Selatan (94%).⁹ Peningkatan angka kesintasan disebabkan oleh perbaikan tatalaksana LES dan morbiditas penyertanya.¹ Perbaikan tatalaksana LES terdiri dari penggunaan imunosupresan secara lebih agresif, antimalaria, dan juga penggunaan glukokortikoid secara lebih rasional untuk menurunkan aktivitas penyakit dan menghambat kerusakan organ.¹² Keterlambatan dan ketidakpatuhan terhadap terapi karena perbedaan sistem kesehatan, budaya, tingkat pendidikan, dan status ekonomi menyebabkan angka kesintasan LES di beberapa negara masih rendah.⁹ Data di Indonesia, angka mortalitas LES berdasarkan data RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2008-2017 adalah 8,1%.¹⁰ Sebuah penelitian kohort retrospektif menggunakan data tahun 2014-2019 menunjukkan kesintasan lima tahun pasien LES di RS Cipto Mangunkusumo sebesar 88%, dengan rerata kesintasan 56 bulan (95%CI 55-57).¹³ Data *Hasan Sadikin Lupus Registry* antara tahun 2008 hingga 2020 menunjukkan kesintasan selama 1, 5, dan 10 tahun berturut-turut sebesar 95,6%; 89,7%; dan 82,1%. Infeksi menjadi penyebab kematian terbanyak (40,8%).¹⁴

Pembiayaan LES dipengaruhi oleh keterlibatan organ, derajat keparahan penyakit, komplikasi, dan morbiditas penyertanya. Pembiayaan meningkat 2-6 kali lebih tinggi pada LES berat dengan kekambuhan dibandingkan LES ringan tanpa kekambuhan. Beban pembiayaan lain berkaitan dengan hilangnya kemampuan bekerja sehingga menurunkan kepercayaan diri, kemampuan bersosialisasi, dan pemenuhan kebutuhan anggota keluarga lainnya. Sebagian besar pasien berhenti bekerja dalam 2-15 tahun setelah terdiagnosis dan kehilangan pekerjaan setelah 20 tahun. Pasien LES juga rentan mengalami penurunan kualitas hidup.¹⁵ Diagnosis dini dan penatalaksanaan tepat akan mengurangi angka kekambuhan dan mencegah komplikasi sehingga mampu mengurangi beban biaya yang dikeluarkan.¹⁶

Penegakan diagnosis LES merupakan tantangan sendiri karena keragaman manifestasi klinisnya. *American College of Rheumatology* (ACR) telah mengeluarkan kriteria klasifikasi pada tahun 1997 untuk membantu penegakan diagnosis LES.¹⁷ Pada tahun 2012, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)

menyusun kriteria klasifikasi baru yang memiliki sensitivitas lebih tinggi walaupun spesifisitasnya lebih rendah.¹⁸ Perkembangan terbaru dibuat usulan kriteria klasifikasi dengan sistem skoring dari *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) yang dipublikasikan pada tahun 2019.¹⁹

Dengan semakin pesatnya perkembangan pengetahuan di bidang diagnosis dan tatalaksana LES, luasnya manifestasi klinis LES serta kompleksitas penyakit LES, diperlukan adanya pedoman nasional pelayanan kedokteran dalam diagnosis dan tatalaksana LES yang dapat berlaku secara luas dan dapat menjadi acuan dalam diagnosis dan tatalaksana LES di Indonesia.

Daftar Pustaka

1. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799–814.
2. Choi J, Kim S, Craft J. The pathogenesis of SLE - an update. *Curr Opin Immunol*. 2013;24(6):651–7.
3. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. Eular On-line Course Rheum Dis. 2012;476–505.
4. Liu C, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(4):210–33.
5. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423–32.
6. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351–356 (include supplementary).
7. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945–61.
8. Somers E, Marder W, Cagnoli P, Lewis E, Deguire P, Gordon C. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):369–78.
9. Jakes RW, Bae S, Louthrenoo W, Mok C, Navarra S, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):159–68.
10. Hamijoyo L, Candrianita S, Rahmadi AR, Dewi S, Darmawan G, Suryajaya BS, et al. The clinical characteristics of systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: a cohort registry from an Indonesia-based tertiary referral hospital. *Lupus*. 2019;28(13):1604–1609.
11. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 195s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):830–9.

12. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2014;66(4):608–16.
13. Utomo WN, Hidayat R, Wibowo RSA, Koesnoe S, Rinaldi I, Purnamasari R. D, et al. 5 Year Survival of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients at RSCM and Predispose Factors: A Retrospective Cohort Study. *Indones J Rheumatol.* 2025;17(1):823–31.
14. Ghassani NG, Sofiatin Y, Susandi E, Hamijoyo L. Risk of mortality in systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: A retrospective cohort study. *Lupus.* 2025;0(0). doi:10.1177/09612033251367248
15. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities, and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):605–20.
16. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S, Suthoff ED. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Heal Econ Heal Policy.* 2014;12(2):179–90.
17. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1785–96.
18. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.

BAB II

METODE

Tim Penyusun dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk menyusun pertanyaan kunci, melakukan pencarian, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk kewaspadaan LES, diagnosis, menilai aktivitas penyakit, terapi umum, manajemen tata laksana LES baik renal maupun non-renal, LES pada kondisi khusus, dan rekomendasi rujukan pada pasien LES. Seluruh tim terdiri dari **Spesialis Penyakit Dalam anggota Perhimpunan Reumatologi Indonesia** dari berbagai cabang IRA dan institusi di Indonesia. Selain itu, dalam penyusunan rekomendasi ini kami melibatkan panelis dari sejawat bagian lain yaitu Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi, Perhimpunan Nefrologi, Perhimpunan Spesialis Kulit dan Kelamin, Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik, dan Perhimpunan Neurologi Indonesia. 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 pedoman diagnosis dan tatalaksana lupus eritematosus sistemik di Indonesia.

1. Kapan lupus perlu diwaspadai?
2. Bagaimana mendiagnosis LES?
3. Bagaimana menilai aktivitas penyakit LES?
4. Apa target terapi pada penyakit LES?
5. Bagaimana pengelolaan dan target terapi penyakit LES?
6. Bagaimana penatalaksanaan umum pasien LES non renal?
7. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi mukokutan?
8. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi muskuloskeletal?
9. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi hematologi?
10. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi neuropsikiatri?
11. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi kardiopulmonal?
12. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan manifestasi gastrointestinal?
13. Bagaimana pengelolaan nefritis lupus pada fase induksi?
14. Bagaimana pengelolaan nefritis lupus pada fase pemeliharaan?

15. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan sindrom antifosfolipid?
16. Bagaimana penatalaksanaan pasien LES dengan kehamilan?
17. Bagaimana pemilihan kontrasepsi pasien dengan LES?
18. Bagaimana pemilihan *assisted reproductive technology* (ART) pada pasien dengan LES?
19. Bagaimana pemilihan vaksinasi pada pasien dengan LES?
20. Bagaimana penatalaksanaan perioperatif pasien dengan LES?
21. Bagaimana pemantauan terapi dan aktivitas penyakit pasien dengan LES?
22. Bagaimana sistem rujukan pada pasien dengan LES?

Penyusunan Rekomendasi

Pencarian literatur dilakukan secara online dengan menggunakan *Google Scholar*, *Pubmed*, *Science Direct* dan lain-lain dengan kata kunci: SLE, lupus, *neuropsychiatric lupus*, *lupus mucocutaneous*, *discooid lupus*, *lupus nephritis*, *systemic lupus erythematosus*, *hematology involvement in lupus*. Literatur dibatasi hanya yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara tahun 2018 – 2025, kecuali bila tidak ada publikasi terbaru mengenai hal tersebut.

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 tinjauan sistematis 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 penyusun 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 Levels of Evidence** yang merupakan sistem hierarki klasifikasi bukti berdasarkan kualitas desain metodologi, 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.

Tabel 2.1 *Levels of Evidence dan Grades of Recommendation*

Levels of Evidence (LOE)		Grades of Recommendation (GOR)	
I	Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematis terhadap <i>Randomized Clinical Trial</i> (RCT) atau RCT tunggal dengan bias risiko rendah	A	Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II	Ulasan sistematis kualitas tinggi terhadap studi observasional (kasus kontrol/kohort) atau studi observasional individu	B	Rekomendasi sedang: merujuk pada studi derajat II
III	Studi non analitik (laporan kasus atau kasus seri)	C	Rekomendasi lemah: merujuk pada studi derajat III
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 Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 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 di bawah 8 akan didiskusikan kembali oleh tim penyusun, apabila terdapat revisi rekomendasi maka tindak lanjutnya dimintakan kembali penilaian LOA dari tim panelis.

Kesimpulan akhir dari **Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik 2025** memiliki rekomendasi dari 22 pertanyaan kunci terkait kewaspadaan LES, diagnosis, menilai aktivitas penyakit, terapi umum, manajemen tata laksana LES baik renal maupun non-renal, LES pada kondisi khusus, dan rekomendasi rujukan pada pasien LES.

BAB III

Kewaspadaan LES

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Lupus eritematosus sistemik perlu diwaspadai pada pasien yang memiliki keluhan/manifestasi klinis kecurigaan LES yang melibatkan dua organ atau lebih (terutama perempuan usia muda).	I	A	9,6
2	Setiap pasien dengan kecurigaan LES direkomendasikan untuk menjalani pemeriksaan lanjutan atau rujukan ke dokter spesialis penyakit dalam atau subspesialis reumatologi atau subspesialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya untuk mengonfirmasi diagnosis LES.	I	A	9,6

LES merupakan penyakit autoimun kompleks yang melibatkan beberapa sistem tubuh dengan gambaran manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis beragam. Selain itu, banyak pasien datang dengan manifestasi klinis yang belum cukup untuk menegaskan diagnosis LES. Inilah yang menyebabkan LES terkadang sulit atau terlambat didiagnosis.^{1,2}

Kecurigaan terhadap penyakit LES perlu dipikirkan bila dijumpai dua atau lebih kriteria ini:²

1. Perempuan usia muda dengan keluhan/manifestasi klinis pada dua organ atau lebih;
2. Gejala konstitusional: kelelahan, demam (tanpa bukti infeksi), penurunan berat badan;
3. Muskuloskeletal: artritis, artralgi, miositis;
4. Kulit: ruam kupu-kupu (*butterfly/malar rash*), fotosensitivitas, lesi membran mukosa, alopesia, fenomena Raynaud, purpura, urtikaria, vaskulitis;
5. Ginjal: hematuria, proteinuria, silinderuria, sindrom nefrotik;
6. Gastrointestinal: mual, muntah, nyeri abdomen;
7. Paru: kelainan pleura (pleuritis, efusi pleura), lesi parenkim paru (pneumonitis, alveolitis, bronkiektasis), vaskular (hipertensi pulmonal, emboli pulmonal);
8. Jantung: perikarditis, endokarditis, miokarditis; retikuloendotelial: limfadenopati, splenomegali, hepatomegali
9. Hematologi: anemia, leukopenia, limfopenia, trombositopenia;
10. Neuropsikiatri: kejang, psikosis, neuropati kranial dan perifer, sindrom otak organik, mielitis transversa, gangguan kognitif, neuropati kranial dan perifer, sefalgia yang tidak jelas penyebabnya.

Pasien yang dicurigai LES perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan atau dirujuk kepada dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya. Pada kasus anak, pasien dapat dirujuk ke dokter spesialis anak atau subspecialis terkait.²

Rekomendasi rujukan ke dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi dan/atau dokter spesialis lain yang terkait bertujuan untuk:²

1. Mengonfirmasi diagnosis
2. Menilai aktivitas dan keparahan penyakit
3. Memberikan tata laksana penyakit secara umum
4. Menata laksana aktivitas penyakit yang tidak terkontrol
5. Menata laksana keterlibatan organ dan kondisi yang mengancam nyawa
6. Menata laksana atau mencegah toksisitas terapi
7. Mengelola keadaan spesifik lainnya, termasuk sindrom antifosfolipid, kehamilan, dan pembedahan

Daftar Pustaka

1. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Dtsch Arzteblatt Online. 2015;112:423–32.
2. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1785–96.

BAB IV

Diagnosis LES

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan pemeriksaan penunjang serta memerlukan kajian secara mendalam oleh dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain sesuai dengan keterlibatan organnya.	I	A	9,7
2	Kriteria klasifikasi LES (ACR 1997, SLICC 2012, atau EULAR/ACR 2019) dapat digunakan untuk membantu penegakan diagnosis.	I	A	9,7
3	Setiap pasien yang didiagnosis LES direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk menilai keterlibatan organ dan menentukan derajat aktivitas penyakit.	I	A	9,6
4	Pemeriksaan ANA direkomendasikan untuk dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai LES.	I	A	9,6

A. Diagnosis LES

Pada pasien yang memiliki gejala yang ada pada kriteria kewaspadaan LES perlu dirujuk untuk penegakan diagnosis dengan pemeriksaan lebih lanjut. Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Kriteria klasifikasi LES dapat membantu penegakan diagnosis. Terdapat tiga kriteria klasifikasi LES yang dapat digunakan yaitu ACR 1997, SLICC 2012, dan EULAR/ACR 2019 (**Tabel 4.1**, **Tabel 4.2**, dan **Tabel 4.3**).

Kriteria klasifikasi ACR 1997 terdiri dari 11 kriteria klinis dan laboratorium. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 11 kriteria (**Tabel 4.1**).^{1,2} Sementara itu, kriteria SLICC 2012 terdiri dari 17 kriteria. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 17 kriteria dengan minimal 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi (**Tabel 4.2**). Menurut studi validasi yang dilakukan oleh Petri dkk (2013), kriteria klasifikasi SLICC 2012 memiliki sensitivitas lebih tinggi (97% versus 83%) dan spesifisitas lebih rendah (84% versus 96%) dibandingkan kriteria ACR 1997.³

Pada tahun 2019 telah diajukan kriteria klasifikasi baru dari EULAR/ACR (**Tabel 4.3**) yang telah divalidasi dengan sensitivitas 96,12% dan spesifisitas 93,38%. Kriteria EULAR/ACR 2019 ini memiliki spesifisitas lebih baik dibandingkan kriteria

SLICC 2012. Kriteria klasifikasi ini dapat digunakan jika titer ANA-IF positif $\geq 1:80$ (atau positif dengan metode pemeriksaan lain yang ekuivalen) dan tidak ada kemungkinan penyebab selain LES. Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika memiliki skor total ≥ 10 dengan minimal satu kriteria klinis.⁴

Tabel 4.1 Kriteria klasifikasi LES - ACR 1997^{2,5}

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, di atas area malar, tidak melibatkan lipatan nasolabial.
Ruam diskoid	Bercak eritema menonjol dengan skuama keratolitik yang lekat dan sumbatan folikular (<i>follicular plugging</i>). Pada lesi lanjut dapat ditemukan parut atrofi (<i>atrophic scarring</i>).
Fotosensitivitas	Ruam kulit yang disebabkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, berdasarkan anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau nasofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis non-erosif	Melibatkan dua atau lebih sendi perifer; ditandai dengan nyeri tekan, bengkak, atau efusi.
Serositis	a. Pleuritis: Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. <i>Atau</i> b. Perikarditis: Terbukti dari rekaman elektrokardiografi (EKG) atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan ginjal	a. Proteinuria menetap $>0,5$ gram/hari atau $>3+$ tanpa pemeriksaan kuantitatif. <i>Atau</i> b. Silinder seluler: dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular, atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). <i>Atau</i> b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit).
Gangguan hematologi	a. Anemia hemolitik dengan retikulositosis. <i>Atau</i> b. Leukopenia $<4.000/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>Atau</i> c. Limfopenia $<1.500/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>Atau</i> d. Trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$ tanpa disebabkan oleh obat-obatan.

Kriteria	Batasan
Gangguan imunologi	a. Anti-dsDNA: antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang abnormal. <i>Atau</i> b. Anti-Sm: antibodi terhadap antigen nuklear Sm. <i>Atau</i> c. Temuan positif antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1. kadar serum antibodi antikardiolipin IgG atau IgM yang abnormal, <i>atau</i> 2. tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standar, <i>atau</i> 3. tes serologi sifilis positif palsu sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan tes imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes absorpsi antibodi treponema fluoresen.
ANA	Titer abnormal antibodi antinuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setara pada waktu kapanpun perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan lupus yang diinduksi obat.

Keterangan: (a) Klasifikasi ini terdiri atas 11 kriteria. Diagnosis LES harus memenuhi 4 dari 11 kriteria yang terjadi secara simultan atau serial. (b) ANA: *antinuclear antibody*; Anti-dsDNA: *anti-double stranded DNA*; Anti-Sm: anti-Smith

Tabel 4.2 Kriteria Klasifikasi LES - SLICC 2012³

Kriteria	Batasan
Kriteria klinis	
Lupus akut yang berhubungan dengan kulit	Termasuk ruam malar (tidak diperhitungkan jika berupa diskoid malar), lupus bulosa, nekrosis epidermal toksik varian LES, ruam lupus makulopapular, ruam lupus fotosensitivitas (tanpa dermatomiositis) <i>atau</i> Lupus subakut yang berhubungan dengan kulit (lesi psoriaformis nonindurasi dan/atau polisiklik anular yang membaik tanpa pembentukan jaringan parut meskipun terkadang disertai gangguan pigmentasi pascainflamasi atau telangiektasis)
Lupus kronik yang berhubungan dengan kulit	Ruam diskoid klasik: terlokalisasi (di atas leher); generalisata (di atas dan bawah leher) Lupus hipertrofi (verukosa), lupus panikulitis (profundus), lupus mukosa, lupus eritematosus tumidus, <i>chilblain lupus</i> , lupus diskoid/likhen planus yang tumpang-tindih
Ulkus oral	Ulkus palatum, <i>buccal</i> , lidah, atau nasal (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis, <i>Behcets</i> , infeksi (herpes), <i>inflammatory bowel disease/IBD</i> , artritis reaktif)
Alopesia tanpa jaringan parut	Penipisan difus atau rambut mudah patah yang terlihat rusak (tanpa penyebab lain, misalnya alopesia areata, obat, defisiensi besi, dan alopesia androgenik)

Kriteria	Batasan
Sinovitis ≥ 2 sendi	Ditandai oleh pembengkakan atau efusi atau nyeri tekan pada 2 atau lebih sendi dan kekakuan sendi selama 30 menit atau lebih pada pagi hari
Serositis	Pleuritis tipikal selama lebih dari 1 hari atau efusi pleura atau <i>pleural rub</i> nyeri perikardium tipikal (nyeri pada posisi berbaring dan membaik dengan duduk membungkuk) selama lebih dari 1 hari atau efusi perikardium atau <i>pericardial rub</i> atau perikarditis yang dibuktikan dengan EKG (tanpa penyebab lain, misalnya infeksi, uremia, dan <i>Dressler's pericarditis</i>)
Gangguan ginjal	Rasio protein/kreatinin urin (atau protein urin 24 jam) merepresentasikan 500 mg protein/24 jam atau silinder eritrosit
Gangguan neurologi	Kejang, psikosis, mononeuritis multipleks (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis primer), mielitis, neuropati kranial atau perifer (tanpa penyebab lain, misalnya vaskulitis primer, infeksi, diabetes melitus), <i>acute confusional state</i> (tanpa penyebab lain, misalnya toksik-metabolik, uremia, obat)
Anemia hemolitik	
Leukopenia/ limfopenia	Leukopenia $<4.000/\text{mm}^3$ minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya sindrom Fely, obat, dan hipertensi portal) <i>atau</i> Limfopenia $<1.000/\text{mm}^3$ minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya kortikosteroid, obat, infeksi)
Trombositopenia	Trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ minimal satu kali pemeriksaan (tanpa penyebab lain, misalnya obat, hipertensi portal, dan <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i> /TTP)

Kriteria imunologi

ANA	Di atas nilai referensi laboratorium
Antibodi anti- dsDNA	Di atas nilai referensi laboratorium, kecuali dengan metode ELISA diperlukan hasil dua kali di atas nilai referensi
Anti-Sm	Positif
Antibodi antifosfolipid	Salah satu dari: • antikoagulan lupus positif • <i>rapid plasma reagin</i> (RPR) positif palsu • titer antikardiolipin (IgA, IgG, atau IgM) sedang atau tinggi • anti-$\beta 2$ glikoprotein I (IgA, IgG, atau IgM) positif
Komplemen rendah	C3 rendah, C4 rendah, atau CH50 rendah
Tes Coomb direk positif	Tanpa adanya anemia hemolitik

Keterangan: (a) Kriteria bersifat kumulatif dan tidak harus muncul secara bersamaan. (b) Pasien termasuk klasifikasi LES apabila memenuhi 4 dari 17 kriteria, sekurang-kurangnya 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi; atau pasien dengan nefritis yang sesuai dengan LES dan terbukti dari biopsi disertai dengan pemeriksaan ANA atau anti-dsDNA positif.

Tabel 4.3 Kriteria Klasifikasi EULAR/ACR 2019⁶

- Riwayat titer ANA-IF positif $\geq 1:80$ (atau positif dengan metode pemeriksaan lainnya yang ekuivalen) diperlukan untuk memasukkan pasien ke dalam klasifikasi LES.
- Untuk setiap kriteria, skor tidak dihitung jika terdapat kemungkinan penyebab selain LES (seperti infeksi, keganasan, obat, *rosacea*, penyakit endokrin, penyakit autoimun lainnya).
- Kemunculan satu kriteria minimal satu kali sudah dianggap cukup.
- Kriteria tidak perlu terjadi bersamaan.
- Minimal terdapat satu kriteria klinis.
- Dalam setiap domain, hanya kriteria dengan skor tertinggi yang dihitung untuk skor total.

Domain klinis	Poin
Domain konstitusional	
Demam	2
Domain kulit	
<i>Nonscarring alopecia</i>	2
Ulkus oral	2
Lupus kutaneus subakut atau diskoid	4
Lupus kutaneus akut	6
Domain Artritis	
Sinovitis pada minimal 2 sendi atau nyeri sendi pada minimal 2 sendi, dan kekakuan sendi minimal 30 menit	6
Domain neurologi	
Delirium	2
Psikosis	3
Kejang	5
Domain serositis	
Efusi pleura atau perikardium	5
Perikarditis akut	6
Domain hematologik	
Leukopenia	3
Trombositopenia	4
Hemolisis autoimun	4
Domain ginjal	
Proteinuria $>0,5$ g/24 jam	4
Lupus nefritis kelas II atau V	8
Lupus nefritis kelas III atau IV	10
Domain imunologi	Poin
Domain antibodi antifosfolipid	
IgG antikardiolipin >40 GPL atau IgG anti- $\beta 2$ GP1 >40 unit atau antikoagulan lupus positif	2
Domain protein komplemen	
C3 rendah atau C4 rendah	3
C3 rendah dan C4 rendah	4

Domain imunologi	Poin
Domain antibodi yang sangat spesifik	
Antibodi anti-dsDNA	6
Antibodi anti-Smith	6

Keterangan: Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika skor total ≥ 10 dengan minimal satu kriteria klinis

Tabel 4.4 Definisi Kriteria Klasifikasi EULAR/ACR 2019⁶

Kriteria	Definisi
Antibodi antinuklear (ANA)	Antibodi antinuklear (ANA) dengan titer $\geq 1:80$ pada sel HEp-2 atau hasil tes positif ekuivalen minimal satu kali. Pengujian sangat dianjurkan menggunakan imunofluoresensi pada sel HEp-2 atau immunoassay skrining ANA fase padat dengan kinerja setara
Demam	Suhu tubuh $>38,3^{\circ}$ celsius
Leukopenia	Jumlah sel darah putih $<4.000/\text{mm}^3$
Trombositopenia	Jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$
Hemolisis autoimun	Bukti adanya hemolisis, seperti retikulositosis, haptoglobin rendah, bilirubin indirek meningkat, LDH meningkat DAN tes Coombs (tes antiglobulin direk) positif
Delirium	Ditandai oleh: 1. Perubahan kesadaran atau tingkat kesiagaan dengan penurunan kemampuan untuk fokus, dan 2. Gejala berkembang dalam beberapa jam hingga <2 hari, dan 3. Gejala berfluktuasi sepanjang hari, dan 4. Salah satu dari berikut: 4a. Perubahan kognisi akut/subakut (misalnya defisit memori atau disorientasi), atau 4b. Perubahan perilaku, suasana hati, atau afek (misalnya gelisah, pola tidur/terjaga yang terbalik).
Psikosis	Ditandai oleh: 1. Delusi dan/atau halusinasi tanpa wawasan, dan 2. Tidak ada delirium.
Kejang	Kejang umum primer atau kejang parsial/fokal
Alopecia non-skar	Rambut rontok tanpa jaringan parut, yang diamati oleh klinisi
Ulkus mulut	Ulkus di mulut yang diamati oleh klinisi

Kriteria	Definisi
Lupus kutaneus subakut atau diskoid	• Lupus kutaneus subakut yang diamati oleh klinisi*: Ruam kulit anular atau papuloskuamosa (seperti psoriasis), biasanya muncul di area yang terpapar cahaya. • Lupus diskoid yang diamati oleh klinisi*: Lesi kulit berwarna merah keunguan dengan perubahan sekunder berupa jaringan parut atropik, perubahan pigmen, sering kali dengan hiperkeratosis folikuler/ penyumbatan (di kulit kepala), yang dapat menyebabkan alopecia skar di kulit kepala. Jika dilakukan biopsi kulit, harus ditemukan perubahan khas: • Lupus kutaneus subakut: dermatitis vakuolar interfase dengan infiltrat limfohistiotik perivaskular, sering disertai mucin dermal. • Lupus diskoid: dermatitis vakuolar interfase dengan infiltrat limfohistiositik perivaskular dan/atau <i>periappendageal</i>. Di kulit kepala, bisa terlihat sumbatan keratin folikuler. Pada lesi yang sudah lama, mungkin ditemukan deposisi mucin dan penebalan membran basal.
Lupus kutaneus akut	Ruam malar atau ruam makulopapular umum yang diamati oleh klinisi. Jika dilakukan biopsi kulit, harus ditemukan perubahan khas (dermatitis vakuolar interfase dengan infiltrat limfohistiositik perivaskular, sering disertai mucin dermal). Pada tahap awal, mungkin terdapat infiltrat neutrofilik perivaskular.
Efusi pleura atau perikardium	Bukti pencitraan (seperti USG, rontgen, CT scan, MRI) menunjukkan adanya efusi pleura atau perikardium, atau keduanya
Perikarditis akut	≥2 dari yang berikut: 1. Nyeri dada perikardial (biasanya tajam, memburuk saat inspirasi, membaik saat duduk condong ke depan), 2. Dengar suara gesekan perikardial (pericardial rub), 3. EKG menunjukkan elevasi ST yang luas atau depresi PR baru, 4. Efusi perikardial baru atau memburuk pada pencitraan (seperti USG, rontgen, CT scan, dan MRI).
Proteinuria	0,5g/24 jam berdasarkan pemeriksaan urin 24 jam atau rasio protein terhadap kreatinin urin spot yang setara
Lupus nefritis kelas II atau V pada biopsi ginjal menurut klasifikasi ISN/RPS 2003	Kelas II: Lupus nefritis mesangial proliferasif Hanya hiperplasia mesangial dengan derajat apa pun atau ekspansi matriks mesangial pada mikroskop cahaya, dengan deposit imun mesangial. Beberapa deposit subepitelial atau subendotelial dapat terlihat dengan imunofluoresensi atau mikroskop elektron, namun tidak terlihat pada mikroskop cahaya. Kelas V: Lupus nefritis membranosa Deposit imun subepitelial global atau segmental atau akibat morfologinya pada mikroskop cahaya dan imunofluoresensi atau mikroskop elektron, dengan atau tanpa perubahan mesangial.

Kriteria	Definisi
Lupus nefritis kelas III atau IV pada biopsi ginjal menurut klasifikasi ISN/RPS 2003	Kelas III: Lupus nefritis fokal Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler segmental atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan <50% glomerulus, biasanya dengan deposit imun subendotelial fokal, dengan atau tanpa perubahan mesangial. Kelas IV: Lupus nefritis difus Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler segmental atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan ≥50% glomerulus, biasanya dengan deposit imun subendotelial difus, dengan atau tanpa perubahan mesangial. Kelas ini termasuk kasus dengan deposit <i>wire loop</i> difus tetapi dengan sedikit atau tanpa proliferasi glomerulus.
Antibodi antifosfolipid positif	Antibodi anti-kardiopilin (IgA, IgG, atau IgM) dengan titer sedang atau tinggi (>40 APL, GPL, atau MPL, atau >persentil ke-99) atau antibodi anti-β2GP1 positif (IgA, IgG, atau IgM), atau lupus antikoagulan positif.
C3 rendah ATAU C4 rendah	Kadar C3 ATAU C4 di bawah batas bawah normal
C3 rendah DAN C4 rendah	Kedua kadar C3 DAN C4 di bawah batas bawah normalnya
Antibodi anti-dsDNA ATAU antibodi Anti-Smith (Sm)	Antibodi anti-dsDNA pada <i>immunoassay</i> dengan spesifisitas ≥90% untuk LES terhadap kontrol penyakit terkait ATAU antibodi Anti-Smith (Sm)

Kriteria LES digunakan untuk memandu penegakan diagnosis LES setelah menyingkirkan penyebab lain, seperti keganasan atau infeksi yang dapat menimbulkan manifestasi yang sama.

B. Diagnosis Banding LES

Beberapa penyakit atau kondisi di bawah ini sering membingungkan diagnosis akibat gambaran klinis yang mirip atau beberapa tes laboratorium yang serupa yaitu *undifferentiated connective tissue disease*, sindrom Sjögren primer, sindrom antibodi antifosfolipid primer, fibromialgia, purpura trombositopenia idiopatik, lupus imbas obat, artritis reumatoid dini, penyakit tiroid autoimun, vaskulitis, infeksi (misalnya tuberkulosis/TB, *human immunodeficiency virus*/HIV, morbus Hansen/MH), dan keganasan.^{5,7}

C. Keterlibatan Organ pada LES

Manifestasi klinis LES melibatkan hampir seluruh sistem organ sebagai berikut:

1. Manifestasi konstitusional

Manifestasi konstitusional LES meliputi demam, kelelahan, limfadenopati, lemas, serta penurunan nafsu makan dan berat badan. Manifestasi klinis demam pada pasien LES dilaporkan mencapai 36-84%. Definisi demam akibat LES adalah tidak terdapat infeksi berdasarkan pemeriksaan secara menyeluruh, terdapat penyakit LES aktif yang tipikal bersamaan dengan munculnya demam.^{7,8}

Kelelahan juga merupakan manifestasi klinis paling sering (>80%) dan paling mengganggu pada LES. Penurunan nafsu makan dan berat badan pada pasien LES dilaporkan mencapai 17-51%. Sementara itu, limfadenopati ditemukan mencapai 59% (limfadenopati generalisata) dan 24% (limfadenopati lokal). Limfadenopati LES umumnya ditemukan di regio aksila dan servikal.^{7,8}

2. Manifestasi muskuloskeletal

Manifestasi muskuloskeletal pada LES dapat mengenai struktur sendi, otot, tulang, dan jaringan penyokong.⁹ Manifestasi muskuloskeletal antara lain artralgia, artritis erosif (*rhupus syndrome*), artritis nonerosif, artropati Jaccoud, kelemahan otot, mialgia, miositis, osteoporosis, *rotator cuff syndrome*, dan tenosinovitis.⁹⁻¹¹ Nyeri sendi umumnya dirasakan di jari tangan dan kaki, bersifat asimetris, berpindah-pindah, dan disertai kekakuan di pagi hari selama 30 menit atau lebih.^{4,7,9}

3. Manifestasi kulit dan mukosa

Manifestasi kulit dan mukosa ditemukan pada 75-85% pasien LES berupa ruam malar, lupus eritematosus diskoid (LED) (terlokalisata, generalisata), fotosensitivitas, LED mukosa (oral, konjungtiva, nasal, genital), lupus eritematosus kutaneus subakut, alopesia, lupus panikulitis atau lupus profundus, LED likenoid, telangiektasia periungual, lupus eritematosus lesi bulosa, *small vessel cutaneous leukocytoclastic vasculitis*, *secondary atrophie blanche*, *livedo reticularis*, dan fenomena Raynaud.^{7,12}

a) Ruam malar

Karakteristik ruam malar adalah bercak eritematosa berbatas tegas, berbentuk seperti kupu-kupu, dan melintasi batang hidung tanpa mengenai lipatan nasolabial. Ruam malar dapat menghilang dalam beberapa hari sampai beberapa minggu dan terkadang disertai nyeri atau gatal.¹²

b) Fotosensitivitas

Paparan sinar ultraviolet (UV) dapat memunculkan bercak kulit atau kekambuhan dari gejala LES lainnya. Lesi fotosensitivitas adalah bercak eritematosa makular atau difus di area yang terkena sinar matahari, seperti wajah, lengan, dan tangan yang biasanya bertahan lebih dari 1 hari. Terkadang muncul lesi berupa papul atau makula eritematosa di permukaan dorsal tangan yang secara khas tidak mengenai lipatan jari tangan.¹²

c) Lesi diskoid

Lupus eritematosus diskoid (LED) merupakan bentuk lesi tersering dari lupus eritematosus kulit kronik. Diskoid dapat menjadi bagian dari LES atau entitas sendiri tanpa keterlibatan organ. Lesi LED adalah plak eritematosa diskoid, berukuran variatif, dan memiliki area hiperkeratosis folikuler yang terasa nyeri. Seiring dengan perjalanan penyakit, lesi mengalami perubahan pigmentasi, menjadi permanen, membentuk jaringan parut cekung, atrofi, dan alopesia. Diskoid menyebar secara sentrifugal dan dapat bergabung yang umumnya hanya terbatas pada area kepala, wajah, dan leher. Variasi lesi lainnya adalah LED disseminata atau generalisata dengan kriteria minimal adanya lesi di atas dan di bawah leher. LED juga dapat ditemukan di permukaan mukosa dengan gambaran lesi identik dengan LED kulit atau menyerupai liken planus. Keterlibatan telapak tangan dan kaki hanya ditemukan pada <2% pasien.¹²

d) Ulkus oral

Lupus perlu dipertimbangkan pada pasien dengan ulkus oral atau nasofaring yang nyeri atau tidak nyeri (atau ulkus di mukosa nasal atau vaginal). Ulkus palatum merupakan gambaran spesifik LES.¹²

e) Alopesia

Alopesia ditemukan pada 45% pasien LES dan bersifat tidak spesifik. Alopesia biasanya muncul di area temporal atau menyebabkan kerontokan rambut dengan pola "*patchy*". Kerontokan rambut sering muncul pada saat onset penyakit dan menjadi satu-satunya gejala yang dialami. Kerontokan rambut dapat membaik jika aktivitas penyakit telah terkontrol. Selain itu, terkadang ditemukan bercak di kulit kepala berupa lesi diskoid subakut atau kronik yang melibatkan folikel rambut. Kondisi ini memunculkan area alopesia sikatrikal yang permanen.¹²

f) Lupus eritematosus kutaneus subakut
Lupus eritematosus kutaneus subakut bersifat fotosensitif, tidak memiliki jaringan parut, dan tidak timbul. Lesi ini umumnya berhubungan dengan kelainan imunologi berupa produksi autoantibodi anti-Ro/SS-A. Pasien dengan lesi subakut memiliki prognosis yang baik dengan tetap memperhatikan manifestasi sistemik lainnya.¹²

g) Lupus profundus
Lupus profundus ditemukan pada 2% pasien LES. Lesi ini memiliki manifestasi unik dan muncul sebelum atau setelah onset klinis LES. Lesi lupus profundus berupa indurasi dalam atau nodul subkutan di bawah permukaan kulit normal. Permukaan kulit di atasnya tampak eritematosa, atrofik, ulseratif, dan meninggalkan jaringan parut berbentuk cekung pada fase penyembuhan. Lupus profundus paling banyak melibatkan area ekstremitas proksimal (terutama permukaan lateral lengan dan punggung), paha, bokong, batang tubuh, payudara, wajah, dan kulit kepala. Lupus profundus dapat berhubungan dengan lupus eritematosus diskoid atau LES.¹²

4. Manifestasi Ginjal

Manifestasi ginjal ditemukan pada 50% pasien LES. Nefritis lupus ditandai dengan proteinuria, eritosituria (terutama eritrosit dismorfik), dan silinder eritrosit. Nefritis lupus umumnya tidak bergejala dan terjadi dalam beberapa tahun pertama setelah awitan lupus.¹³

5. Manifestasi neuropsikiatri

Manifestasi neuropsikiatri ditemukan pada 15-50% pasien LES. Gejalanya berupa *chorea*, disfungsi kognitif, kejang (fokal dan generalisata), mielitis transversa, neuropati perifer, nyeri kepala, sindrom otak organik, depresi, gangguan mood, dan psikosis.^{7,13,14}

6. Manifestasi paru

Manifestasi paru pada LES dapat melibatkan parenkim, pleura, dan pembuluh darah paru. Manifestasi pada parenkim paru meliputi pneumonitis lupus akut, perdarahan alveolar, penyakit interstisial paru kronik, dan obstruksi jalan napas. Manifestasi pada pleura adalah pleuritis dengan/tanpa efusi. Manifestasi pada pembuluh darah paru adalah hipertensi pulmonal dan tromboemboli.¹⁵ Manifestasi LES akut tersering pada paru adalah pleuritis dengan/tanpa efusi (40-60%).¹³

7. Manifestasi jantung
Manifestasi jantung pada LES melibatkan perikardium (perikarditis), miokardium (miokarditis, kardiomiopati), endokardium (penyakit katup jantung, misalnya endokarditis Libman-Sacks), dan sistem konduksi (abnormalitas konduksi).¹⁵ Perikarditis merupakan manifestasi jantung tersering (11-54%). Sebesar 13-22% pasien dengan perikarditis simptomatik mengalami tamponade. Kelainan katup jantung ditemukan 10% dan gangguan miokardial 3-15%.¹⁶
8. Manifestasi pembuluh darah
Kelainan pembuluh darah pada LES meliputi fenomena Raynaud, livedo retikularis, livedo racemosa, dan vaskulitis.¹³
9. Manifestasi gastrointestinal dan hepatis
Manifestasi gastrointestinal dialami 10% pasien LES di awal perjalanan penyakit dan 25-40% di antaranya mengalami keluhan gastrointestinal yang berlanjut.¹⁷ Manifestasi gastrointestinal terdiri atas faringitis, disfagia, esofagitis, anoreksia, mual, muntah, diare, nyeri akut abdomen, ulkus peptik, *inflammatory bowel disease* (IBD), *protein-losing gastroenteropathy* (PLGE), malabsorpsi, asites, peritonitis, pankreatitis, vaskulitis mesenterik, melena, perdarahan saluran cerna, infark saluran cerna, gangguan motilitas (*intestinal pseudo-obstruction* dan *small intestinal bacterial overgrowth*), *celiac disease*, *pneumatosis cystoides intestinal*, dan enteritis eosinofilik.^{17,18} Manifestasi hepatis terdiri atas kelainan enzim hati (25-50%), hepatomegali (10- 32%), ikterus (1-4%), arteritis hepatis, hepatitis lupus, dan hepatitis autoimun.¹⁷
10. Manifestasi okular
Manifestasi okular meliputi episkleritis, keratitis, keratokonjungtivitis sika, inflamasi orbita, *dry eye*, neuropati optik, retinopati akibat antibodi antifosfolipid, skleritis, uveitis, vaskulitis retina dengan gambaran *cotton-wool spot*, dan toksisitas akibat klorokuin atau hidroksiklorokuin.¹⁹
11. Manifestasi obstetrik
Perempuan dengan LES, baik aktif maupun tidak, berisiko terhadap beberapa komplikasi kehamilan seperti kematian ibu hamil (325/100.000 kehamilan), kelahiran *sectio caesarea* (30%), kelahiran prematur (28-49%), berat badan lahir rendah (13-39%), neonatus kecil masa kehamilan (35%), abortus spontan dan *stillbirth* (20%), serta preeklampsia (2-20%).²⁰

12. Manifestasi endokrin

Manifestasi endokrin pada LES meliputi hiperprolaktinemia, defisiensi vitamin D karena kekurangan paparan sinar matahari, serta *cushing syndrome* dan supresi kelenjar adrenal karena konsumsi glukokortikoid jangka panjang.²¹

13. Manifestasi hematologi

Manifestasi hematologi terdiri atas anemia defisiensi besi, anemia penyakit kronik (37%), anemia hemolitik autoimun (5-14%), mielotoksitas yang diinduksi obat, dan anemia akibat gagal ginjal kronik, trombositopenia, kelainan sifat trombosit; leukopenia (60%); dan limfopenia (75%). Peningkatan laju endap darah (LED) juga sering ditemukan pada LES aktif.²²

D. Pemeriksaan Penunjang

Setiap pasien yang dicurigai LES berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik memerlukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis, mengetahui keterlibatan organ, dan menentukan derajat aktivitas penyakit. Pemeriksaan terdiri dari pemeriksaan laboratorium dasar, autoantibodi, komplemen, penapisan morbiditas penyerta, dan pemeriksaan lain yang disesuaikan dengan indikasi tertentu. Hasil pemeriksaan digunakan untuk menentukan rencana terapi dan pemantauan untuk setiap pasien.^{5,13,23}

1. Pemeriksaan Laboratorium Dasar

a) Darah perifer lengkap (DPL) dan laju endap darah (LED)

Pemeriksaan DPL (termasuk hitung jenis leukosit) bertujuan untuk menilai kelainan hematologi secara umum pada LES. Kelainan hematologi pada LES berupa anemia, leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia.²²

Anemia dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain hemolisis (*immune-mediated disorder*), defisiensi besi, penyakit kronik, dan perdarahan.²² Anemia hemolitik disebabkan adanya autoantibodi terhadap antigen eritrosit yang dapat diketahui dengan pemeriksaan Coomb.^{13,24} Leukopenia, limfopenia, dan trombositopenia dapat disebabkan oleh pembentukan antibodi terhadap antigen permukaan sel.²⁴ Pemeriksaan darah ulangan disesuaikan dengan kondisi pasien.

b) Urin lengkap

Pemeriksaan urin lengkap bertujuan mengetahui kelainan seperti proteinuria, hematuria, piuria, dan kelainan sedimen yang dapat menunjukkan keterlibatan ginjal. Jika proteinuria positif, perlu dilakukan

pemeriksaan tambahan yaitu perhitungan protein urine 24 jam secara kuantitatif dan/atau rasio protein/kreatinin urine (atau rasio albumin/kreatinin urine).^{13,23,25}

c) Kimia darah

Pemeriksaan kimia darah awal yang perlu dilakukan pada pasien LES terdiri dari fungsi ginjal (kreatinin), fungsi hati (SGOT dan SGPT), albumin, dan kadar glukosa darah.^{13,23,25}

2. Pemeriksaan Autoantibodi

a) Antibodi Antinuklear (ANA)

Pemeriksaan ANA merupakan pemeriksaan serologi pertama yang diperlukan bagi setiap pasien dengan kecurigaan LES berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium dasar. Pemeriksaan ANA dapat dilakukan dengan *indirect immunofluorescence* (IIF) dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Metode IIF dengan substrat sel HEp-2 merupakan baku emas (*gold standard*) dan dinilai mampu mengeliminasi risiko negatif palsu.^{26,27}

Hasil pemeriksaan ANA positif merupakan temuan penting yang menunjukkan suatu kondisi autoimun.²⁴ Hasil pemeriksaan positif dapat ditemukan pada 95-100% pasien LES.²⁶⁻²⁹ Namun, hasil pemeriksaan positif juga dapat ditemukan pada populasi normal dan sejumlah penyakit lain, seperti tuberkulosis, *mixed connective tissue disease* (MCTD), artritis reumatoid, dan keganasan dengan persentase mencapai 4-31% pada titer berbeda.^{24,26-29} Pada kondisi terbatas, pemeriksaan ANA sebaiknya dilakukan jika pasien memiliki pretest probability yang tinggi dan manifestasi klinis yang mendukung karena rendahnya *positive predictive value* (PPV) sebesar 2,1% pada pasien dengan pretest probability rendah.^{27,30}

Pemeriksaan ANA dinyatakan positif jika nilainya ada di atas nilai referensi masing-masing laboratorium. Pemeriksaan ANA IIF pada LES memiliki sensitivitas dan spesifisitas berbeda sesuai dengan kenaikan titer, dimana sensitivitasnya cenderung menurun dan spesifisitasnya meningkat.²⁷⁻²⁹ Sensitivitas ANA IIF pada titer 1:40 adalah 98,4%; titer 1:80 97,8%; titer 1:160 95,8%; dan titer 1:320 86%. Spesifisitas ANA IIF pada titer 1:40 adalah 66,9%; titer 1:80 74,7%; titer 1:160 86,2%; dan titer 1:320 96,6%. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa titer 1:80 memiliki sensitivitas cukup tinggi untuk kecurigaan terhadap LES.³¹ Sementara sebuah penelitian kohort menggunakan 1457 sampel

menunjukkan bahwa sensitivitas ANA IIF titer 1:80 dibandingkan ANA ELISA >1 dalam LES sebesar 64.3% vs 76.9%. Spesifisitas secara keseluruhan ANA ELISA 89.05%, sedikit lebih baik dibandingkan ANA IIF 86.72%.³² Sehingga bila pemeriksaan ANA IIF tidak bisa dilakukan, maka penegakan menggunakan metode ANA ELISA dapat dilakukan sebagai alternatif. Perlu diingat bahwa pemeriksaan ANA bukan pemeriksaan untuk skrining LES.

Pemeriksaan serologi berikutnya yang perlu dilakukan setelah didapat hasil ANA positif adalah antibodi anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, dan anti-RNP.^{13,23} Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan mempertimbangkan manifestasi klinis tertentu karena memerlukan biaya yang besar.²⁶

Pada kasus hasil pemeriksaan ANA negatif, pengulangan pemeriksaan dengan segera tidak diperlukan kecuali terdapat kecurigaan kuat terhadap kesalahan pemeriksaan sebelumnya (*lab error*). Pengulangan tes ANA yang hasil sebelumnya negatif perlu dilakukan pada saat ditemukan perubahan manifestasi klinis di masa mendatang mengingat perjalanan dan progresivitas penyakit LES yang dinamis. Pada pasien yang telah terdiagnosis LES dengan hasil pemeriksaan ANA sebelumnya positif maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan ulangan secara berkala.²⁶

b) Antibodi anti-double stranded DNA (anti-dsDNA)

Antibodi anti-dsDNA merupakan bagian dari ANA. Pemeriksaan antibodi ini dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu ELISA, *farr assay*, dan *Crithidia luciliae immunofluorescence test* (CLIFT). Dua metode terakhir lebih disarankan karena memiliki spesifisitas yang lebih baik.^{27,33}

Hasil pemeriksaan anti-dsDNA positif ditemukan pada 37-98% pasien LES.^{24,33,34} Pemeriksaan anti-dsDNA juga ditemukan positif pada kurang dari 5% populasi penyakit lain, seperti artritis reumatoid, induksi obat, skleroderma, MCTD, miositis, hepatitis akut yang lama, Graves, Raynaud, dan Sjögren.^{28,33} Anti-dsDNA ditemukan positif pada 2,5% populasi normal yang diproduksi oleh sel B karena stimulasi tertentu.³³

Pemeriksaan anti-dsDNA memiliki sensitivitas 37-57,3% dan spesifisitas 97,4-100% untuk mendiagnosis LES.^{27,30} Pemeriksaan ini juga memiliki positive likelihood ratio yang tinggi (>10) sehingga mampu meningkatkan *posttest probability* diagnosis LES. Sementara itu, angka *negative likelihood ratio* yang rendah (0,49) menunjukkan bahwa pemeriksaan anti-dsDNA negatif tidak mengeksklusi diagnosis LES.^{33,34}

Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA bertujuan mengonfirmasi diagnosis LES. Pemeriksaan ini direkomendasikan pada pasien yang memiliki pretest likelihood $\geq 5\%$ dan pemeriksaan ANA positif. Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA secara umum tidak dianjurkan jika pemeriksaan ANA negatif kecuali terdapat kecurigaan negatif palsu pada pemeriksaan ANA.³³ Hasil pemeriksaan titer anti-dsDNA bisa mendahului dan berhubungan dengan aktivitas penyakit LES.³⁵

c) Antibodi anti-Smith, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB

1) Antibodi anti-Smith (anti-Sm)

Antibodi anti-Sm positif dapat mencapai 24,9-40% pada pasien LES. Antibodi anti-Sm berhubungan dengan sejumlah manifestasi klinis, seperti anemia hemolitik, fenomena Raynaud, hipertensi arterial pulmonal, keterlibatan ginjal, leukopenia, limfopenia, serositis, vaskulitis, dan psikosis.^{24,36}

Pemeriksaan antibodi anti-Sm memiliki sensitivitas 7-41% dan spesifisitas 93-100%. Hasil pemeriksaan antibodi anti-Smith positif mampu meningkatkan posttest probability diagnosis LES. Oleh karena itu, pemeriksaan antibodi anti-Sm dinilai sangat berguna untuk mendukung diagnosis LES pada pasien dengan kecurigaan kuat berdasarkan manifestasi klinisnya. Hasil pemeriksaan negatif tidak mengeksklusi kemungkinan penyakit LES.³⁷

2) Antibodi Anti-Ro dan Anti-La

Antibodi anti-Ro (SS-A) merupakan salah satu antibodi antinuklear yang dapat ditemukan pada 5-11% pasien LES.³⁸ Penelitian Sánchez-Guerrero J dkk (1996) menemukan prevalensi anti-Ro sebesar 61% pada seluruh pasien LES dan 58% pada pasien LES dengan ANA positif dan anti-dsDNA negatif. Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan antibodi anti-Ro pada pasien LES dengan ANA positif yaitu 61% dan 80%. Sementara itu, sensitivitas dan spesifitasnya pada pasien LES dengan ANA positif dan anti-dsDNA negatif yaitu 58% dan 82%.³⁹

Antibodi anti-La (SS-B) ditemukan positif pada 25,7% pasien LES dan berhubungan dengan gambaran klinis tertentu seperti eritema pipi, alopesia, serositis, penyakit Sjögren sekunder, leukopenia, dan peningkatan imunoglobulin IgG dibandingkan pasien LES dengan anti-La negatif ($p < 0,05$). Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan antibodi anti-La pada pasien LES yaitu 25,7% dan 96,7%.⁴⁰ Penelitian

lain menemukan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan antibodi anti-La pada pasien LES dengan ANA positif adalah 35% dan 88%.³⁹

3) Antibodi antifosfolipid (APL)

Pemeriksaan antibodi APL berhubungan dengan aktivitas penyakit secara umum, manifestasi trombotik, kerusakan organ, dan komplikasi kehamilan.²³ Pemeriksaan ini ditemukan positif pada 30-40% pasien LES.⁴¹ Pemeriksaan APL perlu dilakukan pada saat pertama kali, terutama pada pasien yang memiliki riwayat komplikasi kehamilan termasuk abortus berulang atau trombotik arteri dan/atau vena. Hasil pemeriksaan dianggap mengonfirmasi antiphospholipid syndrome (APS) bila didapatkan lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin (ACA) (IgG dan IgM), dan/atau anti- β 2-glycoprotein-I antibodi (β 2GP1) (IgG dan IgM) positif pada dua kali pemeriksaan (minimal berselang 12 minggu).⁴²

3. Pemeriksaan Kadar Komplemen

Pasien LES aktif umumnya memiliki kadar komplemen C3 dan C4 yang rendah. Pemeriksaan ini merupakan salah satu pemeriksaan imunologi untuk mendiagnosis LES dan memantau aktivitas penyakit.³

Penurunan kadar kedua komplemen C3 dan C4 mempunyai nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan hanya penurunan salah satunya saja, sedangkan pada kriteria klasifikasi EULAR/ACR, penurunan keduanya diberikan skor yang lebih besar dibandingkan penurunan salah satunya.^{4,42} Kriteria yang lebih lama, SLICC 2012, belum membedakan kedua kadar komplemen atau hanya salah satu. Penurunan salah satu komplemen saja dianggap telah memenuhi kriteria.³ Pemeriksaan C3 memiliki sensitivitas 75% dan C4 sebesar 41% serta spesifisitas keduanya 71% dalam menilai kekambuhan ginjal.³⁵

4. Pemeriksaan Penapisan Penyakit Komorbid

Prevalensi osteoporosis di antara pasien LES mencapai 4-24% dan meningkat menjadi 10-20% pada kelompok pasien premenopause. Pasien LES memiliki faktor risiko tambahan mengalami osteoporosis yang berasal dari penggunaan terapi glukokortikoid dan terapi lain yang mempengaruhi massa tulang serta penurunan vitamin D akibat menghindari paparan sinar matahari.²³ Pada kondisi LES tertentu dapat dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dan *bone mineral density* (BMD).⁴²

Insiden HIV, HBV, dan HCV tidak ditemukan meningkat pada pasien LES. Namun, risiko reaktivasi infeksi dapat terjadi karena penggunaan terapi immunosupresif, seperti glukokortikoid. Oleh karena itu, pasien yang memiliki

faktor risiko personal memerlukan skrining HIV, HBV, dan HCV sebelum memulai terapi.²³

Pasien LES juga memiliki risiko peningkatan insiden TB menurut *US Center for Disease Control and Prevention* (CDC).²³ Pasien direkomendasikan untuk skrining TB paru dan ekstra paru melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (antara lain foto toraks. Jika dicurigai TB maka pemeriksaan sputum BTA, dan/atau Tes Cepat Molekuler(TCM)) disarankan sebelum memulai terapi kortikosteroid dan imunosupresan.

Pemeriksaan lain yang perlu dipertimbangkan adalah profil lipid, dan c-reactive protein (CRP) kuantitatif. Pemeriksaan kimia darah lainnya disesuaikan dengan kondisi pasien, misalnya pada pasien dengan kecurigaan miositis perlu diperiksa kreatin kinase (CK) dan laktat dehidrogenase (LDH).^{13,23,25}

5. Pemeriksaan Penunjang Lain

Pemeriksaan penunjang lain yang rutin dikerjakan adalah foto polos toraks dan EKG. Penelitian Bourré-Tessier dkk (2015) menunjukkan bahwa kelainan EKG pada LES awitan baru meliputi fibrilasi atrium, kompleks prematur atrium, kontraksi prematur ventrikel, blok atrioventrikular, hipertrofi ventrikel kiri atau kanan, gangguan konduksi ventrikel, perubahan segmen ST, serta pemanjangan heart rate corrected QT (QTc) dan QT dispersion (QTd).⁴³

Sementara itu, pemeriksaan lain yang dipertimbangkan dilakukan sesuai dengan keterlibatan organ tertentu terdiri dari:¹³

- 1) Kulit atau membran mukosa oral: biopsi (histologi, imunofluoresensi)
Biopsi kulit perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis pada pasien LES, terutama jika tidak ditemukan kriteria klinis lainnya. Hasil biopsi menunjukkan perubahan kulit yang merupakan karakteristik penyakit lupus pada sebagian besar pasien.¹²

Lupus band test (LBT) merupakan pemeriksaan biopsi kulit di area nonlesi yang tidak terpapar sinar matahari untuk melihat adanya deposisi IgG, IgA, dan IgM di sepanjang lapisan dermoepidermal. Deposisi imunoglobulin dan/atau komplemen di lapisan dermoepidermal merupakan gambaran histopatologis dari lupus eritematosus. LBT ditemukan positif pada 70% pasien dengan berbagai macam lesi lupus eritematosus jika pemeriksaan dilakukan di area kulit yang tampak normal. Sementara itu, LBT ditemukan positif pada 80% pasien jika pemeriksaan dilakukan di area lesi. Hampir semua pasien dengan keterlibatan renal memiliki hasil LBT positif.¹²

- 2) Sendi: foto polos konvensional, ultrasonografi muskuloskeletal, *magnetic resonance imaging* (MRI)
- 3) Otot: kreatinin kinase, elektromiografi (EMG), MRI, biopsi otot
- 4) Ginjal: ultrasonografi, biopsi ginjal
- 5) Jantung: ekokardiografi, kateterisasi jantung, MRI jantung, skintigrafi miokardium, angiografi koroner
- 6) Paru: foto toraks, *high-resolution computed tomography* (HRCT) bila ada kecurigaan keterlibatan parenkim paru, uji faal paru (spirometri, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*/DLCO) jika diperlukan, *bronchoalveolar lavage* (BAL) sesuai indikasi
- 7) Mata: funduskopi, pemeriksaan tertentu pada pasien dengan obat antimalaria
- 8) Sistem saraf pusat dan perifer: elektroensefalografi (EEG), MRI, CT scan, analisis cairan serebrospinal, angiografi, pemeriksaan neuropsikiatri, pemeriksaan konduksi saraf

Daftar Pustaka

1. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep 12;40(9):1725–1725.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–1277.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
4. Petri M, Goldman D, Madger LS. Validation of proposed EULAR/ACR SLE classification criteria versus SLICC SLE classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(suppl 10).
5. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1785–96.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–12.
7. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. Eular On-line Course Rheum Dis. 2012;476–505.
8. Hinojosa-Azaola A, Sánchex-Guerrero J. Overview and clinical presentation. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 304–9.
9. Navarra S V, Torralba TP. The musculoskeletal system and bone metabolism. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 333–40.

10. Sutrisno RN, Rahmadi AR, Novita N, Hamijoyo L. Most Frequent Musculoskeletal Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Indones J Rheumatol*. 2018;9(2):13–7.
11. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Aertzblatt Online*. 2015;112:423–32.
12. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;834291.
13. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423–32.
14. Putra SD, Ardisasmita MN, Hamijoyo L. Neuropsychiatric manifestation screening among systemic lupus erythematosus patients in Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Indones J Rheumatol*. 2017;9(2):18–22.
15. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Cardiopulmonary disease in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 352–62.
16. Manzi S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus Basic, applied, and clinical aspects*. Oxford; 2016. p. 373–81.
17. Hallegua DS, Venuturupalli S. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 415–25.
18. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2971–2977.
19. Rosenbaum JT, Trune DR, Barkhuizen A, Lim L. Ocular, aural, and oral manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia; 2013. p. 393–400.
20. Clowse MEB. Pregnancy in women with SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 455–63.
21. Glezer A, Paraiba DB, de Carvalho JF. The prolactin role in systemic lupus erythematosus: where we are. *Rev Bras Reum*. 2009;49(2):153–63.
22. Karpouzias GA. Hematologic and lymphoid abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 426–37.
23. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269–1274.
24. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S120–S132.
25. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European

- Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771–82.
26. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):71–81.
 27. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17–23.
 28. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S, Hongsongkiet S, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pacific J allergy Immunol*. 2013;31(4):292–298.
 29. Sridaran S, Ansari MQ. Sensitivity and specificity of the anti-nuclear antibody (ANA) indirect immunofluorescent assay (IIFA) at varying titers for diagnosing LES: an evidence based approach for assessing the utility of ANA tests in the clinical setting. *Austin J Pathol Lab Med*. 2015;2(1):1014.
 30. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med*. 2013;126(4):342–348.
 31. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):428–438.
 32. Alsaed OS, Alamlih LI, Al-Radideh O, Chandra P, Alemadi S, Al-Allaf A-W. Clinical utility of ANA-ELISA vs ANA-immunofluorescence in connective tissue diseases. *Sci Rep*. 2021 Apr 15;11(1):8229.
 33. Kavanaugh AF, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5):546–555.
 34. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;321359.
 35. Quismorio FP, Torralba KD. Clinical application of serologic test, serum protein abnormalities, and other clinical laboratory test in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 526–40.
 36. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Cantor RS, Petri M. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1217–1223.
 37. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1030–1044.

38. Wei P, Li C, Qiang L, He J, Li Z, Hua H. Role of salivary anti-SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(2):e156–e160.
39. Sánchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH. Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1055–1061.
40. Rao L, Liu G, Li C, Li Y, Wang Z, Zhou Z, et al. Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1710–1714.
41. Unlu O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75–84.
42. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45.
43. Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S, Krantz MJ, Huynh T. Electrocardiographic findings in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):128–135.

BAB V

Penilaian Aktivitas Penyakit LES

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Aktivitas penyakit LES dan kerusakan organ direkomendasikan dinilai secara berkala sesuai dengan kondisi pasien.	I	A	9,6
2	Penilaian aktivitas penyakit LES direkomendasikan dilakukan dengan memperhatikan manifestasi organ/klinis yang paling berat atau dapat menggunakan skor SLEDAI atau MEX-SLEDAI.	I	A	9,6

A. Aktivitas Penyakit LES

Frekuensi kunjungan pasien LES yang optimal dapat bervariasi, mulai dari setiap beberapa hari pada pasien Lupus Nefritis yang aktif hingga setiap 3 bulan pada pasien LES tanpa gejala yang sudah berlangsung lama. Sehingga frekuensi kunjungan disesuaikan oleh penilaian masing-masing dokter yang menangani. Penilaian aktivitas penyakit dilakukan setiap kunjungan.¹

Penilaian aktivitas penyakit LES diperlukan untuk menentukan kesesuaian rencana terapi bagi setiap individu. Penilaian ini dilakukan sejak awal penegakan diagnosis.² Instrumen tervalidasi yang paling sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit adalah *SLE Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI or SLEDAI-2K) dan *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI).^{1,3}

SLEDAI diperkenalkan pertama kali pada tahun 1985 sebagai indeks global yang menilai aktivitas penyakit LES dalam 10 hari terakhir. SLEDAI terdiri atas 24 variabel klinis dan laboratorium yang mencakup sembilan sistem organ. Setiap variabel memiliki definisi operasional dan skor 1-8 (**Lampiran 1**). Skor SLEDAI dikelompokkan menjadi tanpa aktivitas penyakit (skor 0), aktivitas penyakit ringan (skor 1-5), aktivitas penyakit sedang (skor 6-10), aktivitas penyakit berat (skor 11-19), aktivitas penyakit sangat berat (skor ≥ 20).⁴ Selain menentukan aktivitas penyakit, SLEDAI juga digunakan untuk menentukan luaran penyakit yaitu kekambuhan (peningkatan skor >3), perbaikan (penurunan skor >3), persisten aktif (perubahan skor $\pm 1-3$), dan remisi (skor 0).⁵

SLEDAI-2K adalah versi SLEDAI asli tahun 2002. Dalam indeks asli, variabel ruam, alopesia, lesi membran mukosa, dan proteinuria dihitung aktif hanya jika variabel

tersebut mewakili kejadian pertama atau kekambuhan (untuk membedakannya dari lesi kronis); sebaliknya, versi 2K menilai adanya ruam, alopesia, atau ulkus mukosa, dan proteinuria baru, berulang, atau persisten > 0,5 g/24 jam. Kriteria Modifikasi SLEDAI-2K adalah menggunakan SLEDAI-2K tanpa menghitung variabel imunologi. Menurut penelitian oleh Uribe dkk (2004), Modifikasi SLEDAI-2K memiliki metrik yang paling baik dengan sensitivitas 76% dan spesifisitas 100% dibandingkan dengan *Systemic Lupus Activity Measured-Revised* (SLAM-R) dan MEX-SLEDAI, dengan SLEDAI-2K sebagai acuan baku emas.⁶

MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada layanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas laboratorium canggih seperti pemeriksaan DNA, komplemen, dan imunologi (**Lampiran 2**).⁵ Skor MEX-SLEDAI ini mencakup 24 variabel utama yang ditentukan secara spesifik dan dikelompokkan berdasarkan organ target, dengan skor maksimum 32 poin.⁶ Pengelompokan aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI adalah sebagai berikut: remisi (skor 0-1), ringan (skor 2-5), sedang (6-9), berat (10-13), dan sangat berat (≥ 14).⁷

Pengelolaan LES dilakukan dengan berpedoman pada derajat aktivitas penyakit berdasarkan manifestasi klinis atau perhitungan skor SLEDAI-2K atau MEX-SLEDAI. **Tabel 5.1** merangkum manifestasi klinis LES Non-Renal sesuai dengan derajat penyakitnya. Derajat aktivitas LES renal akan dibahas lebih lanjut pada bab **LES Renal/Nefritis Lupus**. Derajat aktivitas LES ditentukan berdasarkan manifestasi klinis atau skor SLEDAI/MEX-SLEDAI yang lebih berat.

Tabel 5.1 Penetapan derajat aktivitas LES Non-Renal

LES ringan	LES sedang	LES berat
Alopesia difus	Alopesia dengan inflamasi kulit kepala	Enteritis
Artralgia/arthritis ringan	Arthritis sedang-berat	Vaskulitis mesenterik
Mialgia	Demam	Miositis
Kelelahan	Hepatitis	Pneumonitis
Ruam kulit yang berhubungan dengan lupus $\leq 9\%$ LPT	Pleuritis	Pleuritis berat dengan efusi pleura
Ulkus oral	Perikarditis	<i>Diffuse alveolar hemorrhage</i> (DAH)
Trombosit 50-100.000/mm ³	Ruam kulit hingga 9-18% LPT	Perikarditis dengan tamponade jantung
	Vaskulitis kulit $\leq 18\%$ luas permukaan tubuh	Vaskulitis serebral, kejang, myelitis transversa, meningitis, serebritis, neuritis optik
	Trombosit 20.000-50.000/mm ³	Psikosis, sindrom delirium akut
	Anemia hemolitik (Hb>8gr/dL)	Ruam kulit >18% LPT
		Trombosit <20.000/mm ³ atau dengan manifestasi perdarahan
		Anemia hemolitik autoimun berat (Hb ≤ 8 gr/dL)
ATAU SLEDAI <6	ATAU SLEDAI 6-12	ATAU SLEDAI ≥ 12
ATAU MEX-SLEDAI 2-5	ATAU MEX-SLEDAI 6-9	ATAU MEX-SLEDAI ≥ 10

Keterangan: Penilaian aktivitas penyakit berdasarkan manifestasi klinis yang dominan atau perhitungan skor SLEDAI atau MEX-SLEDAI. Jika ditemukan perbedaan antara manifestasi klinis dan perhitungan skor aktivitas penyakit, maka penilaian klinis merupakan kunci utama. Klasifikasi LES menjadi: (a) LES ringan bersifat stabil dan *non-life or organ-threatening*; (b) LES sedang menunjukkan manifestasi yang lebih serius; (c) LES berat bersifat *life or organ-threatening*. LPT, luas permukaan tubuh.

Tabel 5.2 Definisi keterlibatan organ

Manifestasi	Keterangan
Atralgia	Nyeri sendi tanpa tanda radang sendi yang nyata. ⁸
Artritis	Ringan:⁸ Nyeri sendi dengan pembengkakan minimal. Tidak ada kehilangan fungsi yang signifikan. Gejala dapat datang dan pergi (bersifat intermiten). Kaku pagi yang minimal ≤ 30 menit. ≤ 2 sendi yang terlibat. Sedang:⁸ Pembengkakan dan rasa nyeri sendi yang terlihat. Kaku pagi yang berlangsung >30 menit. Beberapa keterbatasan dalam gerakan sendi dan aktivitas harian. Oligo maupun poliartritis. Berat:⁸ Pembengkakan oligo maupun poliartritis signifikan, deformitas, atau ketidakstabilan pada sendi. Nyeri yang persisten, membatasi mobilitas. Kaku yang parah, sering kali berlangsung selama berjam-jam. <i>Arthropathy Jaccoud</i> pada lupus Dapat menyebabkan kecacatan jika tidak diobati. Note: jika ditemukan erosi sendi dipikirkan manifestasi Rhupus
Enteritis	Inflamasi pada dinding usus yang dapat berpotensi iskemik usus, perforasi, dengan manifestasi klinis yang berat meliputi nyeri perut/mual/muntah/diare /demam yang bukan disebabkan oleh infeksi. ⁹⁻¹¹
Efusi pleura	Ringan:¹²⁻¹⁴ Nyeri dada pleuritik, batuk, tanpa sesak, efusi pleura minimal atau tidak ada efusi pleura. Berat:¹²⁻¹⁴ Nyeri dada pleuritik, batuk yang lebih berat. disertai sesak berat dan efusi pleura yang signifikan.
Miositis	Miositis biasanya melibatkan kelemahan otot-otot proksimal, terutama pada ekstremitas atas dan bawah yang mengganggu aktivitas sehari-hari seperti bangun dari posisi duduk atau menyisir rambut. ¹⁵⁻¹⁷
Anemia hemolitik	Hb ≤ 8mg/dL termasuk aktivitas LES derajat berat Hb > 8mg/dL termasuk aktivitas LES derajat sedang

Physician Global Assessment (PGA) atau penilaian global dokter merupakan salah satu instrument yang dapat digunakan dalam menilai aktivitas penyakit dalam 1 bulan terakhir. Penilaian dilakukan oleh dokter yang merawat pasien, menilai aktivitas penyakit secara keseluruhan, dengan mempertimbangkan tingkat keparahan manifestasi klinis yang aktif dan hasil laboratorium, tetapi tidak

termasuk kerusakan organ permanen, serologi dan hasil subjektif yang tidak berhubungan dengan aktivitas penyakit. Skor PGA adalah 0-3 berdasarkan *visual analog scale* (VAS), 0: tidak ada aktivitas, $\geq 0,5$ -1: aktivitas ringan, >1 - ≤ 2 : aktivitas sedang, >2 -3 aktivitas berat, dan 3 aktivitas yang sangat berat.¹⁸

Daftar Pustaka

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;83(1):15–29.
2. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785–96.
3. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685–708.
4. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol*. 2000;27(8):1892–1895.
5. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(2):377–379.
6. Uribe AG, Vilá LM, Jr GM, Sanchez ML, Reveille JD. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised , the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31(10):1934.
7. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1551–1558.
8. Ceccarelli F, Govoni M, Piga M, Cassone G, Cantatore FP, Olivieri G, et al. Arthritis in Systemic Lupus Erythematosus: From 2022 International GISEA/OEG Symposium. *J Clin Med*. 2022 Oct 12;11(20):6016.
9. Potera J, Palomera Tejeda E, Arora S, Manadan AM. Lupus Enteritis: An Uncommon Presentation of Lupus Flare. *Cureus*. 2021 Sep 16;13(9):e18030.
10. Janssens P, Arnaud L, Galicier L, Mathian A, Hie M, Sene D, et al. Lupus enteritis: from clinical findings to therapeutic management. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Dec 3;8(1):67.
11. Smith LW, Petri M. Lupus Enteritis. *J Clin Rheumatol*. 2013 Mar;19(2):84–6.
12. Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar 18;14(3):276.
13. Good JT, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus Pleuritis. *Chest*. 1983 Dec;84(6):714–8.
14. Shin J Il, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022 Nov 13;11(22):6714.
15. Ibrahim MK, Mousa AS, Al-Azzawi AM. Myositis: A Rare First Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2024 Sep 24;16(9):e70090.

16. Tiniakou E, Goldman D, Corse A, Mammen A. Clinical and histopathological features of myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000635.
17. Liang Y, Leng R-X, Pan H-F, Ye D-Q. Associated Variables of Myositis in Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit*. 2017 May 26;23:2543–9.
18. Piga M, Chessa E, Morand EF, Ugarte-Gil MF, Tektonidou M, van Vollenhoven R, et al. Physician Global Assessment International Standardisation Consensus in Systemic Lupus Erythematosus: the PISCOS study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jun;4(6):e441–9.

BAB VI

Pengelolaan Pasien LES

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Target terapi ideal yang direkomendasikan adalah mencapai remisi sesuai <i>Definition of Remission in SLE</i> (DORIS), atau sebagai alternatif mencapai <i>Lupus Low Disease Activity State</i> (LLDAS).	I	A	9,9
2	Pengelolaan pasien LES direkomendasikan terdiri dari nonfarmakologi dan farmakologi.	I	A	9,8
3	Tata laksana pengelolaan farmakologi pada LES direkomendasikan mengikuti derajat manifestasi organ/ klinis yang paling berat.	I	A	9,6
4	Glukokortikoid (GC) direkomendasikan sebagai terapi LES dengan dosis dan lama pemberian sesuai dengan aktivitas penyakit.	II	B	9,8
5	Hidroksiklorokuin (HCQ) direkomendasikan pada semua pasien LES, kecuali ditemukan kontraindikasi.	I	A	9,3
6	Pemberian agen immunosupresan direkomendasikan untuk dikombinasi dengan glukokortikoid sesuai aktivitas penyakit dan organ yang terlibat.	I	A	9,5
7	Penilaian dan pengendalian komorbid direkomendasikan untuk dilakukan secara berkala sesuai dengan kondisi pasien.	II	B	9,7

1. Target terapi ideal yang direkomendasikan adalah mencapai remisi sesuai *Definition of Remission in SLE* (DORIS), atau sebagai alternatif mencapai *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) (I/A).

Pengelolaan pasien LES memerlukan pendekatan holistik yang meliputi edukasi, program rehabilitasi, dan terapi medikamentosa. Target pengelolaan LES adalah mencapai remisi dan mencegah kekambuhan. Jika remisi tidak dapat dicapai maka target pengelolaan adalah mencapai *lupus low disease activity state* (LLDAS). Tujuan jangka panjang pengelolaan pasien LES adalah mencegah kerusakan organ, menghambat komorbiditas, menghindari atau mengurangi risiko toksisitas obat, dan menjaga kualitas hidup tetap optimal.^{1,2}

Berdasarkan rekomendasi manajemen LES oleh *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) 2023, target terapi pada LES adalah

mencapai remisi sesuai definisi oleh *Definition of Remission In SLE* (DORIS). Definisi **remisi** yang digunakan oleh DORIS adalah sebagai berikut:³

1. Skor SLEDAI-2K secara klinis= 0
2. *Physician's Global Assessment* (PGA) < 0,5 (0-3)
 - terlepas dari apapun hasil serologinya (anti dsDNA atau komplemen);
 - pasien boleh dalam terapi anti-malaria, glukokortikoid dosis rendah (setara prednisolon ≤ 5 mg/hari), dan/atau imunosupresan dosis stabil, termasuk obat biologis.

Sebagai alternatif, apabila tidak dapat mencapai remisi berdasarkan definisi diatas, kriteria status aktivitas penyakit lupus rendah atau dikenal sebagai *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) juga dapat digunakan sebagai target terapi.⁴ Keadaan **LLDAS** didefinisikan sebagai berikut:⁵

- 1) Skor SLEDAI-2K ≤ 4 tanpa disertai aktivitas pada sistem organ mayor (ginjal, sistem saraf pusat, jantung paru, vaskulitis, demam) dan tanpa adanya anemia hemolitik atau aktivitas gastrointestinal
- 2) Tidak ditemukan manifestasi baru dari aktivitas penyakit lupus dibandingkan dengan penilaian sebelumnya
- 3) *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI PGA ≤ 1 (skala 0-3)
- 4) Dosis prednisolon saat ini $\leq 7,5$ mg/hari atau setara
- 5) Pengobatan imunosupresan dan/atau agen biologis yang telah disetujui, dapat ditoleransi dengan baik pada dosis standar pemeliharaan

Target terapi mencapai DORIS remisi atau LLDAS telah terbukti berhubungan dengan memperlambat progresivitas penyakit, menurunkan kerusakan akibat penyakit LES dan mengurangi mortalitas.⁶⁻⁹ Penelitian observasi jangka panjang juga menunjukkan jika mencapai target terapi ini mengurangi risiko kekambuhan (flare) pada LES.^{9,10}

2. Pengelolaan pasien LES direkomendasikan terdiri dari nonfarmakologi dan farmakologi (I/A).

Nonfarmakologi terdiri atas edukasi dan rehabilitasi medik:

A. Edukasi

Edukasi kepada pasien merupakan hal yang tidak terpisah dari tatalaksana LES. Seluruh pasien yang baru didiagnosis LES atau baru menjalani pengobatan harus mendapat edukasi dari tenaga kesehatan. Edukasi juga sebaiknya melibatkan keluarga pasien.¹ Materi edukasi yang

harus disampaikan dokter pada pasien LES antara lain:

1. Penjelasan mengenai manifestasi LES dan organ tubuh yang terlibat¹
2. Pola hidup sehat
 - a) Aktivitas fisik dan olahraga

Pada saat aktivitas penyakit lupus tinggi, pasien diminta beristirahat. Jika terdapat perbaikan, pasien LES direkomendasikan untuk tetap beraktivitas. Aktivitas fisik dan olahraga dapat membantu mengurangi gejala kelelahan, gangguan tidur, dan risiko kardiovaskular pada pasien LES. Jenis olahraga yang direkomendasikan antara lain berenang, berjalan kaki, bersepeda, dan aerobik *low impact*.¹ Olahraga dilakukan secara berkesinambungan sesuai dengan aktivitas penyakit.¹¹
 - b) Nutrisi

Pasien LES perlu diberi nutrisi optimal yang terdiri dari kalori, protein, lemak tidak jenuh, dan mikronutrien. Bagi pasien dengan berat badan berlebih dan berisiko kardiovaskular direkomendasikan untuk dilakukan restriksi kalori.^{12,13} Pada pasien dengan nefritis lupus, nutrisi disesuaikan dengan diet untuk gangguan ginjal.
 - c) Hindari aktivitas merokok dan paparan asap rokok dari orang lain^{1,14}
 - d) Istirahat yang cukup
 - e) Mengurangi stress berlebihan
3. Penggunaan tabir surya

Radiasi ultraviolet dapat menginduksi lupus kutaneus. Tabir surya dapat mencegah ruam diskoid dan ruam subakut serta menurunkan gejala sistemik (seperti penyakit ginjal), trombositopenia. Disarankan penggunaan tabir surya yang memiliki perlindungan terhadap UVA dan UVB dengan SPF ≥ 30 ,¹⁵ setidaknya 15 menit sebelum beraktivitas di luar ruangan dan mengenakan pakaian yang dapat melindungi dari paparan sinar matahari.¹
4. Kesehatan Perempuan
 - a) Perencanaan kehamilan

Pasien LES dapat merencanakan kehamilan setelah ≥ 6 bulan berada pada fase remisi karena berkaitan dengan prognosis yang lebih baik untuk ibu dan janin.^{16,17}
 - b) Penggunaan obat-obatan dalam kehamilan
 - Penggunaan metotreksat, siklofosfamid, dan mikofenolat

harus dihentikan selama ≥ 3 bulan sebelum merencanakan kehamilan. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) tidak boleh diberikan pada trimester tiga kehamilan.¹⁶

- Hidroksiklorokuin, azatioprin, siklosporin A, dan takrolimus dapat digunakan selama kehamilan dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko¹⁸
- Harap berkonsultasi dengan dokter spesialis untuk panduan penggunaan obat-obatan LES selama kehamilan.

Penjelasan lebih lanjut dapat dilihat pada bab **LES pada Kondisi Khusus**

c) Penapisan keganasan

Pasien LES perempuan memiliki risiko keganasan payudara, ovarium, dan endometrium yang sama dengan populasi umum, sehingga penapisan keganasan sesuai dengan rekomendasi pada populasi umum.¹⁸

d) Metode kontrasepsi

- Metode kontrasepsi yang dapat digunakan untuk seluruh pasien wanita dengan LES adalah *intrauterine device* (IUD).¹⁸
- Penggunaan kondom memiliki efektivitas 90%.¹⁹
- Pada pasien wanita dengan antibodi antifosfolipid positif, penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi harus dihindari.¹⁸
- Kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung progesteron (pil, injeksi, IUD, atau implan) tidak dikontraindikasikan untuk pasien LES dan/atau APS, tetapi harus memperhitungkan risiko trombosis.¹⁸

5. Pemantauan ke dokter

Pemantauan pasien bergantung pada aktivitas penyakit. Pada pasien dengan penyakit aktif pemantauan dilakukan lebih sering, setidaknya setiap bulan. Pada pasien dengan aktivitas penyakit yang sudah terkendali, waktu pemantauan dapat diperpanjang sampai tiga bulan.¹⁵

6. Mengenali gejala-gejala kekambuhan

Pasien LES harus diberikan edukasi mengenai tanda-tanda kekambuhan, seperti demam, penurunan berat badan, ruam baru, kerontokan rambut yang bertambah, nyeri dan pembengkakan sendi, serta lesi oral baru.¹⁵

B. Program rehabilitasi

Pada pasien LES, kapasitas aerobik menurun sekitar 30-40%. LES berkaitan dengan kelelahan, risiko kardiovaskular, obesitas, gejala muskuloskeletal, gangguan tidur, dan penurunan kualitas hidup. Pasien LES harus didorong untuk tetap aktif secara fisik dan berolahraga. Olahraga bertujuan untuk menguatkan otot dan meningkatkan ketahanan fisik tanpa menambah stres pada sendi. Jenis olahraga yang dapat direkomendasikan antara lain berjalan kaki, latihan aerobik ringan, berenang, dan bersepeda. Penggunaan alat khusus untuk melindungi sendi, seperti *splint*, dapat dilakukan jika dibutuhkan.^{15,20}

3. Tata laksana pengelolaan farmakologi pada LES direkomendasikan mengikuti derajat manifestasi organ/klinis yang paling berat (I/A).

Pemberian terapi farmakologi pada pasien lupus berupa anti malaria, kortikosteroid dan imunosupresan dan juga agen biologik. Penentuan terapi berdasarkan aktivitas penyakit dan organ yang terlibat. Jika didapatkan lebih dari 2 organ yang terlibat maka pemilihan imunosupresan mengikuti keterlibatan organ yang terberat, misalnya pasien mengalami keterlibatan mukokutan (ruam malar) dan ginjal (nefritis kelas IV), maka pilihan terapi mengikuti keterlibatan ginjal.

4. Glukokortikoid (GC) direkomendasikan sebagai terapi LES dengan dosis dan lama pemberian sesuai dengan aktivitas penyakit (II/B).

Glukokortikoid (GC) direkomendasikan sebagai lini pertama pada LES menyesuaikan dengan derajat aktivitas penyakit. Glukokortikoid dosis tinggi direkomendasikan pada kondisi LES berat dengan *organ-threatening*. Pemberian dosis pulse secara intravena memberikan efek terapeutik yang segera dan memungkinkan penggunaan dosis awal GC oral yang lebih rendah. Pemberian dosis pulse metilprednisolon intravena (umumnya 125-1000 mg/hari selama 1-3 hari) memanfaatkan efek non-genomik langsung dari GC dan memungkinkan penurunan dosis GC oral lebih cepat.^{21,22} Dosis awal GC oral bergantung pada tingkat keparahan penyakit. Protokol pemberian GC untuk induksi dan pemeliharaan remisi sangat bervariasi mulai dari dosis tinggi (0,5-1 mg/kg/hari), sedang (0,2-0,5 mg/kg/ hari), dan rendah (0,1-0,2 mg/kg/hari).

Glukokortikoid harus digunakan secara hati-hati dengan dosis minimal yang efektif karena berkaitan dengan efek samping dan kerusakan organ. Sebuah penelitian kohort menyebutkan bahwa pasien yang mendapat GC dengan

dosis prednisolon $\geq 7,5$ mg/hari atau setara mengalami peningkatan risiko kerusakan organ sebesar 1,7 kali dibandingkan pasien yang mendapat dosis $< 7,5$ mg/hari.²³

Efek samping pemberian GC antara lain infeksi, diabetes, hipertensi, katarak, osteoporosis, dan sindrom Cushing. Efek GC terhadap *bone mineral density* (BMD) dapat terjadi lebih awal. Risiko fraktur ditemukan sebesar 20% dengan dosis harian prednisolon ≤ 5 mg dan 60% dengan dosis harian ≥ 20 mg sehingga disarankan agar mendapat suplemen kalsium dan vitamin D. Selain itu dipertimbangkan terapi anti osteoporosis.²⁴

Terdapat berbagai jenis GC berdasarkan waktu kerja dan sediaannya. Pemilihan jenis, dosis, dan sediaan GC bergantung pada beberapa faktor diantaranya aktivitas penyakit, organ yang terlibat, serta faktor individu.²⁵

Tabel 6.1 Profil farmakologi obat steroid²⁵

Jenis steroid	Dosis ekuivalen (mg)	Waktu paruh plasma (menit)	Waktu paruh biologis (jam)	Efek anti-inflamasi relatif	Efek mineralokor tikoid relatif	Ikatan protein
Kerja pendek						
Kortison	25	30	8-12	0,8	0,8	Tidak ada
Kortisol	20	90-120	8-12	1	1	Sangat tinggi
Kerja menengah						
Metilprednisolon	4	>180	12-36	5	0,5	Tidak ada
Prednisolon	5	200	12-36	4	0,6	Tinggi
Prednison	5	200	12-36	4	0,6	Sangat tinggi
Triamsinolon	4	200	12-36	5	0	Tinggi
Kerja panjang						
Deksametason	0,75	180-270	48	25	0	Tinggi
Betametason	0,65	180-300	48	25	0	Tinggi

Keterangan: tidak dianjurkan menggunakan steroid kerja panjang untuk penggunaan jangka panjang

Penurunan dosis dan penghentian glukokortikoid

Penggunaan GC jangka panjang dapat menyebabkan supresi pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA). Efek ini muncul pada waktu yang berbeda-beda pada setiap individu, tergantung dosis steroid dan sensitivitas tubuh terhadap kortikosteroid. Diperkirakan dosis prednisolon $\geq 7,5$ mg/hari atau setara selama tiga minggu dapat menyebabkan insufisiensi adrenal apabila steroid dihentikan secara langsung, sehingga penurunan dosis

kortikosteroid harus dilakukan secara perlahan-lahan pada pemberian lebih dari 2 minggu.²⁵

Pada pasien LES yang telah menunjukkan perbaikan pada aktivitas penyakit atau remisi, GC umumnya diturunkan hingga mencapai dosis minimal yang masih efektif dan selanjutnya diusahakan untuk menghentikan GC.²⁵ Penurunan dosis GC dapat dimulai setelah 1-2 minggu pemberian (dengan respons positif) atau jika imunosupresan telah ditambahkan dalam regimen terapi.²⁶

Penurunan dosis steroid harus dilakukan secara hati-hati dan tidak boleh dilakukan terlalu cepat atau terlalu lambat, karena berhubungan dengan kekambuhan, gejala *withdrawal*, atau peningkatan toksisitas steroid. Jika pada proses penurunan dosis steroid pasien mengalami kekambuhan, dosis harus ditingkatkan hingga dosis efektif awal selama beberapa minggu sebelum proses penurunan dosis dimulai kembali.²⁵

Tidak ada panduan khusus yang membahas tentang tatacara penurunan dosis steroid. Pada pasien yang mengonsumsi steroid dalam dosis terbagi, tindakan awal adalah mengubah frekuensi konsumsi obat menjadi dosis tunggal di pagi hari. Setelah fase tersebut, dosis diturunkan perlahan, bergantung pada dosis awal steroid, aktivitas penyakit, respons pasien terhadap steroid dan reaksi pasien selama proses penurunan dosis. Penurunan dosis dapat dilakukan dengan cara mengurangi dosis sebesar 5-10% per minggu sampai dosis 0,25 mg/kgBB/hari, selanjutnya diturunkan lebih lambat sampai tercapai dosis pemeliharaan. Hal ini berbeda pada setiap individu. Metode penurunan dosis steroid secara lambat memiliki risiko insufisiensi adrenal yang lebih rendah.^{25,26}

OAINS (Obat Antiinflamasi Non Steroid)

Pasien LES dapat menggunakan OAINS untuk mengobati artralgia, kelelahan, mialgia, serositis, sinovitis, nyeri jaringan lunak, dan nyeri kepala. Pemberian OAINS terhadap 925 pasien LES pada praktik klinis sehari-hari dilaporkan mencapai 77% meskipun penggunaannya pada kelompok pasien ini belum disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat. Beberapa obat dari golongan ini yang sering digunakan antara lain naproksen dan ibuprofen.²⁷⁻²⁹

Beberapa penelitian terdahulu menemukan efektivitas OAINS pada pasien LES antara lain mampu memperbaiki kondisi lupus subakut, menginduksi remisi pada 39% pasien yang diberi kombinasi aspirin dan tirah baring, serta memperbaiki kondisi klinis pada 69% pasien yang diberi ibuprofen.²¹

Pemberian OAINS selektif COX-2, celecoxib, dari sebuah telaah literatur diketahui aman dan efektif pada pasien LES yang didominasi gejala muskuloskeletal dengan sedikit keterlibatan organ yang berat.²⁹ Pemberian OAINS dapat dilakukan dengan hati-hati pada LES ringan untuk mengontrol beberapa gejala (artralgia, demam, mialgia) setelah mempertimbangkan manfaat dan risikonya sebab meningitis aseptik, reaksi alergi, serta toksisitas ginjal dan hati dilaporkan meningkat pada pasien LES pada penggunaan obat ini. Risiko gagal ginjal akut pada pasien nefritis lupus perlu diwaspadai sehingga pemberian OAINS sebaiknya dihindari jika terdapat keterlibatan ginjal. Kewaspadaan pemberian OAINS juga diperlukan pada kehamilan.¹⁵

5. Hidroksiklorokuin (HCQ) direkomendasikan pada semua pasien LES, kecuali ditemukan kontraindikasi (I/A).

Penggunaan obat antimalaria hidroksiklorokuin (HCQ) dan klorokuin memiliki efek positif bagi pasien LES, yaitu meningkatkan kesintasan dan remisi, menurunkan angka kekambuhan, menurunkan aktivitas penyakit dan infeksi, memberi dampak positif terhadap profil lipid, mencegah trombotik, dan mencegah kegagalan organ.^{15,30} Hidroksiklorokuin juga diketahui memiliki efek meningkatkan BMD.³⁰ Hidroksiklorokuin merupakan terapi utama pada LES. Meta-analisis terkait pemberian hidroksiklorokuin dan angka mortalitas pasien LES menunjukkan bahwa mortalitas pasien LES yang menerima hidroksiklorokuin lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (HR=0.46).³¹

Pemberian antimalaria perlu dipertimbangkan untuk semua pasien LES, dengan memperhatikan efek samping dan komorbiditas pasien. Antimalaria bisa dilanjutkan apabila pasien sedang hamil atau menyusui.^{2,15,30}

Dosis HCQ yang dapat diberikan adalah $\leq 6,5$ mg/kgBB/hari, namun sebaiknya tidak melebihi 5 mg/kg/hari.^{32,33} Sedangkan dosis klorokuin adalah ≤ 3 mg/kgBB/hari, namun sebaiknya tidak melebihi 2,3 mg/kg/hari.^{15,34} Klorokuin basa 150 mg setara dengan dosis klorokuin fosfat 250 mg atau klorokuin sulfat 200 mg. Umumnya, klorokuin diberikan dengan dosis 250 mg/hari. Klorokuin merupakan alternatif lain yang dapat diberikan apabila hidroksiklorokuin tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi, meskipun efek samping toksisitas retina harus lebih diperhatikan.

Pemberian terapi antimalaria dapat menyebabkan toksisitas pada retina. Penelitian epidemiologi menemukan bahwa prevalensi retinopati akibat penggunaan hidroksiklorokuin jangka panjang (setidaknya lima tahun) adalah 7,5%.³³ Durasi penggunaan HCQ dan dosis kumulatif yang lebih tinggi merupakan faktor risiko toksisitas retina akibat penggunaan HCQ.³⁵⁻³⁸ Toksisitas retina tidak

dapat diobati, tetapi penglihatan sentral dapat dipertahankan bila kerusakan dapat dideteksi sebelum terjadi perubahan pada lapisan epitel pigmen retina (RPE). Tujuan skrining retinopati adalah mengenali tanda-tanda definitif toksisitas sedini mungkin untuk mencegah kehilangan tajam penglihatan.³⁹

Tabel 6.2 Pemeriksaan mata pada evaluasi awal dan lanjutan³⁹

Evaluasi awal	• Data dasar berupa pemeriksaan tajam penglihatan dengan koreksi, tes penglihatan warna, dan tes kontras sensitivitas • Pemeriksaan fundus pada makula untuk menyingkirkan penyakit retina lain yang sudah ada sebelumnya (dilakukan dalam satu tahun penggunaan HCQ) • Pemeriksaan lapang pandang otomatis dan SD OCT dilakukan jika terdapat makulopati, seperti lesi makula atau glaukoma*
Evaluasi lanjutan	Pemeriksaan tahunan dengan modalitas skrining sesuai Tabel 6.3 . Pemeriksaan tersebut dilakukan setelah 5 tahun penggunaan HCQ/CQ atau lebih cepat apabila memiliki faktor risiko mayor (Tabel 6.4)

Keterangan: CQ: klorokuin; HCQ: hidroksiklorokuin; SD OCT: *spectral domain optical coherence tomography*

*Pemeriksaan ini tidak harus dilakukan bila tidak ada abnormalitas pada retina. Bila sudah ada abnormalitas, pemeriksaan ini bisa menjadi pedoman untuk skrining selanjutnya dan menjadi dasar untuk edukasi untuk pasien dan dokter penanggung jawab mengenai penyesuaian dosis dan pentingnya skrining untuk penggunaan obat jangka panjang.

Tabel 6.3 Modalitas skrining mata³⁹

Modalitas skrining mata yang dianjurkan	Modalitas skrining mata yang tidak direkomendasikan
Tes utama (lebih ideal bila dilakukan keduanya) • Lapang pandang otomatis • SD OCT Tes lainnya (bila diperlukan atau bila tersedia) • ERG multifokal • Foto fundus autofluoresen	• Pemeriksaan fundus, kerusakan fotoreseptor sudah terjadi jauh sebelum kerusakan yang kasat mata terjadi. Makulopati <i>Bull's eye</i> terjadi saat sel epitel pigmen retina sudah mengalami kerusakan berat. • <i>Time domain</i> OCT, resolusi tidak cukup untuk mendeteksi perubahan toksik dini. • Foto fundus angiografi fluoresen, hanya dapat mendeteksi defek sel epitel pigmen retina lebih lanjut. • <i>ERG full-field</i>, hanya dapat mendeteksi defek sel epitel pigmen retina lebih lanjut. • <i>Amsler grid</i>, pemeriksaan tidak dapat diandalkan untuk mendeteksi skotoma dini. • Pemeriksaan penglihatan warna, pemeriksaan tidak sensitif maupun spesifik. • EOG, pemeriksaan ini belum divalidasi sebagai tes skrining yang dapat diandalkan.

Keterangan: ERG: elektoretinogram; EOG: elektrookulogram; SDOCT: *spectral domain optical coherence tomography*

Tabel 6.4 Faktor risiko mayor pada toksisitas retinopati⁴⁰

HCQ	>5,0 mg/kg BB/hari
CQ	>2,3 mg/kg BB/hari
Durasi penggunaan	>5 tahun, anggap tidak ada faktor risiko lain
Penyakit ginjal	Laju filtrasi glomerulus subnormal
Obat lain	Penggunaan bersamaan tamoksifen
Penyakit makula	Dapat memengaruhi skrining dan kerentanan terhadap HCQ/CQ

Keterangan: CQ: klorokuin basa; HCQ: hidroksiklorokuin

Tabel 6.5 Panduan penggunaan antimalaria dan pemantauannya⁴⁰

Jenis antimalaria	Sediaan dosis	Dosis	Dosis pada gangguan ginjal	Dosis pada gangguan hepar	Pemantauan
HCQ	200 mg	Pemberian 200-400 mg/hari dan maksimal < 6,5 mg/kgBB/hari	Gunakan dengan hati- hati	Gunakan dengan hati-hati	Darah lengkap, fungsi ginjal, dan fungsi hati setiap 3 bulan. Pemeriksaan mata setelah 5 tahun penggunaan obat atau lebih cepat bila ada faktor risiko mayor
CQ	250 mg*	250 mg/hari. Pada keadaan berat dapat diberikan 500 mg/hari selama dua bulan, dosis diturunkan bertahap	Jika CrCl <10 ml/ menit, kurangi dosis menjadi 50% dosis awal	Gunakan dengan hati-hati	Darah lengkap, fungsi ginjal, dan fungsi hati setiap 3 bulan. Pemeriksaan mata setelah 5 tahun penggunaan obat atau lebih cepat bila ada faktor risiko mayor

Keterangan: CQ: klorokuin; HCQ: hidroksiklorokuin; *sediaan klorokuin fosfat

Catatan: Klorokuin fosfat 250 mg setara dengan dosis klorokuin basa 150 mg atau klorokuin sulfat 200 mg

Penggunaan kuinakrin dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pada kasus toksisitas retina akibat hidroksiklorokuin atau manifestasi kulit, tetapi obat ini belum tersedia di Indonesia.

6. Pemberian agen immunosupresan direkomendasikan untuk dikombinasi dengan glukokortikoid sesuai aktivitas penyakit dan organ yang terlibat (I/A).

Penilaian dan pengendalian komorbid secara dini perlu dilakukan pada pasien dengan LES, sehingga dapat mencegah komplikasi lebih lanjut dan meningkatkan luaran pasien secara keseluruhan.

Obat immunosupresan digunakan dalam tatalaksana LES karena efek immunosupresi dan immunomodulasi yang dimilikinya. Obat immunosupresan juga dapat mengurangi inflamasi, mencegah perburukan keterlibatan organ, dan agar dosis steroid dapat dikurangi (*steroid-sparing agent*) untuk fase pemeliharaan.⁴¹ Sehingga direkomendasikan dimulai sedini mungkin bersamaan dengan pemberian steroid.

Dosis immunosupresan disesuaikan dengan derajat LES. Umumnya, obat immunosupresan diberikan dalam dua fase, yaitu fase awal dan fase lanjut. Fase awal (terapi induksi) diberikan untuk mengontrol aktivitas imunologi, mengurangi aktivitas penyakit, dan mengurangi kerusakan jaringan. Fase lanjut (terapi pemeliharaan) diberikan untuk periode waktu yang lebih panjang dalam dosis yang lebih rendah untuk mempertahankan remisi dan mencegah kekambuhan.⁴¹

Contoh immunosupresan yang digunakan dalam terapi LES antara lain golongan *alkylating agents* (misalnya siklofosamid), penghambat sintesis nukleotida (misalnya azatioprin, mofetil mikofenolat atau asam mikofenolat), dan penghambat kalsineurin (misalnya siklosporin dan takrolimus).²⁷ Pemilihan obat immunosupresan tergantung dari manifestasi penyakit, usia pasien, potensi kehamilan, keamanan, dan biaya.²

Indikasi penggunaan immunosupresan secara umum adalah:⁴¹

- Keterlibatan organ mayor (**Tabel 6.6**) atau keterlibatan ekstensif kulit atau organ lainnya yang refrakter terhadap terapi lain, atau keduanya
- Kegagalan respons terhadap kortikosteroid atau penurunan dosis kortikosteroid (sebagai *steroid-sparing agent*).

Tabel 6.6 Indikasi penggunaan imunosupresan pada keterlibatan organ mayor⁴¹

Organ Terlibat	Patologi
Ginjal	Nefritis proliferatif atau membranosa, atau keduanya
Hematologi	Trombositopenia berat (trombosit <20.000/mm ³)
	Sindrom TTP
	Anemia hemolitik atau aplastik berat, atau neutropenia yang tidak berespons terhadap kortikosteroid
Paru	Pneumonitis lupus atau DAH atau keduanya
Jantung	Miokarditis dengan fungsi ventrikular kiri yang menurun
	Perikarditis dengan ancaman tamponade jantung
Gastrointestinal	Vaskulitis abdominal
Sistem saraf	Myelitis transversa, neuritis optik, psikosis yang refrakter terhadap kortikosteroid, mononeuritis, neuropati perifer berat

Keterangan: TTP: *thrombotic thrombocytopenic purpura*; DAH: *diffuse alveolar haemorrhage*

A. Imunosupresan konvensional

1) Metotreksat

Metotreksat (MTX) adalah antagonis asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase. Metotreksat memiliki efek antiinflamasi multipel terkait dengan kemampuannya menstimulasi pelepasan adenosin yang selanjutnya menekan fungsi inflamasi dari neutrofil, makrofag, dan limfosit. Meskipun demikian, mekanisme kerjanya secara pasti pada pasien lupus masih belum diketahui.⁴²

Beberapa uji klinis terkontrol menunjukkan bahwa metotreksat relatif aman dan dapat ditoleransi dengan baik, terutama pada LES sedang dengan manifestasi kulit dan muskuloskeletal. Manfaat metotreksat adalah memperbaiki manifestasi ruam, artritis, miositis, hipocomplementemia; menurunkan skor SLEDAI atau MEX-SLEDAI; menurunkan rerata dosis prednisolon; dan menghentikan penggunaan siklofosamid. Penggunaan metotreksat memerlukan pemantauan fungsi ginjal, selain darah lengkap dan fungsi hati, sebab risiko toksisitasnya meningkat pada pasien dengan disfungsi ginjal.⁴²

2) Azatioprin

Transformasi azatioprin (AZA) menjadi 6-merkaptopurin lalu menjadi asam tioinosinat dan 6-tioguanin yang diintegrasikan ke dalam DNA dan RNA mampu menghambat proliferasi limfosit. Metabolit obat ini diekskresi melalui ginjal sehingga dosisnya perlu disesuaikan dengan

bersihan kreatinin. Dosis obat 2-3 mg/kg/hari dibagi dalam 1-3 dosis dan dikonsumsi bersama dengan makanan. Dosis obat diturunkan 25% jika bersihan kreatinin 10-30 mL/menit dan 50% jika bersihan kreatinin <10 mL/menit. Pada pasien hemodialisis, obat diberikan setelah hemodialisis.⁴¹

Azatioprin dapat diberikan pada LES non renal sedang-berat dengan kombinasi kortikosteroid dosis sedang-berat. Efek samping azatioprin meliputi gejala gastrointestinal, peningkatan enzim hati, dan mielosupresi. Pemberian azatioprin bersama dengan allopurinol dan warfarin perlu dihindari karena meningkatkan risiko toksisitas.⁴¹

3) Mofetil mikofenolat atau asam mikofenolat

Mofetil mikofenolat (MMF) atau asam mikofenolat (MPA) adalah penghambat enzim inosin monofosfat dehidrogenase yang menghambat sintesis guanosis secara *de novo* tanpa terlibat dalam DNA. Senyawa obat mampu menekan proliferasi limfosit, produksi antibodi, presentasi antigen, migrasi sel dendritik mieloid, dan adhesi molekulnya. Obat mofetil mikofenolat diberikan secara oral dengan dosis 1-3 gram/hari dibagi dalam dua dosis. Dosis asam mikofenolat 360 mg setara dengan mofetil mikofenolat 500 mg. Dosis perlu disesuaikan dengan bersihan kreatinin (maksimal 1 g/hari jika bersihan kreatinin <25 mL/menit). Pemberian obat perlu dihentikan jika hitung leukosit <3500/mm³ atau neutrofil <1300/mm³. Asam mikofenolat atau mofetil mikofenolat dikontraindikasikan pada kehamilan.⁴¹

Efek samping obat antara lain mual, muntah, diare, mielosupresi dan leukopenia (terutama pada pasien hipoalbuminemia), infeksi (virus, bakteri, jamur), peningkatan enzim hati, batuk kering, serta sesak napas.⁴¹

4) Siklosporin A

Siklosporin A adalah penghambat kalsineurin yang bekerja dengan cara mencegah defosforilasi faktor nukleus sel T teraktivasi serta transkripsi IL-2 dan sitokin lainnya pada sel T. Siklosporin A menghambat proliferasi sel T, menurunkan presentasi antigen, dan produksi autoantibodi yang diperantarai sel T.⁴¹

Kadar obat di dalam serum menurun pada kondisi defisiensi empedu, diare, dan hiperkolesterolemia. Pemberian bersama dengan obat lainnya juga dapat meningkatkan (misalnya allopurinol, kolkisin, eritromisin) dan menurunkan (misalnya fenitoin, fenobarbital, rifampin) kadar obat. Metabolit obat diekskresi sebagian besar melalui empedu dan sebagian kecil melalui ginjal.⁴¹

Efek samping pemberian siklosporin A meliputi gejala gastrointestinal ringan, hirsutisme, hiperplasia gingiva, peningkatan alkalin fosfatase, hiperlipidemia, hiperurisemia, tremor, parestesia, dan miopati. Efek samping yang perlu diwaspadai adalah toksisitas ginjal (seperti hipertensi, peningkatan kreatinin) dan toksisitas tubular (seperti hipomagnesemia, hiperkalemia, asidosis).⁴¹

Siklosporin A dapat digunakan pada LES kambuh atau refrakter dengan manifestasi kulit dan hematologi. Dosis pemberiannya 1,5-6 mg/kg/hari dibagi dalam dua dosis dan diminum pada waktu yang sama setiap hari bersama dengan makanan atau di antara waktu makan. Pemberian siklosporin A diketahui mampu menurunkan aktivitas penyakit, titer anti-DNA, sitopenia, dan dosis glukokortikoid. Pemberian obat perlu dihindari pada bersihan kreatinin <60 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, serta penyakit tubulus interstisial tahap lanjut dan atrofi tubulus. Pemberian siklosporin A harus mempertimbangkan kadar obat di dalam darah yaitu <150 ng/mL.⁴¹

5) Takrolimus

Takrolimus adalah penghambat kalsineurin makrolid yang mekanisme kerjanya serupa dengan siklosporin A. Takrolimus diberikan secara oral dengan dosis 1-3 mg/hari dibagi dalam dua dosis pada waktu yang sama setiap hari selama satu tahun pada LES dengan manifestasi muskuloskeletal, kulit, dan nefritis. Pemberian obat perlu dihindari pada bersihan kreatinin <60 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, serta penyakit tubulus-interstisial tahap lanjut dan atrofi tubulus.⁴¹

Efek samping obat seperti toksisitas ginjal, hipertensi, dan hiperkolesterolemia lebih jarang dibandingkan dengan siklosporin A. Selain itu, takrolimus dapat menyebabkan gejala neurologi (seperti tremor, parestesia, kecemasan, delirium, kejang) dan diabetes. Pemberian takrolimus perlu memantau kadar terapeutik obat di dalam darah yaitu <6 ng/mL.⁴¹

6) Voklosporin

Voklosporin, suatu penghambat kalsineurin baru, merupakan analog siklosporin A yang ditujukan untuk terapi nefritis lupus.⁴³ Farmakokinetik obat ini lebih baik dibandingkan dengan golongan penghambat kalsineurin yang lain, seperti takrolimus, siklosporin atau sirolimus.^{43,44}

Voklosporin telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika pada tahun 2021, terutama untuk terapi nefritis lupus yang

terbukti dengan biopsi, kelas III, IV, atau V (kelas V saja atau kombinasi dengan kelas III atau IV), sebagai bagian terapi immunosupresan untuk nefritis lupus.⁴⁵ Sementara rekomendasi *European League Against Rheumatism and European Renal Association* (EULAR/ERA) menggunakan obat ini sebagai tambahan dari mikofenolat mofetil dan dosis rendah steroid pada pasien dengan nefritis lupus.⁴⁶ Penelitian menunjukkan penambahan voklosporin secara signifikan meningkatkan kemungkinan pencapaian target rasio protein kreatinin urin pada bulan ke 3, 6, dan 12.⁴³

7) Siklofosfamid

Siklofosfamid adalah oksazafosforin dengan gugus alkil yang membentuk ikatan kovalen pada DNA. Siklofosfamid mampu menekan produksi antibodi dengan cara menurunkan jumlah sel T dan sel B. Pemberian siklofosfamid secara oral dan injeksi intravena menghasilkan kadar obat dalam plasma yang serupa dengan waktu paruh enam jam. Metabolitnya diekskresi melalui ginjal sehingga dosis pemberiannya perlu disesuaikan dengan bersihan kreatinin.⁴¹

Pemberian siklofosfamid dapat mengikuti protokol:

- Dosis rendah (EUROLUPUS)^{41,47}
Siklofosfamid *pulse* intravena 500 mg setiap dua minggu sampai enam dosis dengan kombinasi metilprednison IV 500-750 mg pada 3 hari pertama (hari ke-1, 2, 3) siklus pertama dan dilanjutkan terapi pemeliharaan dengan azatioprin atau MPAA. Protokol pemberian dapat dilihat pada bagian **Lampiran 4**.
- Dosis standar (*National Institute of Health* (NIH))^{41,48,49}
Siklofosfamid 500-1.000 mg/m² setiap bulan selama enam bulan dilanjutkan setiap tiga bulan. Protokol pemberian dapat dilihat pada bagian **Lampiran 4**.

Dosis siklofosfamid diturunkan 25% pada pasien dengan bersihan kreatinin 25-50 mL/menit dan 30-50% pada pasien dengan bersihan kreatinin <25 mL/ menit. Sementara itu, dosis untuk lansia lebih dari 65 tahun perlu diturunkan setengahnya. Jika pasien menjalani dialisis, obat sebaiknya diberikan 8-12 jam sebelum dialisis.⁴¹

Efek samping pemberian siklofosfamid yang umum antara lain mual, muntah, penipisan rambut, dan alopesia reversibel. Efek samping berat dan jarang ditemukan adalah mielotoksik (risiko trombositopenia dan granulositopenia yang menyebabkan infeksi bakteri dan oportunistik),

gonad (amenorea), dan kandung kemih (sistitis hemoragik) serta keganasan (sindrom mielodisplasia, leukemia akut, dan limfoma non-Hodgkin terutama dengan pemberian >2-3 tahun dan dosis kumulatif >100 gram). Siklofosamid dikontraindikasikan pada kehamilan.⁴¹

Pemberian siklofosamid dosis *pulse* intravena setiap bulan dengan kombinasi metilprednisolon intravena dan dilanjutkan dengan kortikosteroid oral efektif untuk menatalaksana lupus renal kelas III/IV dan/ atau V dan non renal berat atau refrakter seperti trombositopenia berat (trombosit <20.000/mm³), anemia hemolitik autoimun, penyakit neurologi, pneumonitis akut, perdarahan alveolar, vaskulitis abdominalis, dan penyakit kulit yang luas.⁴¹

B. Rituksimab

Rituksimab adalah antibodi anti-CD20 kimerik yang dapat menurunkan kadar sel B tanpa memengaruhi produksi imunoglobulin secara signifikan karena efeknya yang terbatas pada sel pembentuk antibodi (sel plasma). Studi LUNAR pada pasien nefritis lupus kelas III dan IV menunjukkan bahwa pemberian rituksimab mampu meningkatkan kadar komplemen, menurunkan anti-dsDNA, dan meningkatkan respons terapi. Namun, studi EXPLORER pada pasien LES nonrenal menunjukkan tidak adanya perbedaan antara pemberian rituksimab dan plasebo. Rituksimab dapat dijadikan alternatif terapi bagi pasien LES yang tidak berespon/refrakter/intoleran atau kontraindikasi terhadap terapi immunosupresi standar.⁵⁰

Rituksimab dapat dipertimbangkan pada beberapa manifestasi ekstrarenal yang berat, seperti gangguan hematologi dan neuropsikiatri, dimana terapi lainnya tidak memberikan respons adekuat.⁵¹⁻⁵⁴ Pada kondisi tertentu, seperti trombositopenia autoimun berat dan anemia hemolitik, rituksimab dapat digunakan lebih cepat. Pada beberapa penelitian baik pada lupus maupun pada trombositopenia imun non lupus, rituksimab menunjukkan efektivitas yang baik.^{20,55,56}

C. Belimumab

Belimumab adalah antibodi monoklonal dari *fully humanized B-lymphocyte activating factor* (BAFF). Berdasarkan uji klinis acak terkontrol BLISS-52 dan BLISS-76, pemberian infus belimumab setiap bulan mampu memperbaiki *SLEDAI- based response index* (SRI) pada 43,2-58% subjek kelompok uji dibandingkan dengan 33,5-44% subjek kelompok kontrol. Belimumab juga menurunkan risiko kekambuhan berat.⁵⁰

Belimumab menunjukkan efektivitas yang baik pada manifestasi ekstrarenal.⁵⁷ Belimumab berhubungan dengan pooled risk ratio 1,33 (95% CI 1,22-1,45) dan 1,59 (95% CI 1,17-2,15) terkait penurunan empat poin pada skor *Safety of Estrogen in Lupus National Assessment—Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) dan penurunan dosis steroid hingga 50%.⁵⁸ Terkait keamanan belimumab, studi fase IV yang dilakukan pada 4003 pasien menemukan angka yang sedikit lebih tinggi terkait depresi serius dan keinginan bunuh diri pada penggunaan belimumab dibandingkan plasebo.⁵⁹ Belimumab dapat dipertimbangkan pada LES dengan manifestasi ekstrarenal yang tidak terkontrol (aktivitas penyakit aktif atau kekambuhan yang sering) dengan terapi lini pertama dan ketidakmampuan untuk menurunkan dosis steroid hingga dosis pemeliharaan yang diharapkan. Pasien dengan aktivitas penyakit persisten yang paling memperlihatkan perubahan dalam penggunaan belimumab adalah pasien dengan aktivitas penyakit tinggi, dosis prednison >7.5 mg/hari dan aktivitas serologi aktif (komplemen rendah, titer anti-dsDNA tinggi) dengan keterlibatan kutaneus, muskuloskeletal, dan serologi.⁶⁰⁻⁶²

D. IVIG (Intravenous Immunoglobulin)

Immunoglobulin intravena (IVIG) paling banyak digunakan pada kasus sitopenia refrakter, TTP, *acute confusional state* yang memburuk dengan cepat, APS katastrofik, dan *diffuse alveolar haemorrhage* (DAH).^{15,63} IVIG dosis tinggi (400 mg/kg/hari selama 5 hari berturut-turut setiap bulan selama 6-24 bulan) dapat menurunkan aktivitas penyakit dalam jangka pendek. Pemberiannya perlu dilanjutkan secara intermiten untuk mempertahankan efeknya. Efek samping pemberian IVIG jarang dilaporkan pada LES non renal, tetapi dapat menyebabkan toksisitas ginjal.¹⁵

E. Anifrolumab

Anifrolumab merupakan *human monoclonal antibody* terhadap reseptor interferon alfa tipe-I. Sebuah studi RCT yang membandingkan pemberian tambahan anifrolumab 300mg setiap 4 minggu selama 48 minggu dibandingkan dengan pemberian plasebo pada terapi standar, hasilnya menunjukan pada kelompok yang mendapatkan anifrolumab memiliki persentase respon lebih tinggi yang diukur menggunakan *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-based Composite Lupus Assessment (BICLA)* pada minggu ke 52 dibandingkan dengan kelompok yang diberi plasebo (47.8% pada kelompok anifrolumab vs 31.5% pada kelompok plasebo, 95% CI 6.3 - 26.3; P = 0.001). Keparahan manifestasi kulit juga menunjukan hasil yang lebih baik pada kelompok yang diberikan anifrolumab dibanding plasebo. Herpes zoster dan bronkitis masing-masing terjadi pada 7,2% dan 12,2% pasien yang menerima anifrolumab.⁶⁴

F. Plasmafaresis

Plasmafaresis dapat diberikan pada kasus LES yang tidak merespon terhadap terapi lainnya. Meskipun plasmafaresis masih perlu diteliti lebih lanjut, pemberiannya dipertimbangkan pada pasien dengan TTP, LES berat dan refrakter, serta kontraindikasi terhadap terapi konvesional lainnya (termasuk infeksi dan kehamilan).¹⁵ Plasmafaresis juga dapat diberikan pada kondisi krisis LES yang tidak berespons terhadap terapi kortikosteroid dan IVIG.⁶⁵

G. Stemcell

Berdasarkan hasil konsensus Simposium Internasional pertama tentang terapi sel punca hematopoietik pada penyakit autoimun di Basel pada bulan September 1996, indikasi transplantasi sel punca pada penyakit autoimun harus dipertimbangkan pada kondisi berikut ini: (1) pasien dengan peningkatan risiko kematian akibat penyakit autoimun; (2) pasien tidak responsif terhadap konvensional yang direkomendasikan; (3) dilaksanakan sebelum terjadi kerusakan organ yang ireversibel sehingga diperoleh manfaat klinis yang maksimal.⁶⁶

Terapi transplantasi sel punca hematopoietik (*Hematopoietic Stem Cells Transplantation* /HSCT) sebagai pilihan tatalaksana LES refrakter dan dengan aktivitas penyakit yang berat.^{67,68} Terapi HSCT pada LES sebaiknya dilaksanakan saat awal perjalanan penyakit sebelum terjadi kerusakan organ permanen. Terapi HSCT dilakukan di pusat pelayanan kesehatan yang berpengalaman dan menggunakan rejimen non-mieloablatif. Komplikasi pasca HSCT yaitu risiko kematian yang tinggi akibat pansitopenia, infeksi dan pendarahan, *Graft versus host disease* (GvHD).⁶⁶

Metode HSCT autolog pada pasien LES yang tidak respon pengobatan pertama kali dilaporkan oleh Marmont dkk pada tahun 1997. Hasil penelitian ini menunjukkan tercapainya pemulihan jangka panjang dan angka kematian yang rendah. Efikasi pengobatan ditentukan berdasarkan beberapa parameter yakni kelangsungan hidup (*survival*), manifestasi klinis (fungsi organ), dan parameter laboratorium.⁶⁸ Terapi Stemcell belum dimasukkan dalam rekomendasi terapi untuk pengobatan LES karena masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk efektivitasnya dan risikonya.

H. CAR T-cell

Chimeric antigen Receptor (CAR) T cell merupakan terapi target terhadap sel B dengan modifikasi terhadap sel T yang telah disetujui oleh FDA untuk terapi keganasan hematologi, seperti mieloma multiple, limfoma dan leukemia.

Penelitian terbaru melaporkan terapi dengan metode ini menghasilkan remisi sempurna yang diikuti selama 15 bulan pada 8 orang pasien LES yang terlibat dalam penelitian tersebut. Semua pasien berhasil lepas dari obat-obat immunosupresan dan tetap stabil selama durasi penelitian.⁶⁹

Terapi dengan metode ini belum dapat dimasukkan dalam rekomendasi saat ini, meskipun merupakan metode terapi yang menjanjikan untuk penyembuhan bagi pasien LES. namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut.

7. Penilaian dan pengendalian komorbid direkomendasikan untuk dilakukan secara berkala sesuai dengan kondisi pasien (II/B).

Suatu penelitian registri LES berbasis komunitas, menunjukkan prevalensi komorbiditas yang dialami pasien antara lain: gangguan thyroid (45,6%), gangguan metabolik (hipertensi (24,6%), dislipidemia (33,3%), obesitas (35,3%)), osteoporosis (22,3%), kardiovaskular (20,8%), alergi (20,6%), gangguan mental berupa depresi (26,7%) dan ansietas (10,7%).⁷⁰ Pasien LES dengan komorbiditas memiliki mortalitas yang lebih tinggi (HR 1,64) dibandingkan dengan kontrol.⁷¹

Daftar Pustaka

1. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace DJ. Principles of therapy, local measures, and nonsteroidal medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 582–90.
2. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–45.
3. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: Final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):1–8.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(1):15–29.
5. Franklyn K, Lau CS, Navarra S V, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615–21.
6. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cardenas RV, Reátegui-Sokolova C, Pimentel-Quiroz VR, Medina M, Elera-Fitzcarrald C, et al. LLDAS (lupus low disease activity state) and/or remission are associated with less damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus from a primarily Mestizo population: data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2022 Feb 22;9(1):e000616.

7. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, Luo S-F, Wu Y-JJ, Chen Y-H, et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus—a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Dec 14;24(1):70.
8. Kandane-Rathnayake R, Golder V, Louthrenoo W, Chen Y-H, Cho J, Lateef A, et al. Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Dec;4(12):e822–30.
9. Gerosa M, Beretta L, Ramirez GA, Bozzolo E, Cornalba M, Bellocchi C, et al. Long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients followed for more than 20 years: The Milan Systemic Lupus Erythematosus Consortium (SMiLE) cohort. *J Clin Med*. 2022 Jun 22;11(13):3587.
10. Hao Y, Ji L, Gao D, Fan Y, Geng Y, Zhang X, et al. Flare rates and factors determining flare occurrence in patients with systemic lupus erythematosus who achieved low disease activity or remission: results from a prospective cohort study. *Lupus Sci Med*. 2022 Mar 3;9(1):e000553.
11. Wu ML, Yu KH, Tsai JC. The effectiveness of Exercise in adults with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis to guide evidence-based practice. *Worldviews evidence-based Nurs*. 2017;14(4):306–315.
12. Klack K, Bonfa E, Borba Neto E. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):384–408.
13. Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):118–137.
14. Montes RA, Mocarzel LO, Lanzieri PG, Lopes LM, Carvalho A, Almeida JR. Smoking and its association with morbidity in systemic lupus erythematosus evaluated by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index: preliminary data and systematic review. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(2):441–448.
15. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45.
16. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: Challenges and solutions. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:37–53.
17. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: Strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2016;8:265–72.
18. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476–85.
19. BAPENAS. Evaluasi pelayanan keluarga berencana bagi masyarakat miskin (keluarga prasejahtera/KPS dan keluarga sejahtera-I/KS-I). Jakarta; 2010.

20. Amissah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):163–75.
21. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):525–533.
22. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier, C, Lazaro E. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):826–832.
23. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000066.
24. Mosca M, Shoenfeld Y, Bombardieri S. Systemic lupus erythematosus: treatment. In: Bijlsma JWJ, editor. *EULAR compendium on rheumatic disease*. Italy: BMJ; 2009. p. 269–79.
25. Touma Z, Urowitz MB. Systemic Glucocorticoids. In: Tsokos GC, editor. *Systemic lupus erythematosus Basic, applied, and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 521–31.
26. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 591–600.
27. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):566–572.
28. Horizon AA, Wallace DJ. Risk:benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(4):273–278.
29. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus*. 2002;11(6):340–347.
30. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–28.
31. Cai T, Zhao J, Yang Y, Jiang Y, Zhang JA. Hydroxychloroquine use reduces mortality risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lupus*. 2022;31(14):1714–1725.
32. Jorge AM, Mancini C, Zhou, B., Ho G, Zhang Y, Costenbader K, Choi HK. Hydroxychloroquine Dose per Ophthalmology Guidelines and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Flares. *JAMA*. 2022;328(14):1458–1460.
33. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453–1460.
34. Aviña-Zubeita JA, Esdaile JM. Antimalarial medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 601–8.
35. Almeida-Brasil CC, Hanly JG, Urowitz M, Clarke AE, Ruiz-Irastorza G, Gordon C. Retinal toxicity in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus on hydroxychloroquine. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000789.

36. Lenfant T, Salah S, Leroux G, Bousquet E, Le Guern V, Chasset F. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3807–3816.
37. Petri M, Elkhalfa M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2020;72(3):448–453.
38. Abdelbaky MSE, El Mamoun TA, Mabrouk FI, Hassan RM. Frequency and risk factors for hydroxychloroquine retinopathy among patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Intern Med*. 2021;33(1):18.
39. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–1394.
40. Paz V. Value of antimalarial drugs in the treatment of lupus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 515–20.
41. Frangou EA, Bertsias G, Boumpas DT. Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment. In: *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 533–41.
42. McCune WJ, Gonzales-Rivera T. Immunosuppressive drug therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 609–25.
43. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10289):2070–2080.
44. McArn AC, Nixon AR, Jarrell KL. Voclosporin: A Novel Calcineurin Inhibitor for the Treatment of Lupus Nephritis. *Ann Pharmacother*. 2022 Nov 15;56(11):1267–74.
45. Heo Y-A. Voclosporin: First Approval. *Drugs*. 2021 Apr;81(5):605–10.
46. van Gelder T, Huizinga RB, Lisk L, Solomons N. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor with no impact on mycophenolic acid levels in patients with SLE. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):917–22.
47. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):53–58.
48. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8822):741–5.
49. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135(4):248–57.
50. Kyttaris VC. New treatments for systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, editor. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied, and Clinical Aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 551–7.

51. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):449–456.
52. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767–776.
53. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):357–364.
54. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2013;22(14):1489–1503.
55. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2458–2466.
56. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(9):966–972.
57. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1489–1501.
58. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane database Syst Rev*. 2021;2(2):CD010668.
59. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, Tegzova D, Stohl W. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):e122–e130.
60. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018;86:1–8.
61. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833–8.
62. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343–1349.
63. Kimura D, Shah S, Briceno-Medina M, Sathanandam S, Haberman B. Management of massive diffuse alveolar hemorrhage in a child with systemic lupus erythematosus. *J intensive care*. 2015;3:10.
64. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–21.
65. Soyuöz A, Karadağ Ö, Karaağaç T, Kılıç L, Bilgen ŞA. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: A comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(1):32–36.

66. Fong WS, Loh Y, Yoong J. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *Proc Singapore Healthc.* 2013;22(1):56–63.
67. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000078.
68. Zare Moghaddam M, Mousavi MJ, Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2024;8(1):100241.
69. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease – A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med.* 2024 Feb 22;390(8):687–700.
70. Gergianaki I, Garantziotis P, Adamichou C, Saridakis I, Spyrou G, Sidiropoulos P, et al. High comorbidity burden in patients with SLE: Data from the Community-Based Lupus Registry of Crete. *J Clin Med.* 2021 Mar 2;10(5).
71. Kuo C-F, Chou I-J, Rees F, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology.* 2019 May 1;58(5):840–8.

BAB VII

LES Non-Renal

Tata Laksana Umum Manifestasi Non-Renal

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pemilihan dosis obat glukokortikoid dan imunosupresan direkomendasikan berdasarkan derajat aktivitas LES dan keterlibatan organ yang paling berat.	I	A	9,7

Terapi LES non-renal terdiri dari terapi awal (induksi) dan terapi pemeliharaan. Terapi awal bertujuan untuk mengurangi inflamasi sistemik dan mencapai remisi. Terapi pemeliharaan merupakan tahapan setelahnya, yang bertujuan untuk mempertahankan remisi dan mengurangi risiko kekambuhan.^{1,2} Secara umum, pemberian GC ataupun imunosupresan disesuaikan dengan derajat penyakit LES yang paling berat pada pasien.

1. LES Derajat Ringan²⁻⁴

- Obat-obatan yang dapat digunakan pada LES derajat ringan adalah antimalaria, GC, OAINS, metotreksat.
- Glukokortikoid untuk LES derajat ringan dapat diberikan secara topikal untuk kelainan kulit. Pada saat menentukan GC topikal yang tepat, harus diperhatikan potensi GC dan sediaanannya. Potensi GC tergantung area kulit. Pada area yang tipis (wajah), digunakan GC potensi rendah, seperti fluosinolon asetonid 0,01% atau hidrokortison butirat 1%. Steroid yang digunakan untuk badan dan ekstremitas adalah potensi sedang, seperti triamsinolon asetonid atau betametason valerat. Area yang tebal (seperti kulit kepala, telapak tangan, telapak kaki) dapat digunakan GC potensi tinggi seperti klobetasol propionat. Pemilihan bentuk sediaan GC untuk badan digunakan krim atau salep, sedangkan untuk kulit kepala digunakan solusio. Lupus diskoid biasanya memberikan respon yang baik dengan pemberian GC intralesi.
- Glukokortikoid intraartikular (IA) dapat diberikan untuk artritis.
- Glukokortikoid oral (prednisolon ≤ 20 mg/hari atau setara) diberikan apabila penggunaan GC topikal atau IA tidak memberikan respons atau tidak memungkinkan. Steroid oral diberikan maksimal selama dua

minggu dan diturunkan dosisnya secara cepat, dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan (prednisolon ≤ 5 mg/hari).

- Antimalaria (hidroksiklorokuin atau klorokuin) diberikan pada semua pasien LES kecuali terdapat kontraindikasi.
- Metotreksat terutama digunakan untuk mengontrol artritis dan ruam kulit pada lupus serta berperan sebagai *steroid-sparing agent*.
- OAINS dapat digunakan sebagai terapi simptomatik jangka pendek (beberapa hari sampai beberapa minggu) untuk mengatasi keluhan nyeri sendi, nyeri otot, atau demam pada lupus.

2. LES Derajat Sedang^{2,4}

- Diperlukan prednisolon oral dengan dosis lebih tinggi ($\leq 0,5$ mg/kgBB/hari atau setara) daripada yang digunakan pada LES derajat ringan atau penggunaan metilprednisolon IV (125-250 mg selama 1-3 hari) dilanjutkan prednisolon oral $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari (**Tabel 7.1**). Dosis steroid kemudian diturunkan bertahap sesuai dengan perbaikan aktivitas penyakit sampai ke dosis terendah (≤ 5 mg/hari) atau dihentikan jika efek *steroid-sparing agent* telah muncul dalam beberapa minggu/bulan.
- Glukokortikoid diberikan bersama dengan imunosupresan dan antimalaria untuk mengontrol aktivitas penyakit. Imunosupresan dan antimalaria bermanfaat sebagai *steroid-sparing agent*.
- Imunosupresan yang dapat digunakan antara lain metotreksat, azatioprin, mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, siklosporin, dan penghambat kalsineurin lainnya (takrolimus) sesuai dengan organ yang terlibat.
- Pada kasus refrakter dapat dipertimbangkan penggunaan belimumab atau rituksimab.

3. LES Derajat Berat^{2,4}

- Pasien dengan LES derajat berat, membutuhkan investigasi menyeluruh untuk mengeksklusi etiologi lain, termasuk infeksi. Tatalaksana tergantung etiologi (inflamasi dan/atau trombosis), menggunakan imunosupresan dan/atau antikoagulan.
- Terapi imunosupresan untuk LES berat yang aktif diantaranya metilprednisolon intravena atau prednisolon oral (≤ 1 mg/kgBB/hari atau setara).
- Mofetil mikofenolat atau siklofosfamid digunakan pada kasus nefritis lupus dan lupus non-renal yang berat.

- Terapi biologis seperti belimumab atau rituksimab dapat dipertimbangkan jika pasien tidak berespons baik dengan imunosupresan.
- Imunoglobulin intravena dan plasmaferesis dapat dipertimbangkan pada pasien dengan sitopenia refrakter, *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), *neuropsychiatric systemic lupus erythematosus* (NPSLE) yang progresif atau refrakter, APS katastrofik.

Jenis obat yang digunakan pada tatalaksana LES nonrenal antara lain GC, antimalaria, dan imunosupresan. **Tabel 7.1** merangkum tentang penatalaksanaan LES nonrenal.

Tabel 7.1 Tatalaksana LES nonrenal berdasarkan derajatnya²

	LES derajat ringan	LES derajat sedang	LES derajat berat
Terapi awal [#]	Prednisolon oral ≤ 20 mg/hari selama 1-2 minggu ATAU Injeksi Metilprednisolon 80-120 mg IM/IV dosis tunggal, ATAU Injeksi intraartikular triamsinolon pada monoartikular ATAU OAINS sesuai gejala DAN HCQ ≤ 5 mg/kgBB/hari*, ATAU HCQ ≤ 5 mg/kgBB/hari* dan MTX 7,5-15 mg/minggu,	Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari ATAU Metilprednisolon 125-250 mg IV/hari selama 3 hari, dilanjutkan dengan Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari DAN AZA 1,5-2,0 mg/kgBB/hari atau MTX 10-25 mg/minggu atau MMF 1-2 g/hari** atau MPA 0,72-1,44 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,0$ mg/kgBB/hari, DAN HCQ ≤ 5 mg/kgBB/hari	Prednisolon $\leq 0,75$-1 mg/kgBB/hari ATAU Metilprednisolon 250-1000 mg IV/hari selama 3 hari dilanjutkan Prednisolon $\leq 0,5$ mg/kgBB/hari, DAN AZA 2-3 mg/kgBB/hari atau MMF 2-3 g/hari** atau MPA 1,44-2,16 g/hari atau Siklosporin $\leq 2,5$ mg/kgBB/hari atau CYC IV*** DAN HCQ ≤ 5 mg/kgBB/hari
Pemeliharaan	Prednisolon ≤ 5 mg/hari, DAN HCQ 200 mg/hari, dan/atau MTX 10 mg/minggu,	Prednisolon ≤ 5 mg/hari, DAN HCQ 200 mg/hari, DAN AZA 50-100 mg/hari atau MTX 10 mg/minggu atau MMF 1 g/hari* atau siklosporin 50-100 mg/hari	Prednisolon ≤ 5 mg/hari, DAN HCQ 200 mg/hari, DAN AZA 50-100 mg/hari atau MMF 1,0-1,5 g/hari* atau siklosporin 50-100 mg/hari
	<u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ	<u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Pada kasus refrakter, pemberian belimumab atau rituksimab dapat dipertimbangkan	<u>Keterangan:</u> Jika keadaan stabil/remisi, ditargetkan untuk menghentikan seluruh obat kecuali HCQ Jika pasien tidak berespons baik dengan imunosupresan, dapat dipertimbangkan pemberian belimumab, anifrolumab atau rituksimab.

Keterangan: AZA: azatioprin, CYC: siklofosfamid, HCQ: hidroksiklorokuin, MMF: mofetil mikofenolat, MTX: metotreksat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IA: intraartikular, IM: intramuskular. *atau klorokuin (CQ) ≤ 3 mg/kgBB/hari⁷⁶; **dosis 1 g MMF setara dengan asam mikofenolat (MPA) 720 mg⁷⁷; ***CYC IV dosis 500 mg/2 minggu sebanyak 6 dosis (regimen Euro Lupus) atau 500-1000 mg/m² setiap bulan selama 6 bulan (regimen dari *National Institute of Health/NIH*). Terapi MP memiliki sediaan injeksi IM dan IV yang berbeda.

#tapering steroid pada terapi awal dilakukan segera setelah aktivitas penyakit terkendali (kurang lebih 2-4 minggu), diturunkan bertahap sampai masuk fase pemeliharaan, cara penurunan steroid lebih lanjut dibahas di **Bab VI. Pengelolaan Pasien LES**. Bila dalam 4 minggu aktivitas penyakit belum terkendali maka disarankan untuk rujuk ke dokter reumatologi (atau dokter spesialis terkait).

Daftar Pustaka

1. Amissah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):163–75.
2. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45.
3. Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(4):300–7.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.

Manifestasi Mukokutan

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pasien LES direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk menghindari sinar matahari, memakai pakaian pelindung, dan menggunakan tabir surya dengan SPF tinggi (SPF $\geq$ 30).	II	B	9,5
2	Pengobatan keterlibatan kulit lini pertama direkomendasikan menggunakan agen topikal (glukokortikoid, <i>calcineurin inhibitor</i> [CNI]) (II/B), obat anti malaria (hidroksiklorokuin, klorokuin) (I/A) atau/dan glukokortikoid sistemik sesuai kebutuhan (IV/C).	I/II/IV	A/B/C	9,4
3	Pasien LES dengan keterlibatan kulit yang tidak merespon dengan pengobatan lini pertama, atau dengan keterlibatan aktivitas sedang dan berat direkomendasikan mendapat terapi lini kedua berupa metotreksat (I/B), <i>mycophenolic acid analogues</i> [MPAA] (IV/C), azatioprin (IV/C), dan/atau anifrolumab (I/A) atau belimumab (I/B) dengan kombinasi glukokortikoid sistemik dosis kecil hingga sedang.	I/IV	A/B/C	9,4

1. Pasien LES direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk menghindari sinar matahari, memakai pakaian pelindung, dan menggunakan tabir surya dengan SPF tinggi (SPF $\geq$ 30) (II/B).

Sebanyak 40-70% pasien lupus sensitif terhadap sinar ultraviolet (UV). “*Photosensitivity*” merupakan salah satu faktor pencetus aktivitas kutaneus pada pasien LES yang ditandai dengan kemerahan pada kulit dan memperberat gejala non kutaneus pasien, karena itu pasien LES perlu untuk melindungi diri dari sinar UV dengan cara menghindari sinar matahari dari paparan langsung bila memungkinkan.¹⁻⁴ Paparan kulit terhadap sinar UV memicu baik peradangan lokal maupun sistemik, termasuk nefritis lupus, dan dikaitkan dengan flare pasien LES. Hal itu dipicu oleh respons interferon tipe I (IFN-I) secara lokal dan sistemik, yang menunjukkan bahwa respons peradangan terhadap sinar UV tidak terbatas pada kulit saja.⁵

Sinar ultraviolet (UV) sebagai salah satu faktor pencetus aktivitas kutaneus pasien LES dapat dilihat dari studi pada lebih dari 500 pasien *cutaneous lupus erythematosus* (CLE). Sebuah penelitian acak terkontrol oleh Annegret dkk menegaskan bahwa penggunaan tabir surya yang tinggi berspektrum luas dengan *Sun Protection Factor* (SPF) 60 dapat mencegah lesi kulit akibat sinar UV pada 25 pasien dengan sub tipe CLE yang berbeda. Demikian pula penelitian lain mendapatkan bahwa penggunaan tabir surya spektrum luas

dengan SPF yang tinggi (SPF 50+ atau 60) dapat mencegah kerusakan akibat sinar UV pada pasien dengan CLE. Akan tetapi pasien CLE yang menghindari paparan langsung terhadap sinar matahari dan sering menggunakan tabir surya ternyata memiliki kadar serum 25-hidroksivitamin D yang suboptimal sepanjang tahun.^{3,6,7}

Beberapa hal yang disarankan untuk pasien LES adalah sebagai berikut:¹⁻³

- Menghindari paparan sinar matahari secara langsung dari jam 10 pagi sampai jam 4 sore.
- Memakai pakaian yang dapat melindungi tubuh dari matahari seperti baju dengan benang yang rapat, lengan panjang, celana panjang, menutupi tubuh sebanyak mungkin, dan disarankan menggunakan warna yang gelap. Saat ini sudah ada pakaian yang memiliki sertifikasi standar internasional untuk perlindungan terhadap sinar UV.
- Memakai topi dengan pinggiran lebar yang melindungi wajah, telinga dan leher dari sinar UV dengan bahan material yang tertutup seperti kanvas.
- Kacamata hitam juga dianjurkan untuk melindungi mata serta kulit dari sinar UVA dan UVB.
- Memakai tabir surya (UVA dan UVB, SPF 30 atau lebih) setidaknya 15 – 30 menit sebelum beraktivitas di luar ruangan.
- Pemakaian kaca film penghambat UV pada jendela untuk menghambat sinar UV.
- Tambahan suplemen vitamin D minimal 800 IU/ hari untuk mencegah defisiensi vitamin D.

2. Pengobatan keterlibatan kulit lini pertama direkomendasikan menggunakan agen topikal (glukokortikoid, calcineurin inhibitor [CNI]) (II/B), obat anti malaria (hidroksiklorokuin, klorokuin) (I/A) atau/dan glukokortikoid sistemik sesuai kebutuhan (IV/C).

Agen Topikal

Lini pertama pengobatan LES dengan keterlibatan kulit adalah dengan pemberian agen glukokortikoid (GC) topikal. Studi acak terkontrol sudah menunjukkan peranan GC topikal sebagai pengobatan utama untuk CLE. Pada saat menentukan GC topikal yang tepat, kita harus memperhatikan potensi GC maupun sediaannya. Potensi GC tergantung keparahan penyakit, ketebalan lesi, dan lokasi bagian tubuh yang terkena. Pada area yang tipis (wajah), digunakan GC potensi rendah, seperti fluosinolon asetonid 0,01% atau hidrokortison

butirat 1%. Sedangkan pada area badan dan ekstremitas menggunakan jenis GC potensi sedang, seperti triamsinolon asetonid atau betametason valerat. Untuk area yang tebal (kulit kepala, telapak tangan, telapak kaki) digunakan GC potensi tinggi seperti klobetasol propionat. Pemilihan bentuk sediaan GC untuk badan digunakan krim atau salep, sementara untuk kulit kepala digunakan solusio (larutan). Lupus diskoid biasanya memberikan respon yang baik dengan pemberian GC intralesi.^{3,8,9} Glukokortikoid topikal ini harus digunakan dalam jangka waktu singkat dan tidak melebihi beberapa minggu berturut-turut untuk menghindari efek samping seperti atrofi kulit akibat steroid, telangiektasia, dan penyakit kulit akibat steroid termasuk jerawat, rosacea, dan folikulitis. Penggunaannya disarankan selama 2 minggu.¹⁰

Pasien dengan lesi *discoïd lupus erythematosus* (DLE) kulit kepala mungkin memerlukan penggunaan steroid topikal jangka panjang, pemberian injeksi triamsinolon intralesi dapat bermanfaat pada pasien dengan DLE lokal dan refrakter.^{3,8-10} Studi tinjauan sistematis Cochrane tahun 2017 memasukkan total 5 RCT dalam pengobatan DLE.¹¹ Suatu percobaan RCT yang melibatkan 78 pasien DLE membandingkan krim GC poten, yaitu fluoksinida 0,05%, dengan krim GC potensi rendah, yaitu hidrokortison 1%, menunjukkan bahwa GC potensi tinggi lokal lebih efektif dibandingkan GC potensi rendah dalam mengobati lesi DLE (27% vs 10%).¹² Studi Pothinamthong dkk melakukan evaluasi pasien DLE di Thailand yang diobati secara topikal dengan klobetasol propionat 0,05% selama 6 minggu menghasilkan perbaikan yang lebih besar dalam aktivitas penyakit dibandingkan pasien yang diobati dengan salep tamoksifen 0,1% (perubahan rata-rata skor *cutaneous lupus area dan severity index* (CLASI) dari awal: 5,29 vs. 3,52).¹³

Terapi inhibitor kalsineurin (CNI) topikal dapat digunakan sebagai alternatif, atau diberikan kombinasi dengan GC topikal jika efikasi lebih diperlukan, diberikan terutama untuk area kulit tipis atau pada kulit yang rusak akibat steroid topikal kronis.¹⁴ Terdapat dua sediaan yang tersedia (krim pimekrolimus 1% dan salep takrolimus 0,03% atau 0,1%).¹⁵ Suatu tinjauan sistematis meneliti penggunaan CNI topikal pada pasien dengan CLE dengan 6 studi melibatkan pasien dengan DLE, sedangkan 7 studi melibatkan pasien dengan campuran berbagai sub tipe CLE. Sebanyak 8 studi menggunakan takrolimus topikal (0,03% atau 0,1%), 4 studi pimekrolimus topikal (1%), dan satu studi campuran keduanya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan perbaikan sedang dengan terapi CNI topikal dengan perbaikan signifikan secara statistik pada pasien dengan DLE, *lupus erythematosus tumidus* (LET), dan *acute cutaneous lupus erythematosus* (ACLE). Pasien yang menggunakan

lotion takrolimus topikal 0,03% mengalami pertumbuhan kembali rambut. Manfaatnya setara dengan steroid topikal dengan efek samping yang ringan.¹⁶

Obat Anti Malaria

Obat anti malaria adalah obat sistemik lini pertama untuk semua tipe CLE. Obat anti malaria yang umum digunakan untuk CLE adalah hidroksiklorokuin dan klorokuin. Apabila kedua obat tersebut tidak tersedia atau terdapat retinopati, quinacrine dapat diberikan sebagai alternatif, tetapi penggunaannya dibatasi akibat intoleransi yang sering terjadi dan tidak tersedia di banyak negara.^{8,10,17,18}

Pada sebuah tinjauan sistematis dari 61 studi RCT pada CLE menunjukkan penggunaan hidroksiklorokuin lebih efektif dibanding plasebo untuk mencapai respon klinis parsial dalam 12 bulan. Hidroksiklorokuin lebih superior dari plasebo dalam mengurangi flare klinis dalam enam bulan (RR = 0.49; 95% CI 1,63 – 7,84).¹⁹ Tinjauan sistematis oleh Shipman dkk mencakup 852 pasien yang diobati dengan hidroksiklorokuin dari 10 studi (5 studi retrospektif, 3 prospektif, 2 serial kasus, dan 2 RCT). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa dosis hidroksiklorokuin hingga 400 mg/hari efektif untuk sebagian besar pasien CLE (kisaran efektivitas: 50-97%), dengan sedikit efek samping. Namun tingkat responnya menurun seiring waktu, secara jangka panjang turun hingga 45%.²⁰

Suatu studi retrospektif menyelidiki efikasi hidroksiklorokuin pada pasien di Jepang dengan CLE. Didapatkan perbaikan komplit pada CLE akut (ACLE), dan tingkat perbaikan parsial atau tidak ada perbaikan untuk CLE kronis (CCLE) pada 16 minggu. Beberapa pasien dengan alopesia tanpa jaringan parut mencapai perbaikan komplit pada 32 minggu. Pasien CCLE cenderung membutuhkan waktu lebih lama untuk membaik daripada ACLE. Namun, terdapat variasi yang luas dalam tingkat perbaikan komplit dan durasi perbaikan diantara sub tipe CLE.²¹ Yokogawa dkk mengevaluasi efikasi hidroksiklorokuin untuk CLE dalam studi fase 3 RCT. Setelah 16 minggu, kelompok yang diobati dengan hidroksiklorokuin menunjukkan proporsi subjek yang “membaik” dan “sangat membaik” secara signifikan lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo (masing-masing 51,4% versus 8,7%).²²

Glukokortikoid Sistemik

Glukokortikoid sistemik diberikan pada CLE sedang sampai berat, kasus yang berisiko misalnya pada discoid lupus atau setelah pemberian topikal memberikan hasil yang kurang memuaskan.^{8,19,23} Glukokortikoid sistemik

direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama karena efeknya yang cepat dalam memperbaiki CLE derajat berat. Namun, GC sistemik harus digunakan hanya untuk jangka pendek dan bukan sebagai terapi pemeliharaan karena efek sampingnya. Dalam sebuah studi multisenter, GC sistemik menunjukkan efikasi yang sangat tinggi dalam pengobatan CLE dibandingkan dengan semua agen sistemik lainnya.²⁴

Dalam studi yang dilakukan oleh *European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus* (EUSCLE), GC sistemik terbukti efektif pada 94,3% dari 413 pasien CLE, dan efikasi yang lebih tinggi dibandingkan semua obat sistemik lain yang digunakan untuk pengobatan CLE.²⁵ Pengobatan dengan GC sistemik dimulai dengan dosis kecil hingga sedang, misalnya setara prednison 0,5 mg/kgBB/hari, yang kemudian dikurangi secara bertahap setelah penyakit terkendali dan akhirnya dihentikan.^{26,27}

3. Pasien LES dengan keterlibatan kulit yang tidak berespon dengan pengobatan lini pertama, atau dengan keterlibatan aktivitas sedang dan berat direkomendasikan mendapat terapi lini kedua berupa metotreksat (I/B), mycophenolic acid analogues [MPAA] (IV/C), azatioprin (IV/C), dan/atau anifrolumab (I/A) atau belimumab (I/B) dengan kombinasi glukokortikoid sistemik dosis kecil hingga sedang.

Pasien yang tidak merespons terhadap terapi lini pertama, yaitu tidak memberikan respon pengobatan dengan hidroklorokuin (tunggal atau kombinasi dengan GC), atau GC tidak bisa diturunkan sampai dosis untuk pemakaian jangka panjang, terapi lini kedua yang dapat diberikan yaitu metotreksat, mikofenolat, atau azatioprin. Metotreksat dan mikofenolat menunjukkan respons terapi yang sama, dan dapat diberikan kepada pasien CLE yang refrakter terhadap terapi lini pertama.²⁸

Pada sebuah studi tinjauan, metotreksat menunjukkan hasil superior dibanding plasebo dalam mencapai respon komplit secara klinis pada 6 bulan (RR=3.57, 95% CI 1,63-7,84). Metotreksat mengurangi kekambuhan dibandingkan plasebo pada 12 bulan walaupun hasilnya tidak signifikan.¹⁹ Satu studi RCT dan dua studi observasional meneliti penggunaan metotreksat untuk lupus kulit.^{11,16,29,30} Dari hasil RCT menunjukkan kesetaraan metotreksat dengan klorokuin, dengan perbaikan kulit yang sama pada kedua kelompok.^{11,16} Pada kedua studi observasional menunjukkan perbaikan pada mayoritas pasien (83-97%).^{16,29,30} Satu studi menunjukkan terapi pada CLE subakut (SCLE)

dan DLE yang lebih terlokalisasi merespons lebih baik dibanding pada DLE generalisata.^{16,29}

Tiga studi menilai mikofenolat mofetil (MMF) pada CLE terdiri dari satu uji acak tidak terkontrol, satu kajian studi observasional dan satu laporan kasus serial.^{10,12,13} Dua penelitian menunjukkan perbaikan penyakit kulit.^{12,13,16} Pada laporan kasus serial menunjukkan respons parsial hanya pada 2/7 pasien.^{10,16}

Pada satu studi lain acak tidak terkontrol menyelidiki penggunaan azatioprin pada lupus kulit. Terdapat dua pertiga subjek mengalami respon parsial atau komplik terhadap azatioprin.^{14,16} Sementara itu, tidak ada perbedaan antara azatioprin dan siklosporin pada respon klinis 12 bulan.¹⁹

Belimumab dan anifrolumab dapat dipertimbangkan diberikan pada manifestasi mukokutaneus LES yang resisten setelah gagal dengan terapi imunosupresan, juga dapat diberikan sebagai terapi tambahan untuk penyakit kulit yang berat. Studi anifrolumab yang menggunakan CLASI dan studi belimumab yang menggunakan instrumen umum SLEDAI dan BILAG juga menunjukkan efikasi dalam terapi manifestasi mukokutan³¹⁻³³

Sebuah RCT meneliti anifrolumab pada manifestasi kulit LES yang diukur dengan skor aktivitas BILAG, SLEDAI-2K dan CLASI. Anifrolumab dengan dosis 300 mg setiap 4 minggu dikaitkan dengan frekuensi peningkatan skor CLASI yang jauh lebih tinggi sebesar $\geq 50\%$ (OR: 4,49; 95% CI 1,67-12,12; $p=0,013$). Dalam analisis lanjutan, didapatkan tingkat perbaikan yang jauh lebih tinggi pada pasien yang diberikan anifrolumab dibandingkan dengan plasebo yang dilihat pada skor SLEDAI-2K dan BILAG mukokutan.^{15,16,31}

Pada sebagian besar penelitian, belimumab diberikan dengan dosis 10 mg/kgBB secara intravena pada hari ke 1, 14, 28 dan kemudian setiap 28 hari setelahnya. Satu RCT memberikan belimumab subkutan dengan dosis 200 mg setiap minggu. Dua RCT menunjukkan peningkatan yang lebih besar dalam tingkat respons keseluruhan dan skor hasil (BILAG mukokutan dan SELENA-SLEDAI) pada kelompok belimumab dibandingkan dengan kelompok plasebo. Kedua uji coba ini juga menunjukkan frekuensi efek samping yang serupa pada kelompok belimumab dan plasebo.^{16,21,22} Tiga uji coba acak menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam skor aktivitas CLASI, dengan dua uji coba menunjukkan skor kerusakan CLASI yang stabil dan satu uji coba menunjukkan penurunan flare. Sebuah penelitian menunjukkan hasil yang lebih baik pada individu non-perokok yang diobati dengan belimumab.^{16,22,24,25}

Pada manifestasi lupus pannikulitis dengan kriteria berat, yaitu bila terdapat adanya salah satu dari jumlah lesi yg banyak, ulserasi dan nekrosis, lesi yang luas (>9% luas permukaan tubuh), gejala yang berat (misalnya nyeri berat), melibatkan wajah, risiko tinggi terbentuk jaringan parut, gagal terapi pada pengobatan lini pertama, atau memerlukan rawat inap, maka tata laksanaanya diberikan terapi prednisone intravena dengan/tanpa prednisone oral (0,25-0,5 mg/kg/hari) ditambah anifrolumab dengan/tanpa MTX, MPAA, atau azatioprin. Sedangkan pada manifestasi lupus pannikulitis yang tidak berat, terapinya diberikan kombinasi antara prednisone oral (0,25-0,5 mg/kg/hari) ditambah MTX.³⁴

Talidomide dan lenalidomide juga efektif pada sub tipe lupus kutan lainnya. Lenalidomide memiliki risiko lebih rendah untuk polineuropati daripada talidomide, namun keduanya diberikan hanya untuk pasien yang telah gagal dengan beberapa obat sebelumnya, dan harus sangat berhati-hati pada wanita usia reproduksi.^{23,35,36}

Meta-analisis dari 21 penelitian mencakup 548 pasien menemukan tingkat respons keseluruhan beberapa sub tipe CLE terhadap talidomide sebesar 90%. Namun, efek toksisitasnya membatasi penggunaan talidomide: tingkat penghentian talidomide karena efek samping sebesar 24% (akibat neuropati perifer pada 16% pasien, dan kejadian tromboemboli pada 2% pasien), dan tingkat kekambuhan setelah penghentian talidomide sebesar 71%.³⁷ Lenalidomide adalah obat potensial untuk CLE refrakter dengan frekuensi efek samping terkait saraf yang lebih rendah.³⁸

Laporan kasus melaporkan penggunaan dapson untuk CLE. Pada laporan studi tinjauan mengidentifikasi efikasinya hingga 90% untuk lupus bulosa.^{39,40} Terapi menggunakan *pulsed-dye laser* atau pembedahan bisa dipakai untuk lesi CLE lokal dan refrakter.³ Pengobatan mukokutaneus lupus sebaiknya bekerja sama dengan dokter spesialis kulit yang berpengalaman menangani CLE.

Daftar Pustaka

1. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace DJ. Principles of therapy, local measures, and nonsteroidal medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th editio. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 582–90.
2. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3S1):S100–S109.

3. Lu Q, Long H, Chow S, Hidayat S, Danarti R, Listiawan Y. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2021;123:102707.
4. O'Kane D, McCourt C, Meggitt S, D'Cruz DP, Orteu CH. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1112–1123.
5. Skopelja-Gardner S, Tai J, Sun X, Tanaka L, Kuchenbecker JA, Snyder JM, et al. Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation. *Proc Natl Acad Sci.* 2021 Jan 19;118(3).
6. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):86–95.
7. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):37–48.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(1):15–29.
9. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1–e45.
10. Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado MJ, Sanchez FJ. Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):393–396.
11. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):62–68.
12. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):717–721.
13. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1321–1327.
14. Callen JP, Spencer L V., Burruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1991;127(4):515–522.
15. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69(2):376–386.
16. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):95–127.
17. Al-Jedai AH, Almudaiheem HY, Al-Homood IA, Almaghlouth I, Bahlas SM, Alolaiw AM, et al. Saudi National Clinical Practice Guidelines for Management of Adult Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;

18. Ugarte A, Porta S, Ríos R, Martínez-Zapico A, Ortego-Centeno N, Agesta N, et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity. *Lupus*. 2018;27(10):1718–22.
19. Hannon CW, McCourt C, Lima HC, Chen S, Bennett C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane database Syst Rev*. 2021;3(3):CD007478.
20. Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000284.
21. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2017;69(5):1016–1027.
22. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra S V. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833–1838.
23. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):188–96.
24. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2017;69(1):115–123.
25. Vashisht P, Borghoff K, O'Dell JR, Heath-Holmes M. Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus. *Lupus*. 2017;26(8):857–864.
26. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):566–572.
27. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225–235.
28. Keyes E, Jobanputra A, Feng R, Grinnell M, Vazquez T, Diaz DA, et al. Comparative responsiveness of cutaneous lupus erythematosus patients to methotrexate and mycophenolate mofetil: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):447–8.
29. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):157–162.
30. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int*. 1998;18(2):59–62.
31. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e282–e292.
32. Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2023;75(8):1838–1848.

33. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–21.
34. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol*. 2025 Jul;7(7):e505–18.
35. Aitmehdi R, Arnaud L, Francès C, Senet P. Long-term efficacy and safety outcomes of lenalidomide for cutaneous lupus erythematosus: A multicenter retrospective observational study of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1171–1174.
36. Yan D, Borucki R, Sontheimer RD, Werth VP. Candidate drug replacements for quinacrine in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):1–8.
37. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):175–185.
38. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918–3930.
39. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1275–1279.
40. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542–552.

Manifestasi Muskuloskeletal

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) jangka pendek (IV/C) atau glukokortikoid sistemik dosis rendah direkomendasikan sebagai terapi simptomatik (III/C) pada pasien LES dengan keterlibatan muskuloskeletal.	III/IV	C	9,5
2	Pemberian hidroksiklorokuin pada keterlibatan muskuloskeletal direkomendasikan sebagai lini pertama.	I	A	9,8
3	Pada keterlibatan muskuloskeletal yang gagal pada lini pertama atau manifestasi sedang/berat direkomendasikan menggunakan metotreksat (I/A), <i>mycophenolic acid analogues</i> (MPAA) (II/B), atau leflunomide (III/C).	I-III	A-C	9,4
4	Belimumab atau anifrolumab direkomendasikan pada pasien LES keterlibatan muskuloskeletal dengan kondisi tertentu.	I	B	9,4

Keterlibatan muskuloskeletal adalah manifestasi yang sering didapati pada LES.¹ Manifestasi ini dapat mengenai struktur sendi, otot, tulang, dan jaringan penyokong. Manifestasi muskuloskeletal antara lain berupa artralgia, artritis erosif (*rhupus syndrome*), artritis nonerosif, artropati Jaccoud, kelemahan otot, mialgia, miositis, osteoarthritis, osteoporosis, sinovitis, spondilitis, *rotator cuff syndrome*, dan tenosinovitis. Penelitian di RS Hasan Sadikin Bandung mendapatkan manifestasi muskuloskeletal terbesar adalah artritis lutut 84,5%, mialgia punggung 40,2% dan kelemahan otot 15,5%.²

Tatalaksana keterlibatan muskuloskeletal pada LES ini dibagi menjadi ringan, sedang, dan berat. Adapun yang masuk kedalam aktivitas lupus ringan adalah mialgia dan artralgia. Artritis masuk kedalam aktivitas sedang dan miositis masuk kedalam kriteria berat.^{3,4}

1. Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) jangka pendek (IV/C) atau glukokortikoid sistemik dosis rendah direkomendasikan sebagai terapi simptomatik (III/C) pada pasien LES dengan keterlibatan muskuloskeletal.

Penelitian RCT untuk penggunaan OAINS pada pasien LES masih belum banyak dilakukan. Penggunaan klinis OAINS pada pasien LES terutama didasarkan pada laporan dan rangkaian kasus.⁵ OAINS diberikan dalam jangka pendek hanya untuk mengontrol keluhan artralgia, mialgia, nyeri dada, maupun demam, akan tetapi, pemberian OAINS ini dapat meningkatkan risiko alergi,

nefritis lupus, gagal ginjal akut, sehingga penggunaan OAINS hanya diberikan selama beberapa hari sampai beberapa minggu saja.^{3,6,7}

Pasien lupus yang mendapat OAINS dapat mempunyai lebih banyak komplikasi (misalnya transaminitis, ruam akibat sinar matahari atau akibat paparan sinar matahari, retensi cairan, hipertensi, tukak saluran cerna, meningitis aseptik) dibandingkan orang sehat tanpa LES. Namun masih belum dapat sepenuhnya dipahami apakah hal ini akibat aktivitas penyakit, faktor risiko terkait penyakit (misalnya penyakit ginjal), atau obat-obatan yang dikonsumsi secara bersamaan. OAINS dapat diresepkan dengan aman untuk sebagian besar pasien lupus, asalkan penggunaannya diawasi secara ketat dan teratur. Sebagai catatan, perlu dipertimbangkan antara risiko dan manfaat saat pemberian OAINS ini.⁵

Aspirin, naproxen, dan celecoxib memiliki khasiat dan keamanan yang baik berdasarkan tinjauan literatur penggunaannya pada LES. OAINS sediaan topikal juga dapat digunakan untuk peradangan lokal. Dosis yang konsisten dapat meminimalkan interaksi obat. Pemberian obat tambahan seperti penghambat pompa proton saat pada pasien yang mendapat OAINS dapat mengurangi risiko perforasi gastrointestinal dan perdarahan.⁵

Glukokortikoid dosis rendah diberikan pada manifestasi muskuloskeletal LES.^{3,4,6} Meskipun uji coba terkontrol dari berbagai rejimen pengurangan dosis GC atau dosis dosis pemeliharaan pada LES masih kurang, rekomendasi EULAR 2023 memberikan dosis dosis pemeliharaan yang dapat diterima adalah sebesar 5 mg/hari setara prednison. Steroid diberikan sebagai “jembatan terapi” sama seperti pada pengobatan artritis reumatoid dengan dosis terkecil dan waktu pendek dengan target penghentian GC.³ Sehingga terapi GC direkomendasikan dalam kondisi apabila dengan pemberian OAINS tidak memberikan efek yang maksimal.

2. Pemberian hidroksiklorokuin pada keterlibatan muskuloskeletal direkomendasikan sebagai lini pertama (I/A).

Pemberian anti malaria hidroksiklorokuin adalah pilihan obat pertama pada keterlibatan muskuloskeletal. Suatu RCT membandingkan efikasi hidroksiklorokuin dan plasebo terhadap keluhan sendi pasien LES, didapati hasil perbaikan artralgia terhadap artritis yang ditandai dengan nyeri yang berkurang secara statistik signifikan pada pasien dengan terapi hidroksiklorokuin.⁸⁻¹⁰ Suatu studi observasional juga memperlihatkan perbaikan densitas massa tulang dan proteksi terhadap osteonekrosis pada pasien LES yang mendapat hidroksiklorokuin.^{9,11}

3. Pada keterlibatan muskuloskeletal yang gagal pada lini pertama atau manifestasi sedang/berat direkomendasikan menggunakan metotreksat (I/A), MPAA (II/B), atau leflunomide (III/C).

Metotreksat, leflunomide, dan mikofenolat mofetil diberikan sebagai terapi lini kedua atau pada keterlibatan muskuloskeletal sedang dan berat.^{3,4,6} Studi tinjauan sistematis dan RCT telah menunjukkan bahwa metotreksat efektif untuk mengurangi aktivitas LES dan sebagai agen *steroid-sparing*. Metotreksat sangat baik untuk artritis yang aktif.^{12,13} Metotreksat diberikan dengan dosis rendah perminggu bila tidak ada kontraindikasi dengan tujuan untuk mengontrol artritis inflamasi. Pemberian dapat dikombinasi dengan hidroksiklorokuin.^{3,4,6}

Pemberian DMARDs seperti metotreksat, azatioprin, leflunomide, mikofenolat mofetil, dan siklosporin menunjukkan efikasi untuk lupus nonrenal dan digunakan untuk mengobati lupus artritis kronis. Namun penggunaannya perlu kewaspadaan pada pasien dengan gangguan ginjal.¹

Penelitian menggunakan tocilizumab memberikan hasil resolusi lengkap artritis pada empat dari tujuh pasien lupus dengan gejala artritis.^{1,14} Rituximab dilaporkan juga memberikan perbaikan artritis pada pasien lupus.^{1,15}

4. Belimumab atau anifrolumab direkomendasikan pada pasien LES keterlibatan muskuloskeletal dengan kondisi tertentu (I/B).

Belimumab dan anifrolumab diberikan pada pasien dengan respon pengobatan yang tidak adekuat yaitu kondisi dimana manifestasi muskuloskeletal LES resisten setelah gagal dengan terapi imunosupresan. Uji klinis dan observasi belimumab menunjukkan perbaikan keparahan dan frekuensi kambuhnya penyakit serta mengurangi penggunaan GC. Hasil yang spesifik untuk artritis perlu diekstrapolasi dari uji klinis yang lebih besar.^{1,16-18}

Pada studi anifrolumab, menunjukkan perbaikan respon pengobatan yang signifikan dibandingkan plasebo, juga memiliki efek agen *steroid-sparing*.¹⁹⁻²¹ Anifrolumab juga menunjukkan perbaikan artritis hingga 12% pasien pada keseluruhan aktivitas keluhan sendi dalam analisis pasca uji klinis fase II B selama 52 minggu.^{1,22}

Miositis pada LES dapat muncul dengan gejala non-spesifik berupa nyeri dan atrofi otot atau dengan gejala klasik berupa kelemahan proksimal. Kadar kreatin kinase dan aldolase dapat bervariasi tergantung pada presentasi.^{1,23}

Belum ada uji klinis yang fokus pada pengobatan miositis pada LES. Berbagai DMARD telah digunakan seperti metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil, rituksimab, dan imunoglobulin intravena. Pengobatan ini sama dengan standar pengobatan miopati inflamasi.¹ Pasien dengan miositis berat dapat diberikan pulse metilprednisolon.⁸

Daftar Pustaka

1. Navarra S V, Torralba TP. The musculoskeletal system and bone metabolism. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 333–40.
2. Sutrisno RN, Rahmadi AR, Novita N, Hamijoyo L. Most Frequent Musculoskeletal Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus Patients in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Indones J Rheumatol*. 2018;9(2):13–7.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;83(1):15–29.
4. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45.
5. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace DJ. Principles of therapy, local measures, and nonsteroidal medications. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th editio. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 582–90.
6. El Miedany Y, Elhadidi K, Mahmoud GA, Abu-Zaid MH, Mahmoud AA, El Gaafary M, et al. Egyptian recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: a consensus, evidence-based, clinical practice guidelines for treat-to-target management. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2023;50(23):1–19.
7. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):566–572.
8. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, Willkens RF. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21(8):1457–1462.
9. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14.
10. Meinão IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5(3):237–241.
11. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28(1):102–108.
12. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225–235.
13. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1275–1279.

14. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):542–552.
15. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):175–185.
16. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918–3930.
17. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2011;377(9767):721–731.
18. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBServe Canada Study. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):865–873.
19. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(4):e282–e292.
20. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211–21.
21. Al-Jedai AH, Almudaiheem HY, Al-Homood IA, Almaghlouth I, Bahlas SM, Alolaiw AM, et al. Saudi National Clinical Practice Guidelines for Management of Adult Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2024;
22. Merrill JT, Furie R, Werth VP, Khamashta M, Drappa J. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000284.
23. Tiniakou E, Goldman D, Corse A, Mammen A. Clinical and histopathological features of myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000635.

Manifestasi Hematologi

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pada pasien trombositopenia direkomendasikan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama.	III	C	9,5
2	Pada pasien trombositopenia berat direkomendasikan pemberian glukokortikoid dosis tinggi atau tambahan terapi imunoglobulin G intravena (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A), dan/ atau siklofosfamid (CYC) intravena dosis standar (I/A).	I/III	A/C	9,5
3	Pada pasien trombositopenia <i>relaps</i> direkomendasikan tambahan immunosupresan azatioprin (I/B), MPAA (I/B), siklosporin (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua.	I/III	A-C	9,5
4	Pada pasien trombositopenia refrakter direkomendasikan pemberian obat agonis reseptor trombopoietin (TPO), danazol, dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga.	III	C	9,3
5	Pada pasien anemia hemolitik autoimun direkomendasikan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama.	I	B	9,7
6	Pada pasien anemia hemolitik autoimun <i>relaps</i> direkomendasikan tambahan immunosupresan azatioprin (IV/D), MPAA (III/C), siklosporin (III/C), siklofosfamid (II/B) dan rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua.	I-IV	A-D	9,6
7	Pada pasien anemia hemolitik autoimun refrakter direkomendasikan danazol, IVIG, dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga.	III	C	9,4
8	Pada pasien neutropenia dan/atau limfopenia asimtomatik saja tanpa aktivitas penyakit lupus lainnya tidak direkomendasikan untuk memulai pengobatan immunosupresif (glukokortikoid, immunosupresan konvensional, atau biologis).	III	C	9,4

Kelainan hematologi sering dijumpai pada LES. Berdasarkan kriteria klasifikasi LES dari the American College of Rheumatology (ACR) revisi tahun 1997 yang termasuk kelainan hematologi antara lain: anemia hemolitik dengan retikulosi atau leukopenia $<4.000/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau limfopenia $<1.500/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$ tanpa disebabkan oleh obat-obatan.¹ Prevalensi trombositopenia terkait LES diperkirakan berkisar antara 10% hingga 40%, namun trombositopenia berat relatif jarang terjadi. Leukopenia terkait LES dapat terjadi akibat limfopenia, neutropenia, atau gabungan keduanya. Prevalensi limfopenia terkait LES berkisar antara 20%

hingga 81%. Prevalensi neutropenia terkait LES sekitar 47%.² Prevalensi anemia hemolitik autoimun berkisar 5% sampai 10%.³

- 1. Pada pasien trombositopenia direkomendasikan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama (III/C).**
- 2. Pada pasien trombositopenia berat direkomendasikan pemberian glukokortikoid dosis tinggi atau tambahan terapi imunoglobulin G intravena (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A), dan/ atau siklofosamid (CYC) intravena dosis standar (I/A).**
- 3. Pada pasien trombositopenia *relaps* direkomendasikan tambahan immunosupresan azatioprin (I/B), MPAA (I/B), siklosporin (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua.**
- 4. Pada pasien trombositopenia refrakter direkomendasikan pemberian obat agonis reseptor trombopoietin (TPO), danazol, dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga (III/C).**

Pada pasien trombositopenia direkomendasikan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama (III/C). Pada umumnya trombositopenia ringan (jumlah trombosit $>50.000/\text{mm}^3$) tidak memerlukan terapi khusus kecuali disertai manifestasi perdarahan dan/ atau keterlibatan organ lain muncul bersamaan yang memerlukan intervensi terapeutik. Prednison diberikan dengan dosis 0,5-2 mg/kg per hari selama satu hingga dua minggu, kemudian dosisnya diturunkan secara bertahap untuk menyelesaikan pengobatan secara keseluruhan dalam waktu kurang dari 6 minggu. Pemberian glukokortikoid jangka pendek (<6 minggu) direkomendasikan dibandingkan dengan pemberian jangka panjang. Pada pasien trombositopenia berat (jumlah trombosit $<20.000/\text{mm}^3$) direkomendasikan pemberian glukokortikoid dosis tinggi (terapi pulse metilprednisolon intravena) atau tambahan terapi imunoglobulin G intravena (IVIG) (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A), dan/ atau siklofosamid intravena dosis standar (I/A).^{1,4-6}

Terapi lini kedua digunakan jika terapi lini pertama gagal atau timbulnya *relaps* saat menjalani terapi lini pertama. *Relaps* didefinisikan sebagai penurunan jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ setelah remisi komplit. Pada pasien trombositopenia *relaps* direkomendasikan tambahan immunosupresan azatioprin (I/B), MPAA (I/B), siklosporin (III/C), dan/ atau rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua.^{2,4-6}

Pilihan obat imunosupresan untuk terapi pemeliharaan saat ini belum ada hierarki tertentu yang direkomendasikan, sehingga keputusan bergantung oleh pertimbangan dan kebijaksanaan dokter yang merawat.^{1,4} Pemberian obat imunosupresan bertujuan sebagai glukokortikoid *sparing agent*. Sebuah penelitian retrospektif menunjukkan pasien LES dengan sitopenia imun sering mengalami relaps disebabkan keterlambatan pemberian imunosupresan pada awal pengobatannya.¹ Hasil penelitian yang melibatkan 59 pasien LES dengan trombositopenia, 40 pasien merespon baik terhadap terapi steroid dengan ditandai peningkatan jumlah trombosit, tetapi hanya 11 pasien yang memiliki respons berkelanjutan dalam rata-rata periode 78 bulan. Metilprednisolon intravena dosis tinggi diberikan kepada 10 pasien, dan 60% memiliki respons awal; namun tidak memberikan respons berkelanjutan. Penelitian lain yang melibatkan 53 pasien, pasien diberikan terapi glukokortikoid dosis tinggi diikuti oleh siklofosamid (17/53) atau azatioprin (5/53) dengan atau tanpa globulin intravena (12/53). Meskipun semua pasien memiliki jumlah trombosit normal dengan pengobatan, 44% pasien mengalami setidaknya satu periode *relaps* selama pengobatan. Dengan demikian, glukokortikoid efektif dalam mengobati trombositopenia pada sebagian besar pasien, tetapi respons pengobatan berkelanjutan sulit untuk dicapai.⁶

Pada pasien trombositopenia refrakter direkomendasikan pemberian obat agonis reseptor trombopoietin (TPO), danazol, dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga. Pemberian agonis TPO lebih diprioritaskan terlebih dahulu sebelum dilakukan splenektomi, dengan pertimbangan kemungkinan komplikasi dan gejala sisa jangka panjang. Terapi agonis TPO dapat meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli, oleh karena itu sebaiknya tidak diberikan pada pasien aPL-positif.⁴

Penelitian oleh Bradbury dkk tahun 2021 merupakan penelitian *randomized controlled trial* (RCT) multisenter, open label yang dilakukan di Inggris, melibatkan pasien trombositopenia imun dewasa. Pengobatan lini pertama hanya dengan glukokortikoid (pengobatan standar) atau kombinasi glukokortikoid dan MPAA. Luaran primer adalah kegagalan pengobatan, yang didefinisikan yakni jumlah trombosit kurang dari $30 \times 10^9/L$ dan inisiasi pengobatan lini kedua. Hasil luaran sekunder adalah tingkat respon, efek samping, terjadinya perdarahan, penilaian kualitas hidup yang dilaporkan pasien, dan efek samping yang serius. Sebanyak 120 pasien dengan trombositopenia imun menjalani randomisasi (52,4% laki-laki; usia rata-rata 54 tahun [kisaran 17 hingga 87]; rata-rata nilai trombosit, $7 \times 10^9/L$) dan diikuti hingga 2 tahun setelah memulai pengobatan. Kelompok MPAA mengalami

kegagalan pengobatan yang lebih sedikit dibandingkan kelompok yang hanya menggunakan glukokortikoid (22% [13 dari 59 pasien] vs. 44% [27 dari 61 pasien]; hazard ratio, 0,41; kisaran, 0,21 hingga 0,80; $P=0,008$) dan respons lebih besar (91,5% pasien mencapai jumlah trombosit $>100 \times 10^9/L$ vs 63,9%; $P<0,001$). Tidak ada perbedaan pada kedua kelompok terkait terjadinya perdarahan, *rescue treatment*, atau efek samping pengobatan, termasuk infeksi. Pada kelompok MPAA dilaporkan kualitas hidup yang lebih buruk terkait fungsi fisik dan gejala kelelahan dibandingkan kelompok glukokortikoid.⁷

Hasil metaanalisis dari gabungan lima penelitian yang melibatkan 463 pasien *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* (ITP) menunjukkan respons komplit (jumlah trombosit $100.000/mm^3$) pada 47% pasien yang diobati dengan rituksimab dibandingkan dengan 33% kontrol setelah *follow up* median 6 bulan ($p=0,002$). Rituksimab digunakan pada 261 pasien LES dengan trombositopenia serta perbaikan aktivitas penyakit tercatat pada hampir 50% pasien. Sebuah studi serupa yang melibatkan 10 pasien dewasa dengan trombositopenia refrakter yang diobati dengan rituksimab dosis rendah selama empat minggu menunjukkan tingkat respons keseluruhan sebesar 50% pada minggu ke-36.⁶

Indikasi penggunaan IVIG yaitu trombositopenia berat dengan manifestasi perdarahan yang membutuhkan peningkatan jumlah trombosit secara cepat yang tidak responsif terhadap glukokortikoid. Kedua pada pasien tertentu yang memiliki kontraindikasi pemberian steroid (misalnya, diabetes yang tidak terkontrol, gangguan psikosis, dan infeksi akut) dapat diberikan IVIG. Respons jumlah trombosit terhadap pengobatan IVIG cepat dalam 12 hingga 24 jam. Efek IVIG biasanya berlangsung selama dua hingga enam minggu. Dosis IVIG adalah 1g/kgBB setiap hari selama satu atau dua hari. Alternatif dosis lainnya 400 mg/kgBB setiap hari selama lima hari dapat digunakan. Penelitian RCT menunjukkan bahwa pengobatan awal dengan 1g/kg IVIG lebih efektif daripada 0,5g/kg. Hasil penelitian lain yang melibatkan terhadap tujuh pasien LES dengan trombositopenia yang diobati dengan IVIG, lima pasien mencapai peningkatan jumlah trombosit lebih dari 50% dan peningkatan jumlah trombosit tersebut bertahan setidaknya selama 6 bulan pada empat pasien. Pemberian IVIG biasanya ditoleransi dengan baik pada sebagian besar pasien, tetapi dapat menyebabkan trombosis.⁶

5. Pada pasien anemia hemolitik autoimun direkomendasikan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama (I/B).

6. Pada pasien anemia hemolitik autoimun *relaps* direkomendasikan tambahan imunosupresan azatioprin (IV/D), MPAA (III/C), siklosporin (III/C), siklofosfamid (II/B) dan rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua.
7. Pada pasien anemia hemolitik autoimun refrakter direkomendasikan danazol, IVIG, dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga (III/C).

Penatalaksanaan anemia hemolitik autoimun (AIHA) direkomendasikan menggunakan glukokortikoid sebagai terapi lini pertama (prednison dosis 1 mg/kg BB/ hari atau setara pada kasus anemia hemolitik berat) dan dosis diturunkan secara bertahap.⁸ Pada pasien anemia hemolitik autoimun *relaps* direkomendasikan tambahan imunosupresan azatioprin (IV/D), MPAA (III/C), siklosporin (III/C), siklofosfamid (II/B) dan rituksimab (I/A) sebagai terapi lini kedua. Pada pasien anemia hemolitik autoimun refrakter direkomendasikan danazol, IVIG dan splenektomi sebagai terapi lini ketiga (III/C).⁹⁻¹² Berdasarkan konsensus internasional AIHA pertama di Wina Austria, AIHA berat didefinisikan bila nilai hemoglobin (Hb) di bawah 8 g/dL dan memerlukan transfusi dalam selang waktu ≤ 7 hari.¹³ Indikasi transfusi pasien AIHA yaitu: anemia berat <6 g/dL atau disertai faktor risiko kardiovaskular dan gejala hipoksemia.^{10,14}

Penelitian Kokori dkk dengan desain kasus kontrol bertujuan untuk menilai hubungan klinis, serologis, luaran klinis anemia hemolitik autoimun dibandingkan dengan jenis anemia lainnya pada pasien LES. Total 41 pasien LES dengan manifestasi klinis anemia hemolitik autoimun dengan 27 pasien diantaranya mengalami sebagai manifestasi penyakit awal, hasilnya menunjukan 41 pasien tersebut mengalami total 50 episode anemia hemolitik autoimun. Tingkat kekambuhan adalah 4 per 100 orang per tahun. Kasus dan kontrol memiliki rata-rata indeks aktivitas lupus yang hampir sama ($SD\ 2.1 \pm 1.5$ vs 2.4 ± 1.3 , $P=0.5$). Pasien dengan anemia hemolitik autoimun dapat dibedakan dengan penyebab anemia lainnya, karena kemungkinan mengalami peningkatan titer antibodi antikardiolipin IgG [OR: 5,8; 95% CI 1,4-24] dan trombotik (OR: 4,6; 95% CI 1,0-21). Anemia hemolitik autoimun pada awal LES secara independen berhubungan dengan keterlibatan ginjal (OR: 5,4; 95% CI 1,0-28), trombositopenia (OR:7,3; 95% CI 1,1-48), dan kemungkinan episode trombotik selama masa tindak lanjut (OR:11; 95% CI 0,8-160) bila dibandingkan dengan kontrol dengan jenis anemia lainnya pada permulaan LES.¹⁵

Penelitian Serris dkk bertujuan menilai efikasi dan keamanan rituksimab (RTX) untuk penanganan sitopenia imun terkait LES pada pasien berusia ≥ 18 tahun yang mendapatkan terapi RTX dari tahun 2005 hingga 2015. Total keseluruhan melibatkan 71 pasien, 61 wanita (85,9%), dengan usia rata-rata 36 tahun. Durasi rata-rata LES pada saat pemberian RTX pertama adalah 6,1 tahun [2,6 - 11,6] dan indikasi penggunaan RTX adalah trombositopenia imun (ITP) sebanyak 44 pasien (62,0%), anemia hemolitik autoimun (AIHA) sebanyak 16 pasien (22,5%), sindrom Evans sebanyak 10 pasien (14,1%), dan aplasia sel darah merah sebanyak satu pasien. Sebelum mendapatkan RTX, pasien telah mendapatkan terapi sebelumnya yakni glukokortikoid (100%), dan hidroksiklorokuin (88,5%). Rata-rata respons awal keseluruhan terapi RTX adalah 86% (91% pada pasien dengan ITP, 87,5% pada pasien AIHA, dan 60% pada pasien sindrom Evans), sebanyak 60,5% pasien mencapai respons lengkap. Di antara 61 responden awal, terjadi kambuhan pada 24 pasien (39,3%); untuk 18 pasien, pengobatan ulang RTX berhasil pada 16 pasien (88,8%). Infeksi berat terjadi pada tiga pasien, tanpa hasil yang fatal. Tidak ada kasus neutropenia yang diinduksi RTX. Kesimpulannya, RTX cukup efektif dan relatif aman untuk mengobati sitopenia imun terkait LES.¹⁶

Siklofosfamid diberikan sebagai dosis oral harian misalnya 50-100 mg atau 1-2 mg/kg. Satu studi retrospektif melaporkan tingkat respons 72% pada 40 pasien anemia hemolitik autoimun.¹⁰ Danazol merupakan steroid anabolik sintesis dengan sifat androgenik ringan, telah berhasil digunakan pada 28 pasien AIHA dikombinasi bersamaan dengan steroid atau setelah gagal steroid, namun efektivitasnya terbatas pada kasus refrakter atau relaps, di mana hanya 43% yang mencapai remisi lengkap.⁸

Imunoglobulin intravena dosis tinggi (IVIG) telah digunakan sebagai terapi lini kedua atau bersamaan dengan glukokortikoid, namun efikasi pengobatan rendah dan bersifat sementara. Obat ini efektif pada 40 dari 73 pasien dengan WA-AIHA; namun obat ini tidak direkomendasikan sebagai terapi standar. IVIG dapat bermanfaat sebagai tambahan untuk pasien tertentu, seperti pada pasien yang mengalami toksisitas terhadap pengobatan lain dan pada kondisi kegawatdaruratan.^{5,8}

Studi tentang efikasi *plasma exchange* sebagian besar terbatas pada laporan kasus dan manfaatnya bersifat sementara. Indikasi *plasma exchange* hanya pada kasus kegawatdaruratan yakni pada pasien dengan hemolisis berat sambil berupaya mengendalikannya dengan terapi lain seperti imunosupresan.^{8,12}

8. Pada pasien neutropenia dan/atau limfopenia asimtomatik saja tanpa aktivitas penyakit lupus lainnya tidak direkomendasikan untuk memulai pengobatan imunosupresif (glukokortikoid, imunosupresan konvensional, atau biologis) (III/C).

Leukopenia autoimun umum terjadi pada LES, namun jarang membutuhkan pengobatan, pemeriksaan yang cermat dianjurkan untuk menyingkirkan penyebab lain dari leukopenia (terutama leukopenia akibat induksi obat).¹² Neutropenia ringan (nilai neutrofil $>1500-2000 /\text{mm}^3$) dan neutropenia sedang (nilai neutrofil $\geq 1000-1500/\text{mm}^3$) tidak memerlukan pengobatan namun diperlukan pemantauan pemeriksaan darah lengkap.¹⁷

Pada pasien neutropenia dan/atau limfopenia (jumlah absolut $<1000/\text{mikroliter}$) asimtomatik saja tanpa aktivitas penyakit lupus lainnya tidak direkomendasikan untuk memulai pengobatan imunosupresif (glukokortikoid, imunosupresan konvensional, atau biologis).¹⁸

Neutropenia berat (nilai neutrofil $<1000/\text{mm}^3$) disertai demam atau infeksi, maka dapat direkomendasikan terapi *granulocyte-colony stimulating factor* dimulai dosis $300 \mu\text{g}/\text{hari}$ dan dilanjutkan dosis efektif minimum untuk mencapai nilai neutrofil $>1000//\text{mm}^3$.

Limfopenia didefinisikan bila hitung limfosit $<1.500/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih (kriteria klasifikasi LES menurut ACR 2017). Menurut kriteria SLICC 2012, limfopenia didefinisikan bila ditemukan limfosit $<1.000/\text{mm}^3$ pada satu kali pemeriksaan. Tatalaksana limfopenia yakni mengontrol aktivitas penyakit. Pada kasus limfopenia berat (hitung limfosit $<350/\text{mm}^3$) dapat dipertimbangkan pemberian antibiotik profilaksis *Pneumocystis jirovecii*.^{11,19}

Daftar Pustaka

1. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010;49(12):2243–54.
2. Jung J-H, Soh M-S, Ahn Y-H, Um Y-J, Jung J-Y, Suh C-H, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2818.
3. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: Advances in pathophysiology and treatment. *Presse Med*. 2014 Apr;43(4):e97–104.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;83(1):15–29.

5. Karpouzas GA. Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 10th ed. Elsevier; 2025. p. 528–41.
6. Bashyal KP, Shah S, Ghimire C, Balmuri S, Chaudhary P, Karki S, et al. Primary Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) and ITP Associated with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Characteristics and Treatment Modalities. Rodriguez-Pla A, editor. *Int J Rheumatol*. 2024 Mar 1;2024:1–9.
7. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, Bagot C, Cooper N, Ingram J, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385(10):885–95.
8. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014 Oct 1;99(10):1547–54.
9. Lotfy H, Abu-Zaid MH, Salah S, El Gaafary M, Abdulhady H, Salah H, et al. Egyptian evidence-based consensus on clinical practice guidelines for the diagnosis and treat-to-target management of macrophage activation syndrome in children. *Egypt Rheumatol Rehabil*. Springer Berlin Heidelberg; 2022;49(1):36.
10. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017 Feb 22;176(3):395–411.
11. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022;14(3):e22938.
12. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol*. 2023 Apr 24;14.
13. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. Elsevier Ltd; 2020;41:100648.
14. Mulder FVM, Evers D, de Haas M, Crujisen MJ, Bernelot Moens SJ, Barcellini W, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia; epidemiology, clinical management, outcomes and knowledge gaps. *Front Immunol*. 2023;14:1–10.
15. Kokori SIG, Ioannidis JPA, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2000;108(3):198–204.
16. Serris A, Amoura Z. Efficacy and safety of Rituximab for systemic lupus erythematosus associated immune cytopenias. *Am J Hematol*. 2018;93(3):424–429.
17. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Golder V, Luo S-F, Wu Y-JJ, Lateef A, et al. Independent associations of lymphopenia and neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal, multinational study. *Rheumatology*. 2021 Nov 3;60(11):5185–93.
18. American College of Rheumatology. 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Am Coll Rheumatol* [Internet]. 2025; Available from: <https://rheumatology.org/lupus-guideline>
19. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078.

Manifestasi Neuropsikiatri

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pasien LES yang baru mengalami gejala neuropsikiatri direkomendasikan untuk dievaluasi seperti pada pasien non-LES dengan gejala yang sama. Diagnosis NPSLE ditegakkan secara <i>per-exclusionem</i> dengan pertimbangan ahli secara multidisiplin.	II	D	9,6
2	Tatalaksana NPSLE direkomendasikan sesuai manifestasi klinis dan patogenesis yang mendasarinya dengan pertimbangan para ahli secara multidisiplin.	I	A	9,7
3	Terapi simptomatik dan terapi komorbid penyerta direkomendasikan pada kondisi tertentu.	III	D	9,5

1. Pasien LES yang baru mengalami gejala neuropsikiatri direkomendasikan untuk dievaluasi seperti pada pasien non-LES dengan gejala yang sama. Diagnosis NPSLE ditegakkan secara *per-exclusionem* dengan pertimbangan ahli secara multidisiplin (II/D).

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) atau yang dulu dikenal sebagai serebral/serebritis lupus, neurolupus, atau *central nervous system* (CNS) lupus, merupakan istilah umum yang menunjukkan adanya gejala atau keluhan neurologi dan/atau psikiatri yang secara langsung berhubungan dengan LES. NPSLE meliputi manifestasi yang heterogen, beberapa gejala bisa samar atau sulit dibedakan dengan manifestasi neuropsikiatri yang bukan disebabkan LES, oleh karena itu sering terjadi keterlambatan diagnosis. Tanpa adanya baku emas, diagnosis NPSLE merupakan tantangan bagi klinisi, dibutuhkan eksklusi yang ketat kemungkinan penyebab lain dari manifestasi neuropsikiatri, seperti gangguan elektrolit (hiponatremia) atau metabolik (hipoglikemik), efek samping obat, infeksi terutama pada susunan saraf pusat seperti meningitis (bakterial atau virus), atau gangguan struktural lain pada otak (stroke).¹⁻³

Prevalensi NPSLE sangat bervariasi karena studi yang heterogen, rentang prevalensinya antara 12-95%. Studi metaanalisis mengatakan secara prospektif prevalensi NPSLE sekitar 44,5%, dan 17,6% pada studi retrospektif. Angka insiden di Cina diperkirakan 12,4%, dengan 91,2% melibatkan sistem saraf pusat dan 8,8% sistem saraf perifer. Sebanyak 50-60% manifestasi NPSLE terjadi dalam satu tahun pertama onset LES. Tiap manifestasi NPSLE juga memiliki prevalensi yang berbeda-beda, misalnya kejang dan miyelitis

transversa memiliki prevalensi 1-2%, sedangkan gangguan kognisi bisa mencapai 38%. Manifestasi klinis NPSLE tersering adalah gangguan kognisi, diikuti nyeri kepala, dan *acute confusional disorder*.⁴⁻⁷

Faktor risiko terjadinya NPSLE antara lain: LES yang aktif (skor SLEDAI tinggi), skor *damage index* yang tinggi, sebelumnya pernah mengalami NPSLE, adanya lesi kulit, tromboemboli, dan antibodi aPL positif persisten titer sedang/tinggi. Autoantibodi lain yang juga dikaitkan dengan kejadian NPSLE antara lain anti ribosomal-P, anti-neuronal, anti-ganglioside, anti-Ro, anti-NMDA reseptor, anti-aquaporin-4, dan sebagainya.^{4,7,8}

Gejala NPSLE telah diklasifikasikan menjadi 19 manifestasi neuropsikiatri sesuai dengan nomenklatur ACR 1999. NPSLE secara umum diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu manifestasi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Pada rekomendasi EULAR 2010 dijelaskan lebih lengkap perbedaan gejala fokal dan difus.^{5,8-10}

Tabel 7.2 Manifestasi klinis NPSLE berdasarkan nomenklatur ACR 1999⁹

NPSLE pusat	NPSLE perifer	NPSLE fokal	NPSLE difus
Meningitis aseptik	Sindrom Guillain-Barre	Penyakit serebrovaskular	Meningitis aseptik
Penyakit serebrovaskular	Neuropati autonom	Kejang	Sindrom demielinasi
Sindrom demielinasi	Mononeuropati	<i>Movement disorder</i>	Nyeri kepala
Nyeri kepala	Miastenia gravis	Mielopati	Acute confusional state
<i>Movement disorder</i>	Neuropati kranial	Neuropati kranial	Gangguan kecemasan
Mielopati	Pleksopati	Polineuropati	Disfungsi kognitif
Gangguan Kejang	Polineuropati	Mononeuropati	Gangguan mood
<i>Acute confusional state</i>		Miastenia gravis	Psikosis
Gangguan kecemasan		Neuropati autonom	
Disfungsi kognitif		Pleksopati	
Gangguan mood		Sindrom Guillain-Barre	
Psikosis			

Selain nomenklatur ACR di atas, ada juga manifestasi NPSLE lain seperti ataksia serebral, trombosis sinus venosus serebral, hipertensi intrakranial idiopatik, neuritis optik terisolasi, sindroma ensefalopati posterior reversibel, dan leukoensefalopati multifokal progresif.⁶

Semua pasien yang dicurigai mengalami NPSLE harus dipertimbangkan untuk menjalani pemeriksaan diagnostik seperti pasien non-LES dengan manifestasi klinis yang sama. Dalam praktek klinis, diagnosis NPSLE ditegakkan dengan pemeriksaan sesuai kasusnya, meliputi pemeriksaan klinis, laboratorium, elektrofisiologi, dan *neuroimaging* tertentu. Pemeriksaan antibodi aPL

memberikan informasi diagnostik yang penting pada NPSLE, khususnya pada pasien dengan manifestasi fokal seperti serebrovaskular dan kejang.¹

Tabel di bawah ini menunjukkan pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu diagnosis NPSLE maupun mencari diagnosis bandingnya.³

Tabel 7.3 Pertimbangan pemeriksaan untuk manifestasi tertentu NPSLE³

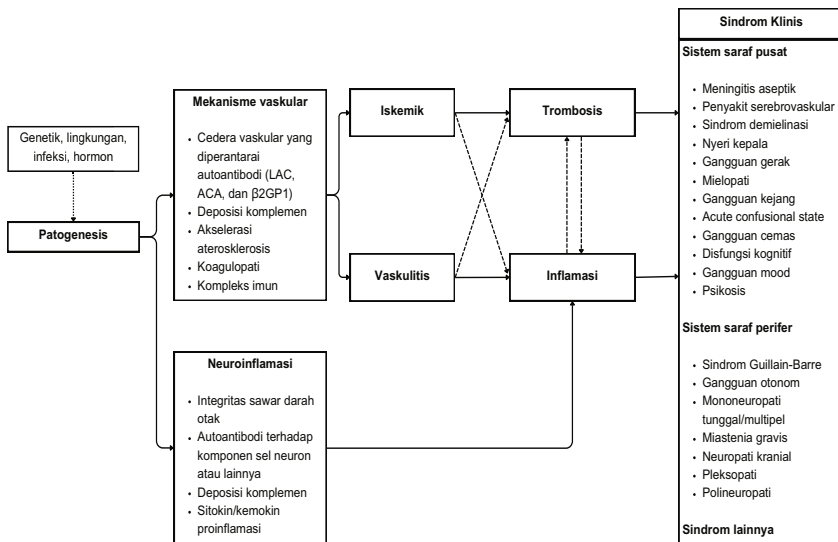
Fokal		Difus	
Sistem saraf pusat	Pemeriksaan yang diperlukan	Sistem saraf pusat	Pemeriksaan yang diperlukan
Meningitis aseptik	Pungsi lumbal (LP) dan MRI Tes serologi infeksi	<i>Acute confusional state</i>	LP dan MRI untuk eksklusi infeksi Tes neuropsikiatri
Penyakit serebrovaskular	EKG, ekokardiografi, dopler karotis MRA dan LP (jika curiga vaskulitis sistem saraf pusat)	Ansietas	Menyingkirkan gangguan tiroid,dll
Sindrom demielinasi	LP dan MRI Pertimbangkan tes untuk multipel sklerosis	Disfungsi kognitif	Pemeriksaan neuropsikiatri
Nyeri kepala	MRI, LP	Gangguan mood	Evaluasi psikiatri
<i>Movement disorders: Chorea</i>	MRI, laboratorium (elektrolit,dll)	Psikosis	Evaluasi psikiatri
Mielopati	<i>Gad-enhanced MRI</i> , LP, dan analisis cairan serebrospinal		
Gangguan kejang	MRI, EEG, LP Penting untuk eksklusi gangguan struktur otak, kelainan inflamasi, metabolik atau infeksi		
Sistem saraf perifer	Pemeriksaan yang diperlukan		
AIDP	EMG, NCV, dan LP		
Gangguan otonom	Tes otonom, EMG, NCV		
Mononeuropati (tunggal atau multipel)	EMG dan NCV		
Miastenia gravis	CT eksklusi gangguan tiroid, pemeriksaan antibodi spesifik (AchR, MusK, LRP4)		
Pleksopati	MRI		
Polineuropati	EMG, dan NCV		
Neuropati kranial	MRI, evoked potential		

LP: *lumbal puncture*, Gad: Gadolinium, MRI: *magnetic resonance imaging*, EKG: *electrocardiogram*, MRA: *magnetic resonance angiography*, EEG: *electroencephalogram*, EMG: *electromyography*, NCV: *nerve conduction velocity*, CT: *computed tomography*, AchR: *acetylcholine receptor antibody*, MuSK: *muscle specific kinase antibody*, LRP4: *low density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody*

2. Tatalaksana NPSLE direkomendasikan sesuai manifestasi klinis dan patogenesis yang mendasarinya dengan pertimbangan para ahli secara multidisiplin (I/A).

Patogenesis NPSLE tidak dapat dijelaskan dengan proses tunggal, banyak faktor yang terlibat, meliputi proses inflamasi dan kerusakan vaskular, dengan berbagai faktor genetik, lingkungan, dan neuroendokrin yang mempengaruhi.

Patogenesis NPSLE dapat dilihat dari skema berikut:¹



Bagan 7.1 Patogenesis NPSLE dan garis besar tatalaksananya¹

Dua jalur utama patogenesisnya adalah:^{1,3,11}

- Jalur autoimun / inflamasi.
Ditandai dengan disfungsi otak akibat adanya autoantibodi atau mediator inflamasi dengan kompleks imun yang masuk melalui sawar darah otak yang rusak, migrasi intrathecal, maupun produksi lokal. Disfungsi neuron dapat diinduksi langsung oleh mediator inflamasi ini atau secara tidak langsung melalui aktivasi sel neuron yang lain. Kelainan klinis yang terjadi pada akibat mekanisme ini pada umumnya bersifat difus seperti psikosis, gangguan mood, gangguan kognisi, dan *acute confessional state*.
- Jalur trombotik/iskemik.
Kerusakan vaskuler atau oklusi ditandai dengan adanya proses trombotik dari pembuluh darah besar atau kecil (mikroangiopati) intracranial

yang dimediasi oleh autoantibodi, kompleks imun, deposisi komplemen, leukoaglutinasi, dan aterosklerosis yang terakselerasi. Manifestasi dengan aPL positif meliputi penyakit serebrovaskular, *chorea*, kejang, mielopati, dan sebagainya dapat disebabkan kelainan jalur ini.

Mekanisme patogenesis yang terjadi pada NPSLE bersifat multipel dan saling berhubungan, dapat terjadi dalam waktu bersamaan dan dapat menyebabkan gangguan difus maupun fokal dari sistem saraf pusat dan perifer.^{3,11}

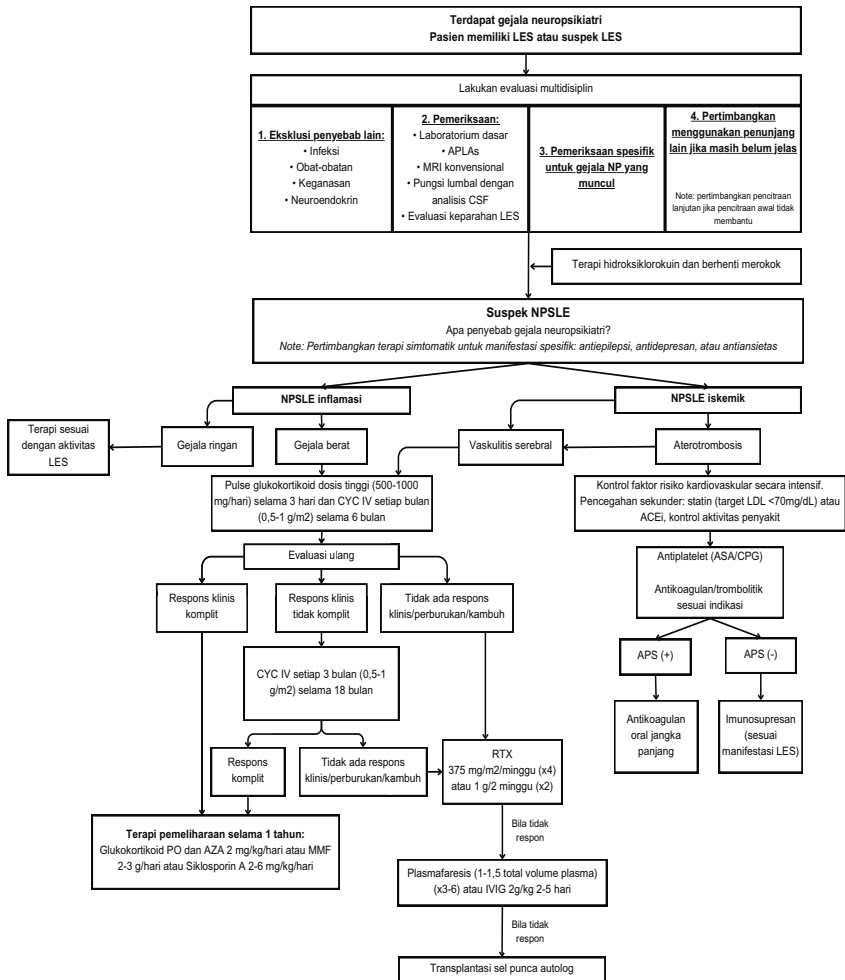
Faktor yang berasosiasi dengan patogenesis NPSLE dapat dilihat pada Tabel 7.4 berikut:⁷

Tabel 7.4 Faktor yang berkaitan dengan pathogenesis NPSLE⁷

Genetik	Genotip FcγRIIIa, FcγRIIIb
	Genotip ITGAM
Disfungsi blood-brain barrier dan lesi serebrovaskular	Rasio albumin cairan serebrospinal/serum
	S100 calcium-binding protein B
	Aktivasi mikroglia
	Interaksi sel endotel-imun yang abnormal
Autoantibodi	Antifosfolipid (aPL)
	Protein anti-ribosomal P
	Reseptor Anti-N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)
	Anti-aquaporin 4
	Anti-endothelial
	Anti-ubiquitin carboxyl hydrolase L1 (UCH-L1)
	Anti-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)
	Anti-C1q
Aktivasi komplemen	C3/AP50
	C4 dan C5
Sitokin	Faktor inflamasi: TNF-α, TWEAK, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-10, BAFF
	Kemokin: MCP-1/CCL2, IP-10/CXCL10, G-CSF, GM-CSF

Glukokortikoid dan imunosupresan diindikasikan untuk NPSLE yang didasari proses inflamasi/imun, seperti *acute confusional state* (ACS) meningitis aseptik, myelitis, neuropati kranial dan perifer, dan psikosis, setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab lain non-LES. Sedangkan terapi antitrombotik/antikoagulan diindikasikan bila manifestasinya berhubungan dengan antibodi aPL, khususnya pada penyakit serebrovaskular trombotik.⁸

Secara lebih detail pendekatan diagnosis dan tatalaksana NPSLE dapat dilihat pada alur berikut³



ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitor, APLAs: antiphospholipid antibodies, ASA: acetylsalicylic acid, APS: antiphospholipid syndrome, AZA: azathioprin, CPG: clopidogrel, CSF: cerebrospinal fluid, IV: intravenous, IVIG: intravenous immunoglobulin, LDL: low-density lipoprotein, LES: lupus eritematosus sistemik, MMF: mycophenolate mofetil, MRI: magnetic resonance, NP: neuropsikiatri, NPSLE: neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, PO: per oral, RTX: rituximab

Bagan 7.2 Pendekatan diagnosis dan terapi pasien kecurigaan NPSLE (modifikasi dari Magro-Checa dkk dan Patel dkk)^{1,3}

3. Tatalaksana NPSLE direkomendasikan sesuai manifestasi klinis dan patogenesis yang mendasarinya dengan pertimbangan para ahli secara multidisiplin (III/D).

Selain terapi utama sesuai patofisiologi yang mendasari, terapi suportif umum dan terapi simptomatik seperti antikonvulsan, antidepresan, antipsikotik, dan sebagainya perlu dipertimbangkan untuk diberikan sesuai indikasi, seperti terlihat pada tabel berikut:

Tabel 7.5 Tatalaksana umum dan spesifik dari NPSLE¹²

NPSLE	Terapi umum	Terapi spesifik pada LES
Penyakit serebrovaskular (CVD)	• Trombolitik (stroke iskemik) atau bedah (stroke hemoragik) sesuai indikasi • Pada stroke iskemik/TIA, agen antiplatelet sebaiknya diinisiasi dalam 24-48 jam • Antikoagulan bila terdapat atrial fibrilasi atau ditemukan sumber kardioemboli • Pertimbangkan endarterektomi jika ada stenosis arteri karotis berat ipsilateral ($\geq 70\%$) • Pencegahan sekunder: modifikasi faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, dislipidemia, hiperglikemi, merokok), kontrol berat badan dan aktivitas fisik.	• Bila antibodi aPL persisten, terapi antikoagulan oral lebih efektif daripada aspirin untuk pencegahan sekunder CVD iskemik/trombotik • Pada CVD iskemik/trombotik yang memenuhi kriteria APS: - Lebih disarankan warfarin intensitas tinggi (target INR 3.1-4.0) dibanding intensitas sedang (INR 2.0-3.0) meski risiko perdarahan meningkat. - Terapi antikoagulan jangka panjang disarankan. • Aktivitas penyakit secara umum sebaiknya dikontrol dengan glukokortikoid dengan atau tanpa kombinasi agen immunosupresif.
Gangguan kejang	• Antiepilepsi bila terdapat risiko tinggi: kejang ke-2 >24 jam setelah kejang pertama, jejas otak serius, kelainan struktur otak (MRI), gangguan neurologis fokal, kelainan EEG (epilepsi) • Konsultasi ke spesialis untuk inisiasi dan/atau titrasi terapi antiepilepsi (kejang umum biasanya diterapi dengan fenitoin, barbiturat; kejang kompleks parsial dengan karbamazepin, clonazepam, asam valproat, gabapentin)	• Pertimbangkan terapi antiepilepsi jika terdapat risiko tinggi kejang berulang: aktivitas penyakit tidak terkontrol, antibodi aPL, riwayat/sedang menderita CVD, keterlibatan ginjal berat • Glukokortikoid dengan atau tanpa terapi immunosupresan (azatioprin, siklofosfamid) sebaiknya dipertimbangkan untuk mengontrol aktivitas LES secara umum berkaitan dengan kejang atau kejang berulang • Antikoagulan tambahan dipertimbangkan pada aPL positif dengan kejang persisten meski aktivitas LES lain sudah terkontrol dengan immunosupresan.

NPSLE	Terapi umum	Terapi spesifik pada LES
Gangguan kognitif	• Obati tiap faktor sekunder / yang memperberat (ansietas, depresi) • Kontrol ketat faktor risiko kardiovaskular (rokok, hipertensi, dislipidemi, diabetes melitus), latihan fisik rutin • Intervensi psikososial • Penghambat <i>acetylcholinesterase</i> (donepezil) dan <i>memantine</i> (penghambat non kompetitif reseptor NDMA NR2) untuk disfungsi kognitif ringan dan demensia	• Aspirin pada pasien positif aPL positif atau lansia dengan diabetes • Grup psikoedukasi dapat memperbaiki fungsi memori, dan kemampuan menjalankan aktivitas sehari-hari • Glukokortikoid dan/atau imunosupresif dipertimbangkan untuk mengontrol LES dan aktivitas NPSLE mayor • Terapi antikoagulan pada pasien APS
<i>Movement disorder</i>	• Terapi simptomatik (antagonis dopamin)	• Glukokortikoid dengan atau tanpa imunosupresan untuk mengontrol aktivitas penyakit LES • Antiplatelet dan/atau antikoagulan pada pasien aPL positif khususnya ketika ada manifestasi aPL/APS lain.
<i>Acute confusional state</i>	• Terapi suportif (hidrasi, mobilisasi dini, pelepasan <i>restrain</i>, lingkungan dengan stimulasi cukup) • Koreksi faktor pencetus atau yang memperberat • Kontrol agitasi dengan haloperidol dan antipsikotik atipikal (ketika penyebab telah diidentifikasi)	• Glukokortikoid dan imunosupresan (azatioprin, siklofosfamid) efektif pada pasien ACS terkait LES (respon hingga 70%) • Pada kasus refrakter atau kambuh, terapi rituksimab (anti-CD20 mAb) atau <i>plasma exchange</i> (berserta siklofosfamid IV) dapat dipertimbangkan.
Gangguan psikiatri	• Agen antidepresif dan/atau antipsikotik sesuai indikasi standar	• Glukokortikoid jangka pendek (0.5mg/kg) dapat memperbaiki depresi namun efeknya bervariasi • Terapi kognisi perilaku <i>biofeedback-assisted</i> berdampak baik pada gejala depresi • Pada psikosis akut dan aktivitas NPSLE umum, kombinasi glukokortikoid dan imunosupresan (siklofosfamid diikuti rumatan azatioprin) cukup efektif (berespons 60-80%) • Jika refrakter terhadap terapi standar NPSLE, rituksimab menghasilkan perbaikan yang cepat dan signifikan (psikosis, gangguan mood)

NPSLE	Terapi umum	Terapi spesifik pada LES
Mielopati		• Terapi induksi: kombinasi metilprednisolon (MP) IV dan siklofosamid IV lebih efektif dibanding MP IV tunggal atau glukokortikoid dosis rendah • Perlu terapi rumatan dengan imunosupresan intensitas rendah untuk mencegah kekambuhan (50-60%) • Pada myelitis berat yang tidak respon dengan imunosupresan standar, rituksimab perlu dipertimbangkan • Terapi antikoagulan dapat dipertimbangkan pada pasien APL positif /APS yang tidak respon terhadap terapi imunosupresan.
Neuropati kranial (neuropati optik)		• Glukokortikoid dosis tinggi (MP IV) tunggal atau dengan kombinasi terapi imunosupresan (siklofosamid) terbukti efektif • Kekambuhan mungkin muncul dan memerlukan terapi imunosupresan jangka panjang • Terapi antikoagulan dapat dipertimbangkan pada pasien aPL positif yang tidak respon dengan imunosupresan
Neuropati perifer		• Glukokortikoid tunggal atau kombinasi dengan imunosupresan (azatioprin, siklofosamid) efektif pada kasus sedang-berat (respon 60-80%) • Pada NPSLE berat yang refrakter terhadap terapi imunosupresif, terapi rituksimab dapat memberikan perbaikan • IVIG atau <i>plasma exchange</i> dapat dipertimbangkan pada kasus berat yang tidak respon dengan imunosupresan

aPL: *antiphospholipid*, APS: *antiphospholipid syndrome*, TIA: *transient ischemic attack*, IVIG: *intravenous immunoglobulin*

Daftar Pustaka

1. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76(4):459–83.
2. Emerson JS, Gruenewald SM, Gomes L, Lin MW, Swaminathan S. The conundrum of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current and novel approaches to diagnosis. *Front Neurol*. 2023;14(3):1111769.
3. Patel V. The Challenge of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: From Symptoms to Therapeutic Strategies. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2024;14(11):1186.
4. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric lupus erythematosus: Future directions and challenges; a systematic review and survey. *Clinics*. 2020;75(4):1–7.
5. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020;43(4):135–41.
6. Rice-Canetto TE, Joshi SJ, Kyan KA, Siddiqi J. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(6):1–10.
7. Liu Y, Tu Z, Zhang X, Du K, Xie Z, Lin Z. Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A review. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10(September):1–11.
8. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82.
9. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. ARC Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
10. Nikolopoulos D, Fanouriakis A, Bertsias G. Treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: clinical challenges and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(4):317–30.
11. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology*. 2020 Dec 5;59(Supplement_5):v52–62.
12. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus : state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11.

Manifestasi Kardiopulmonal

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Obat antiinflamasi nonsteroid (I/B), kolkisin (II/B) atau glukokortikoid oral (II/B) dapat direkomendasikan pada perikarditis lupus yang ringan.	I/II	B	9,4
2	Glukokortikoid dosis tinggi dipertimbangkan pada perikarditis lupus yang berat disertai tamponade jantung.	III	C	9,7
3	Imunoglobulin intravena, metotreksat, azatioprin, dan mikofenolat mofetil dapat dipertimbangkan pada pasien LES dengan perikarditis rekuren.	III	C	9,5
4	Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA sebagai terapi pemeliharaan, direkomendasikan pada miokarditis lupus yang berat.	II	B	9,6
5	Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA dapat dipertimbangkan pada miokarditis lupus yang tidak berat.	IV	D	9,5
6	Rituksimab dipertimbangkan pada pasien miokarditis lupus yang refrakter terhadap terapi lainnya.	III	C	9,6
7	Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA dan antikoagulan direkomendasikan pada endokarditis Libman-Sacks yang berat.	III	C	9,5
8	Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA atau AZA sebagai terapi pemeliharaan, direkomendasikan pada pneumonitis lupus akut yang berat.	III	C	9,5
9	Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA atau AZA dapat dipertimbangkan pada pneumonitis lupus akut yang tidak berat.	IV	D	9,5
10	Glukokortikoid dosis tinggi dan CYC direkomendasikan pada pasien LES dengan <i>diffuse alveolar hemorrhage</i> (DAH).	II	B	9,6
11	Rituksimab dan plasmaforesis dipertimbangkan pada pasien LES yang mengalami <i>diffuse alveolar hemorrhage</i> (DAH) dengan kondisi tertentu.	III	C	9,5

Manifestasi kardiak ditemukan pada >50% pasien LES, dan menjadi penyebab utama kematian pada kelompok pasien ini. Lupus dapat menyerang berbagai struktur anatomi jantung dan bermanifestasi dalam bentuk perikarditis, miokarditis, penyakit valvular, penyakit jantung koroner, aritmia, dan gagal jantung.¹

Keterlibatan perikardium umum terjadi pada pasien LES. Perikarditis merupakan manifestasi kardiak tersering yang ditemukan. Hingga 50% pasien mengalami

efusi perikardium pada suatu waktu selama perjalanan penyakit mereka.^{2,3} Gejala perikarditis meliputi nyeri dada, sesak napas, palpitasi, dan kelelahan. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan *friction rub*.¹ Gejala ini dapat ditemukan pada 25% pasien LES, sedangkan sisanya tidak bergejala.³ Diagnosis perikarditis ditegakkan apabila ditemukan salah satu dari kriteria berikut: nyeri perikardial, ditemukannya perikardial *friction rub* pada pemeriksaan fisik, adanya efusi perikardium pada pencitraan, atau konfirmasi elektrokardiografi.^{4,5}

1. Obat antiinflamasi nonsteroid (I/B), kolkisin (II/B) atau glukokortikoid oral (II/B) dapat direkomendasikan pada perikarditis lupus yang ringan.

Obat antiinflamasi nonsteroid dapat dipertimbangkan pada pasien LES perikarditis ringan tanpa gangguan ginjal atau perdarahan gastrointestinal.^{6,7} Berdasarkan meta-analisis oleh Papageorgiou dkk kolkisin efektif dalam menekan rekurensi perikarditis terutama pada pasien dengan penyakit jantung dan/atau setelah tindakan intervensi kardiak.⁸ Pada pasien LES, pemberian kolkisin efektif dalam memperbaiki gejala dan menekan kebutuhan steroid. Penggunaan jangka panjang tidak jarang dibutuhkan terkait risiko rekurensi yang meningkat pada pasien LES.^{9,10} Kolkisin sebaiknya diberikan sebagai terapi tambahan selain obat antiinflamasi non-steroid atau steroid untuk meningkatkan respons terapi dan menekan angka rekurensi. Kolkisin sebaiknya dihindari pada pasien dengan gangguan ginjal dan hati yang berat, atau pada pasien hamil atau menyusui.¹¹ Glukokortikoid direkomendasikan pada pasien yang memiliki kontraindikasi atau tidak respons terhadap pemberian OAINS dan kolkisin.² Pada pasien LES, manifestasi perikarditis dapat disertai gangguan pada sistem organ lain sehingga dosis steroid yang diberikan disesuaikan dengan penilaian aktivitas penyakit pasien.

2. Glukokortikoid dosis tinggi dipertimbangkan pada perikarditis lupus yang berat disertai tamponade jantung (III/C).

Komplikasi perikarditis yang jarang terjadi meliputi perikarditis restriktif, perikarditis purulen, dan tamponade jantung.¹ Tamponade jantung jarang ditemukan pada pasien LES dengan angka kejadian sebesar 1%-2%.² Beberapa laporan kasus menunjukkan respons positif terhadap pemberian glukokortikoid dosis tinggi pada pasien LES dengan tamponade jantung.¹²⁻¹⁴ Pemberian steroid intravena hingga 1 gram per hari selama 3 hari tidak jarang dibutuhkan pada kondisi berat yang disertai tamponade jantung.^{3,15} Tindakan invasif seperti perikardiosentesis dapat dipertimbangkan pada kondisi

tamponade jantung dengan gangguan hemodinamik¹⁶ meskipun relatif jarang dibutuhkan.^{3,15,16}

3. Immunoglobulin intravena, metotreksat, azatioprin, dan mikofenolat mofetil dapat dipertimbangkan pada pasien LES dengan perikarditis rekuren (III/C).

Pemilihan *steroid-sparing agent* pada pasien LES dengan perikarditis berdasarkan aktivitas penyakit keseluruhan dan adanya keterlibatan organ lainnya. Pemberian *steroid-sparing agent* dapat dipertimbangkan pada pasien LES dengan perikarditis rekuren.³ Perikarditis rekuren didefinisikan sebagai perikarditis yang terjadi setidaknya enam minggu setelah episode pertama.¹⁷ Azatioprin merupakan agen imunosupresan yang paling banyak diteliti. Pemberian azatioprin berhubungan dengan kondisi remisi yang stabil pada >50% pasien setelah steroid dihentikan.¹⁸ Immunoglobulin intravena (IVIG) merupakan pilihan *steroid-sparing agent* yang bekerja cepat, aman, dan efektif untuk perikarditis rekuren. Suatu telaah sistematis dari laporan kasus menunjukkan 73% pasien tanpa episode rekuren dalam durasi pemantauan selama kurang lebih 33 bulan, dan hanya 17% pasien yang masih mendapat terapi glukokortikoid.¹⁹ Efek samping yang dilaporkan sangat jarang. Keterbatasan penggunaan IVIG terletak pada biaya dan metode pemberiannya yang memerlukan perawatan di rumah sakit.

4. Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA sebagai terapi pemeliharaan, direkomendasikan pada miokarditis lupus yang berat (III/C).

Miokarditis merupakan bentuk keterlibatan miokardium pada LES. Pada pasien LES, disfungsi miokardium dapat disebabkan oleh penyakit jantung koroner akibat aterosklerosis dini, hipertensi, gagal ginjal, penyakit katup dan toksisitas obat, seperti siklofosamid dan klorokuin. Angka kejadian miokarditis pada LES berkisar 7%-10% kasus.¹⁵

Pasien dengan miokarditis lupus dapat menunjukkan gejala gagal jantung, termasuk takikardia dan sesak napas saat istirahat. Gejala atipikal lain berupa nyeri dada, demam, dan/atau mioperikarditis. Hipokinetik global pada ekokardiografi tanpa bukti penyakit jantung koroner mendukung diagnosis miokarditis lupus.²⁰ Miokarditis pada lupus dapat berprogresi menjadi disfungsi ventrikel, kardiomiopati dilatasi dan gagal jantung.¹⁵

Miokarditis lupus yang berat ditandai dengan gagal jantung atau penurunan volume pengisian ventrikel, perubahan kinetika jantung pada pemeriksaan

ekokardiografi, aritmia atau kelainan konduksi, dan/atau edema miokard difus berdasarkan hasil pemeriksaan MRI jantung.²¹ Pada kasus miokarditis lupus yang berat, pemberian glukokortikoid pulse intravena diikuti dengan glukokortikoid oral (setara prednison 1 mg/kgBB/hari) dapat diberikan. Hingga saat ini, studi RCT terkait miokarditis lupus masih belum memadai sehingga pemilihan terapi berdasarkan pengalaman klinis dan laporan kasus yang ada. Studi retrospektif kasus kontrol terhadap 25 pasien menunjukkan pemberian terapi imunosupresan yang agresif menekan progresivitas miokarditis lupus tanpa adanya perbedaan *in-hospital mortality*.²²

5. Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA dapat dipertimbangkan pada miokarditis lupus yang tidak berat (IV/D).

Pada kondisi miokarditis lupus yang tidak berat, glukokortikoid dapat diberikan pada dosis 0.5 mg/kgBB/hari setara prednison dan dikombinasikan dengan MPAA.²¹

6. Rituksimab dipertimbangkan pada pasien miokarditis lupus yang refrakter terhadap terapi lainnya (III/C).

Rituksimab dapat dipertimbangkan pada kondisi LES yang refrakter dengan terapi imunosupresan lain. Pada kasus miokarditis lupus, studi retrospektif yang dilakukan oleh Wang dkk. memperlihatkan efek rituksimab dalam memperbaiki fungsi ejeksi ventrikel kiri, gerakan dinding jantung, dan perubahan elektrokardiografi pada pasien pasca terapi.²³ Laporan kasus lainnya juga memperlihatkan keberhasilan terapi dengan rituksimab pada kasus miokarditis lupus refrakter.²⁴

7. Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA dan antikoagulan direkomendasikan pada endokarditis Libman-Sacks yang berat (III/C).

Endokarditis Libman-Sacks yang berat ditandai dengan adanya disfungsi katup yang berat, gagal jantung, bukti adanya emboli, adanya vegetasi dan ketidakstabilan vegetasi, dan/atau kebutuhan perawatan di rumah sakit. Pada kondisi yang berat, diberikan glukokortikoid oral 40-60 mg/hari setara prednison dikombinasikan dengan MPAA dan antikoagulan. Pada beberapa kasus endokarditis Libman-Sacks yang disertai adanya antibodi antiphospholipid tanpa adanya gambaran lupus aktif, aspirin dosis rendah (bila ditemukan penebalan katup) atau antikoagulan (untuk vegetasi pada katup) dapat diberikan.²¹

8. Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA atau AZA sebagai terapi pemeliharaan, direkomendasikan pada pneumonitis lupus akut yang berat (III/C).

Pneumonitis lupus yang berat umumnya dilaporkan bila dijumpai hipoksemia, gagal napas, adanya kebutuhan ventilasi invasif, penyakit paru interstisial yang progresif cepat, luas keterlibatan paru pada HRCT toraks $\geq 20\%$, dan/atau kebutuhan perawatan di rumah sakit atau ICU. Pada pasien dengan pneumonitis lupus akut yang berat, penggunaan glukokortikoid pulse intravena dilanjutkan dengan glukokortikoid oral setara prednison 1 mg/kgBB/hari diperlukan untuk menekan proses inflamasi akut yang dapat mengancam nyawa. Kombinasi glukokortikoid dengan CYC sebagai terapi induksi disarankan terkait kemampuannya dalam mengendalikan inflamasi berat dan progresivitas penyakit secara cepat. Setelah fase induksi, terapi dilanjutkan dengan MPAA atau AZA sebagai pilihan terapi pemeliharaan untuk mempertahankan remisi dan mencegah relaps jangka panjang. Pendekatan ini bertujuan untuk mencapai kontrol inflamasi optimal pada fase akut sekaligus meminimalkan toksisitas jangka panjang dari terapi imunosupresif intensif.²¹

9. Glukokortikoid dikombinasikan dengan MPAA atau AZA dapat dipertimbangkan pada pneumonitis lupus akut yang tidak berat (IV/D).

Pada kasus pneumonitis lupus akut yang tidak berat, pendekatan imunosupresif dengan kombinasi glukokortikoid dan MPAA atau AZA dapat dipertimbangkan. Pilihan terapi antara MPAA dan AZA disesuaikan dengan klinis pasien, riwayat tolerabilitas, serta ketersediaan obat.²¹

10. Glukokortikoid dosis tinggi dan CYC direkomendasikan pada pasien LES dengan *diffuse alveolar hemorrhage* (DAH) (II/B).

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) merupakan komplikasi paru yang serius dan mengancam jiwa pada pasien LES, meskipun jarang (<5% kasus).²⁵ Pasien yang mengalami DAH menunjukkan gejala sesak napas, batuk, dan demam, dan terkadang disertai hemoptisis, dengan perkembangan gejala yang cepat dalam hitungan jam atau beberapa hari. Metilprednisolon *pulse* 500–1.000 mg IV selama 3 hari, dilanjutkan glukokortikoid oral (1 mg/kg/hari setara prednisone) dapat dipertimbangkan pada kondisi DAH. Penggunaan glukokortikoid direkomendasikan hingga perdarahan berhenti. Penggunaan

siklofosamid berhubungan dengan tingkat kesintasan yang lebih baik (71% vs 49%).²⁶ Kombinasi glukokortikoid dan siklofosamid berhubungan dengan angka keberhasilan yang lebih tinggi dan waktu pemulihan yang lebih cepat, terutama pada DAH berat yang membutuhkan ventilasi mekanik.²⁷

11. Rituksimab dan plasmaforesis dipertimbangkan pada pasien LES yang mengalami *diffuse alveolar hemorrhage* (DAH) dengan kondisi tertentu (III/C).

Penggunaan rituksimab atau plasmaforesis dapat dipertimbangkan pada pasien LES dengan DAH yang refrakter terhadap pengobatan awal. Plasmaforesis dapat dipertimbangkan pada pasien LES dengan DAH berat yang disertai sindrom antifosfolipid atau gagal napas refrakter yang tidak responsif dengan imunosupresi lain.^{28,29} Rituksimab dapat digunakan pada kasus refrakter terhadap glukokortikoid dan siklofosamid.³⁰

Daftar Pustaka

1. Zagebaum Ward NK, Linares-Koloffon C, Posligua A, Gandrabur L, Kim WY, Sperber K, et al. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of the Incidence, Risk Factors, Diagnostic Criteria, Pathophysiology and Treatment Options. *Cardiol Rev*. 2022 Jan 3;30(1):38–43.
2. Kawano Y, Pabón MA, Feldman CH, Cuddy S, Lilly LS, Garshick MS, et al. Evaluation and Management of Pericarditis in Rheumatic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024 Jun;83(6):491–502.
3. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006 Oct;45(suppl_4):iv8–13.
4. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921–64.
6. Imazio M, Demicheli B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar;43(6):1042–6.
7. Imazio M, Adler Y. Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids, and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013 May 4;18(3):355–60.
8. Papageorgiou N, Briasoulis A, Lazaros G, Imazio M, Tousoulis D. Colchicine for prevention and treatment of cardiac diseases: A meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2017 Feb 13;35(1):10–8.
9. Morel N, Bonjour M, Le Guern V, Le Jeune C, Mouthon L, Piette J-C, et al. Colchicine: a simple and effective treatment for pericarditis in systemic lupus erythematosus? A report of 10 cases. *Lupus*. 2015 Dec 10;24(14):1479–85.

10. Narang VK, Bowen J, Masarweh O, Burnette S, Valdez M, Moosavi L, et al. Acute Pericarditis Leading to a Diagnosis of SLE: A Case Series of 3 Patients. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2022 Jan 3;10.
11. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Feb 11;13(2):99–105.
12. Zashin SJ, Lipsky PE. Pericardial tamponade complicating systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):374–7.
13. Castier MB, Albuquerque EMN, Menezes MEFC, Klumb E, Albanesi F^o FM. Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of four cases. *Arq Bras Cardiol*. 2000 Nov;75(5):446–8.
14. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, Tiliakos A, Derk C. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus*. 2009 Jun 11;18(7):608–12.
15. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005 Sep 1;14(9):683–6.
16. Dein E, Douglas H, Petri M, Law G, Timlin H. Pericarditis in Lupus. *Cureus*. 2019 Mar 1;
17. Kim YJ, Lovell J, Diab A, Magder LS, Goldman D, Petri M, et al. Incidence and Factors Associated With Recurrent Pericarditis in Lupus. *JAMA Netw Open*. 2025 Feb 25;8(2):e2461610.
18. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, Battisti A, Castelli M, Imbergamo S, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: A single centre experience. *Int J Cardiol*. 2011 Mar;147(3):477–8.
19. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. *J Cardiovasc Med*. 2016 Apr;17(4):263–9.
20. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):51–60.
21. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol*. 2025 Jul;7(7):e505–18.
22. Zhang L, Zhu Y-L, Li M-T, Gao N, You X, Wu Q-J, et al. Lupus Myocarditis. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Oct 5;128(19):2588–94.
23. Wang CR, Tsai YS, Li WT. Lupus myocarditis receiving the rituximab therapy-a monocentric retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1701–1707.
24. Aggarwal P, Singh S, Suri D, Rawat A, Narula N, ManojKumar R. Rituximab in childhood lupus myocarditis. *Rheumatol Int*. 2012 Jun 6;32(6):1843–4.
25. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus*. 2020 Apr 9;29(4):355–63.
26. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *JCR J Clin Rheumatol*. 2015 Sep;21(6):305–10.
27. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, McCune WJ, Sawalha AH, Knight JS. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Sci Med*. 2015 Sep 23;2(1):e000117.

28. Cetin G, Ozkan T, Turgut S, Karatoprak C, Kazancioglu R. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus Treated with Double Filtration Plasmapheresis. *Bezmialem Sci.* 2018 Sep 21;6(3):228–32.
29. Claridge S, Das P, Dorling A, Robson M. Plasmapheresis as rescue therapy for systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Rep.* 2011 Mar 15;2011:bcr0220113893.
30. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015 Jun 19;24(7):756–9.

Manifestasi Gastrointestinal

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Glukokortikoid dosis tinggi (II/B) dikombinasi dengan AZA (IV/D) / MPAA (III/C) /CYC (III/C) direkomendasikan pada pasien lupus dengan vaskulitis mesenterik.	II/ III/IV	B/C/D	9,5
2	Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA sebagai terapi pemeliharaan direkomendasikan pada enteritis atau pankreatitis lupus yang berat.	III	C	9,5
3	Glukokortikoid dan MPAA dapat dipertimbangkan pada kasus enteritis atau pankreatitis lupus yang tidak berat.	IV	D	9,5

1. Glukokortikoid dosis tinggi (II/B) dikombinasi dengan AZA (IV/D) / MPAA (III/C) /CYC (III/C) direkomendasikan pada pasien lupus dengan vaskulitis mesenterik.

Lupus mesenteric vasculitis atau vaskulitis mesenterik lupus ditemukan pada 29%-56% pasien lupus dengan nyeri abdomen akut. Pemeriksaan *computed tomography* (CT) abdomen menjadi baku emas diagnosis dengan ditemukan adanya penebalan difus dinding usus, pelebaran usus, edema mesenterik, asites, atau ditemukannya “*comb sign*”, temuan yang ditandai pembengkakan pembuluh darah mesenterik yang mengalami inflamasi. Vaskulitis mesenterik berkaitan dengan komplikasi berat, seperti perforasi, infark abdomen, dan perdarahan, yang meningkatkan angka mortalitas hingga 50%. Gejala vaskulitis mesenterik mencakup nyeri abdomen akut, mual, muntah, anoreksia, rasa begah setelah makan, diare, hematemesis, dan melena.¹ Setelah diagnosis ditegakkan, glukokortikoid dosis tinggi menjadi lini pertama pengobatan.^{2,3} Agen imunosupresif diperlukan pada beberapa kondisi, yaitu respons yang inadeguat terhadap GC serta episode vaskulitis mesenterik yang rekuren.^{1,4} Penebalan dinding usus lebih dari 9 mm pada pemeriksaan CT *scan* berhubungan dengan risiko rekurensi yang lebih besar.⁵ Pada pasien dengan risiko tinggi rekurensi, agen imunosupresan sebaiknya diinisiasi lebih awal. Siklofosamid menunjukkan keberhasilan pada beberapa laporan kasus, serta memiliki kecenderungan untuk mencegah rekurensi.^{6,7} Tindakan pembedahan menjadi pilihan pada kondisi yang tidak menunjukkan respons segera dengan pemberian imunosupresan.¹

2. Glukokortikoid dosis tinggi dikombinasikan dengan CYC, dilanjutkan dengan MPAA sebagai terapi pemeliharaan direkomendasikan pada enteritis atau pankreatitis lupus yang berat (III/C).

Enteritis lupus merupakan peradangan usus pada pasien LES, yang biasanya melibatkan usus halus dan menimbulkan gejala pencernaan seperti nyeri perut akut, diare, mual/muntah, dan/atau distensi abdomen. Enteritis lupus yang berat ditandai dengan adanya perforasi atau iskemia usus, perdarahan saluran cerna, infeksi berat akibat translokasi bakteri usus, luas dan derajat keterlibatan pada pemeriksaan pencitraan, hipoalbuminemia berat, dehidrasi berat, gangguan elektrolit yang signifikan, penurunan asupan oral dan kebutuhan perawatan di rumah sakit.⁸

Pankreatitis lupus yang berat ditandai dengan peningkatan kadar amilase atau lipase, gagal organ dan hipotensi, derajat luasnya kerusakan dari hasil pencitraan, pankreatitis nekrotikan, insufisiensi pankreas, kebutuhan nutrisi parenteral jangka panjang, skor Ranson yang tinggi dan kebutuhan perawatan di rumah sakit.⁸

Pada kondisi enteritis atau pankreatitis lupus yang berat, terapi agresif diperlukan untuk menghentikan proses inflamasi aktif dan mencegah komplikasi yang mengancam nyawa, seperti perforasi usus atau nekrosis pankreas. Pada kondisi ini, kombinasi glukokortikoid pulse intravena dengan CYC direkomendasikan sebagai terapi induksi.⁸

3. Glukokortikoid dan MPAA dapat dipertimbangkan pada kasus enteritis atau pankreatitis lupus yang tidak berat (IV/D).

Pada kondisi enteritis atau pankreatitis lupus yang tidak berat, glukokortikoid dapat diberikan pada dosis 0.5-1 mg/kgBB/hari setara prednison dikombinasi dengan MPAA.⁸ Terapi ini direkomendasikan pada pasien tanpa tanda-tanda klinis berat seperti perforasi saluran cerna, pankreatitis nekrotikan, gangguan elektrolit berat, sepsis, atau kebutuhan nutrisi parenteral jangka panjang. Pendekatan ini sesuai untuk pasien dengan gejala gastrointestinal ringan hingga sedang, stabil secara hemodinamik, dan tidak menunjukkan progresivitas cepat atau keterlibatan organ yang mengancam jiwa.

Daftar Pustaka

1. Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2022 Oct;Volume 14:243–53.
2. Lian T-Y, Edwards CJ, Chan S-P, Chng H-H. Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital. *Lupus*. 2003 Aug 1;12(8):612–6.
3. Kwok S-K, Seo S-H, Ju JH, Park K-S, Yoon C-H, Kim W-U, et al. Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus*. 2007 Oct 1;16(10):803–9.
4. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2971–2977.
5. Kim YG, Ha HK, Nah SS, Lee C-K, Moon H-B, Yoo B. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: factors contributing to recurrence of lupus enteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1537–8.
6. Ju JH, Min J-K, Jung C-K, Oh SN, Kwok S-K, Kang KY, et al. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 May;5(5):273–81.
7. Turner H. Lupus or lupoid hepatitis with mesenteric vasculitis [clinical conference]. *Rheumatology*. 1996 Dec 1;35(12):1309–11.
8. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol*. 2025 Jul;7(7):e505–18.

BAB VIII

LES Renal/Nefritis Lupus

Manajemen Nefritis Lupus Fase Induksi

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pada pasien LES yang tidak diketahui memiliki penyakit ginjal, direkomendasikan skrining proteinuria (protein urin 24 jam ATAU spot <i>urine protein-creatinine ratio</i> [uPCR] ATAU urin rutin) minimal setiap 3-6 bulan, ATAU jika mengalami flare ekstra-renal.	IV	D	9,6
	Biopsi ginjal direkomendasikan dalam kondisi tertentu jika terdapat kecurigaan atau bukti keterlibatan ginjal yaitu:			
a.	1) Proteinuria $\geq 0,5$ g/24 jam (atau uPCR ≥ 500 mg/g) yang menetap dengan/tanpa disertai sedimen urin aktif (hematuria/piuria/silinder), ATAU	IV	D	9,5
2	2) Penurunan fungsi ginjal atau LFG persisten yang tidak bisa dijelaskan. Kecuali bila terdapat kontraindikasi			
b.	Pasien nefritis lupus dalam remisi yang dicurigai mengalami kekambuhan nefritis, ATAU pasien yang diterapi optimal ≥ 6 bulan dan mengalami resisten, direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk biopsi ginjal ulang.	IV	D	9,6
3	Pasien nefritis lupus direkomendasikan untuk melanjutkan HCQ atau menginisiasi HCQ (bagi yang belum mendapat), kecuali terdapat kontraindikasi.	I	A	9,8
4	Terapi immunosupresan dipertimbangkan diberikan untuk pasien nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati signifikan pada hasil biopsi ginjal atau proteinuria nefrotik.	IV	D	9,5
	Terapi induksi untuk pasien nefritis lupus kelas III/IV $\pm$ V:			
a.	Direkomendasikan dalam kondisi tertentu terapi GC dengan pulse metilprednisolon 250-1000 mg intravena selama 1-3 hari, dilanjutkan dengan terapi GC oral setara prednisolon $\leq 0,5$ mg/kg/hari (dosis maksimal 40 mg/hari) dengan tapering sampai mencapai target dosis ≤ 5 mg/hari dalam 6 bulan.	II	B	9,4
5	b. Direkomendasikan terapi fase induksi lini pertama: kombinasi GC ditambah MPAA ATAU dosis standar CYC intravena ATAU CNI.	I	A	9,4
c.	Direkomendasikan alternatif terapi fase induksi: kombinasi pulse CYC intravena dosis rendah dengan GC.	I	A	9,5

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
	Pada pasien nefritis lupus kelas V murni:			
6	a. Direkomendasikan dalam kondisi tertentu terapi induksi lini pertama: GC pulse IV ditambah MPAA ATAU CNI.	II	B	9,6
	b. Direkomendasikan dalam kondisi tertentu alternatif terapi induksi: GC pulse IV ditambah azatioprin (AZA) ATAU dosis standar pulse CYC ATAU MPAA dosis rendah ditambah takrolimus.	II	B	9,6
7	Target terapi fase induksi pasien lupus nefritis kelas III/IV ± V adalah mencapai respons komplet dalam 6 bulan ATAU minimal mencapai respons parsial dalam 6 bulan ATAU penurunan uPCR 25% dalam 3 bulan dan 50% dalam 6 bulan.	III	C	9,5
8	Pada pasien lupus nefritis yang tidak respons optimal dengan terapi induksi, direkomendasikan penggantian di antara rejimen lini pertama (MPAA atau CNI atau CYC).	II	B	9,6
9	Pilihan alternatif yang direkomendasikan untuk pasien nefritis lupus dengan respons suboptimal terhadap terapi induksi: (a) penambahan CNI ke MPAA atau sebaliknya; ATAU (b) penambahan rituksimab ke rejimen standar; ATAU (c) penambahan belimumab ke MPAA, atau belimumab ke CYC dosis rendah.	II	B	9,6
10	Pada pasien nefritis lupus dengan gambaran risiko tinggi progresivitas penyakit dan luaran ginjal yang buruk seperti di bawah ini: • Gangguan atau perburukan laju filtrasi glomerular (LFG) • Proteinuria nefrotik • Gambaran histologi risiko tinggi: kresen, nekrosis fibrinoid, mikroangiopati trombotik, inflamasi tubulointerstisial berat • Refrakter terhadap terapi induksi • Relaps penyakit yang sering direkomendasikan mendapat terapi induksi agresif dengan GC pulse IV dikombinasi dengan: (a) CYC intravena dosis standar; ATAU (b) kombinasi dosis rendah MPAA dan CNI; ATAU (c) MPAA/ CYC dosis rendah dan belimumab	I	A	9,5

1. Pada pasien LES yang tidak diketahui memiliki penyakit ginjal, direkomendasikan skrining proteinuria (protein urin 24 jam ATAU spot urine protein-creatinine ratio [uPCR] ATAU urin rutin) minimal setiap 3-6 bulan, ATAU jika mengalami flare ekstra-renal (IV/D).

Nefritis lupus/*lupus nephritis* (LN) didefinisikan sebagai manifestasi klinis dan laboratorium yang memenuhi kriteria ACR yaitu proteinuria >0,5 g/24

jam atau >3+ pada pemeriksaan dipstick, dan/atau silinder selular termasuk eritrosit, hemoglobin, granular, tubular, atau kombinasinya. Rasio protein/kreatinin urin sewaktu (uPCR) >500 mg/g (setara dengan rasio albumin/kreatinin urine >300 mg/g) dapat menggantikan proteinuria >0,5 g/24 jam. Sedimen urin aktif (eritrosit >5/LPB atau leukosit >5/LPB tanpa adanya infeksi) dapat menggantikan pemeriksaan silinder seluler.¹⁻³ Rekomendasi APLAR terbaru merekomendasikan *follow up* yang sering (misalkan setiap 1–4 minggu) pada tahap awal untuk pasien nefritis lupus aktif, dengan penyesuaian interval *follow up* sesuai respons klinis dan komplikasi. Pasien nefritis lupus yang stabil dapat di *follow up* setiap 3-6 bulan.³

2. A. **Biopsi ginjal direkomendasikan dalam kondisi tertentu jika terdapat kecurigaan atau bukti keterlibatan ginjal yaitu: (IV/D)**
 - 1) **Proteinuria $\geq 0,5$ g/24 jam (atau uPCR ≥ 500 mg/g) yang menetap dengan /tanpa disertai sedimen urin aktif (hematuria/piuria/silinder), ATAU**
 - 2) **Penurunan fungsi ginjal atau LFG persisten yang tidak bisa dijelaskan. Kecuali bila terdapat kontraindikasi**
- B. **Pasien nefritis lupus dalam remisi yang dicurigai mengalami flare nefritis, ATAU pasien yang diterapi optimal ≥ 6 bulan dan mengalami resisten direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk biopsi ginjal ulang (IV/D).**

Biopsi ginjal sebaiknya dilakukan pada pasien dengan dugaan keterlibatan ginjal karena parameter klinis dan laboratoris tidak dapat memprediksi gambaran histopatologi secara akurat. Indikasi biopsi ginjal adalah proteinuria $\geq 0,5$ g/24 jam (uPCR ≥ 500 mg/g) yang menetap dengan/tanpa sedimen urin aktif; atau penurunan fungsi ginjal yang menetap atau tidak dapat dijelaskan.³ Jika memungkinkan, biopsi ginjal ulangan dilakukan pada kasus perburukan atau refrakter terhadap imunosupresan atau agen biologi (ditandai dengan kegagalan penurunan proteinuria $\geq 50\%$, proteinuria persisten >1 tahun, dan/atau penurunan Laju Filtrasi Glomerulus/LFG), dan kekambuhan. Tujuannya adalah melihat perubahan atau progresi kelas histologi, perubahan indeks kronisitas dan aktivitas, memberi informasi tentang prognosis, dan mendeteksi proses patologi lainnya.²

Tujuan pemeriksaan histopatologi adalah menegakkan diagnosis serta menentukan indeks aktivitas, indeks kronisitas, dan prognosis. Klasifikasi nefritis lupus dapat ditentukan menurut *Revised International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) 2018 dan *World Health*

Organization (WHO). Klasifikasi ISN/RPS dapat digunakan untuk membantu penentuan terapi.^{2,4,5}

Tabel 8.1 Klasifikasi nefritis lupus menurut Revisi ISN/RPS 2018⁴

Kelas	Deskripsi	Keterangan
Kelas I	Nefritis lupus mesangial minimal	Glomerulus normal dengan mikroskop cahaya, terlihat deposit imun mesangial dengan imunofluoresen
Kelas II	Nefritis lupus mesangial proliferaatif	Hiperselularitas mesangial (terdapat empat atau lebih nukleus yang sepenuhnya terletak di dalam matriks pada area mesangial, namun tidak termasuk regio hilus) murni derajat berapa pun atau ekspansi matriks mesangial dengan mikroskop cahaya disertai deposit imun mesangial Beberapa deposit subepitel atau subendotel <i>isolated</i> tampak dengan imunofluoresen atau mikroskop elektron, tetapi tidak dengan mikroskop cahaya
Kelas III	Nefritis lupus fokal (Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental, atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan <50% glomerulus, khususnya dengan deposit imun subendotel fokal dengan/ tanpa perubahan mesangial)	Istilah <i>crescent</i> digunakan untuk menggambarkan suatu lesi yang terdiri atas hiperselularitas ekstrakapiler, yang tersusun dari campuran sel dengan proporsi bervariasi. Fibrin dan matriks fibrosa dapat ditemukan; kriteria keterlibatan ditetapkan apabila 10% atau lebih dari kapsula Bowman terlibat. <i>Crescent</i> seluler: Lesi yang ditandai dengan lebih dari 75% terdiri atas sel dan fibrin, serta kurang dari 25% matriks fibrosa. <i>Crescent</i> fibrosa: Lesi yang ditandai dengan lebih dari 75% matriks fibrosa serta kurang dari 25% sel dan fibrin. <i>Crescent</i> fibroseluler: Lesi yang ditandai dengan 25%–75% terdiri atas sel dan fibrin, sedangkan sisanya berupa matriks fibrosa.
Kelas IV	Nefritis lupus difus (Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental, atau global aktif atau tidak aktif yang melibatkan ≥50% glomerulus, khususnya dengan deposit imun subendotel difus, dengan/ tanpa perubahan mesangial)	Adhesi: Suatu area dengan kontinuitas terisolasi dari material matriks ekstraseluler antara tuft glomerulus dan kapsul, meskipun segmen di bawahnya tidak menunjukkan sklerosis yang nyata. Nekrosis fibrinoid: Lesi yang ditandai dengan adanya fibrin yang berhubungan dengan disrupsi membran basal glomerulus dan/ atau lisis matriks mesangial; lesi ini tidak mensyaratkan adanya <i>karyorrhexis</i>. Modifikasi sistem skor aktivitas dan kronisitas nefritis lupus dari NIH (Tabel 8.3) sebaiknya digunakan, dibanding dengan penggunaan parameter A, C, dan A/C
Kelas V	Nefritis lupus membranosa	Deposit imun subepitel segmental atau global atau <i>sequelae</i> morfologisnya tampak dengan menggunakan mikroskop cahaya dan imunofluoresen atau mikroskop elektron, dengan/tanpa perubahan mesangial Dapat terjadi bersama dengan nefritis lupus kelas III atau IV Menunjukkan kelainan sklerosis melanjut
Kelas VI	Nefritis lupus sklerotik lanjut	≥90% sklerosis glomerulus aktif tanpa aktivitas residual
Lesi tubulointerstisial	Tentukan apakah inflamasi interstisial muncul dengan atau tanpa adanya fibrosis interstisial	Tidak adanya nilai batas (<i>cutoff</i>) untuk pelaporan tingkat keparahan lesi tubulointerstisial.

Tabel 8.2 Klasifikasi nefritis lupus menurut WHO⁵

Gambaran Klinis								
Kelas	Pola	Tempat deposit kompleks imun	Sedimen	Proteinuria (24 jam)	Kreatinin serum	Tekanan darah	Anti-dsDNA	C3/C4
I	Normal	Tidak ada	Tidak ada	<200 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
II	Mesangial	Mesangial saja	Eritrosit/tidak ada	200-500 mg	Normal	Normal	Negatif	Normal
III	Fokal dan segmental proliferatif	Mesangial, subendotelial, ±subepitelial	Eritrosit, leukosit	500-3500 mg	Normal sampai meningkat ringan	Normal sampai meningkat sedikit	Positif	Menurun
IV	Difus proliferatif	Mesangial, subendotelial, ±subepitelial	Eritrosit, leukosit, silinder, eritrosit	1000-3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	Menurun
V	Membranosa	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000 mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai titer sedang	Normal

Tabel 8.3 Aktivitas dan kronisitas nefritis lupus⁴

Indeks aktivitas	Definisi	Skor
Hiperselularitas endokapiler	Hiperselularitas endokapiler pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Netrofil/karyorrhexis	Netrofil dan atau <i>karyorrhexis</i> pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Nekrosis fibrinoid	Nekrosis fibrinoid pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	(0-3) x 2
Deposit hialin	Lesi <i>wire loop</i> dan/atau trombus hialin pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Cellular/fibrocellular crescents	<i>Crescents</i> selular dan/atau <i>fibrocellular</i> pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	(0-3) x 2
Inflamasi interstisial	Leukosit interstisial pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) korteks	0-3
Total		0-24
Indeks kronisitas	Definisi	Skor
Skor total glomerulonefritis	Sklerosis global dan/atau segmental pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
<i>Fibrous crescents</i>	<i>Fibrous crescents</i> pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) glomerulus	0-3
Atrofi tubular	Atrofi tubular pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) tubulus kortikal	0-3
Fibrosis interstisial	Fibrosis interstisial pada <25% (1+), 25-50% (2+), atau >50% (3+) korteks	0-3
Total		0-12

3. **Pasien nefritis lupus direkomendasikan untuk melanjutkan HCQ atau menginisiasi HCQ (bagi yang belum mendapat), kecuali jika terdapat kontraindikasi (I/A).**
4. **Terapi immunosupresan dipertimbangkan diberikan untuk pasien nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati signifikan pada hasil biopsi ginjal atau proteinuria nefrotik (IV/D).**

Studi kohort dan tinjauan sistematis menunjukkan prognosis kelas III/IV lebih buruk dari kelas histologi yang lain. Namun, karena keterbatasan bukti, pemberian terapi GC oral dosis ringan-sedang (prednisolon 0,25-0,5 mg/kg/hari) dan immunosupresan dapat diberikan pada pasien nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati signifikan pada hasil biopsi ginjal atau proteinuria nefrotik berdasarkan pendapat para ahli.^{6,7} Podositopati adalah kerusakan pada podosit (sel epitel khusus pada glomerulus yang berfungsi untuk filtrasi) yang dapat menyebabkan proteinuria atau sindroma nefrotik.^{4,5} Podositopati signifikan dapat dilihat dengan bantuan mikroskop elektron pada hasil biopsi ginjal. Manifestasi klinis lupus podositopati menyerupai sindroma nefrotik. Pada biopsi dan imunofloresens (IF), lesi menyerupai *minimal change disease* (MCD) atau *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) dan dari pemeriksaan IF tidak didapatkan deposit kompleks imun. Tatalaksana lupus podositopati sama untuk MCD.⁶

5. **Terapi induksi untuk pasien nefritis lupus kelas III/IV ± V:**
 - A. **Direkomendasikan dalam kondisi tertentu terapi GC dengan pulse metilprednisolon 250-1000 mg intravena selama 1-3 hari, dilanjutkan dengan terapi GC oral setara prednisolon $\leq 0,5$ mg/kg/hari (dosis maksimal 40 mg/hari) dengan tapering sampai mencapai target dosis ≤ 5 mg/hari dalam 6 bulan (II/B).**
 - B. **Direkomendasikan terapi fase induksi lini pertama: kombinasi GC ditambah MPAA ATAU dosis standar CYC intravena ATAU CNI (I/A).**
 - C. **Direkomendasikan alternatif terapi fase induksi: kombinasi pulse CYC intravena dosis rendah dengan GC (I/A).**

Pada pasien nefritis lupus dengan lesi proliferaif (berdasarkan ISN/RPS 2003, gambaran lesi aktif pada kelas III atau IV, dengan atau tanpa diikuti kelas V), tatalaksananya dibagi menjadi dua fase, yaitu fase induksi dan fase pemeliharaan.⁸ Fase induksi bertujuan untuk mengendalikan inflamasi ginjal dan mencapai remisi, sedangkan fase pemeliharaan bertujuan untuk mencapai respon komplim ginjal dan mencegah kekambuhan.

Pilihan pertama untuk terapi induksi pasien Asia dengan nefritis lupus kelas III/IV ± V adalah kombinasi glukokortikoid (GC) dosis sedang sampai tinggi dengan salah satu dari: (1) *mycophenolic acid analogues* (MPAA) (mycophenolate mofetil [MMF] atau *mycophenolic acid* [MPA]); (2) siklofosfamid (CYC) intravena dosis standar (0,5–1 g/m² setiap bulan sebanyak 6 kali); atau (3) *calcineurin inhibitor* (CNI) (takrolimus). Regimen GC yang digunakan pada LN bervariasi pada beberapa uji klinik. Beberapa RCT terbaru menggunakan dosis prednisolon oral yang lebih rendah pada fase induksi LN.^{9,10} Sebagian protokol RCT nefritis lupus terbaru menggunakan pulse metilprednisolon intravena diikuti prednisolon oral yang lebih rendah diikuti tapering secara cepat.^{11,12} Dosis GC yang dapat digunakan pada fase induksi adalah pulse metilprednisolon 250-1000 mg intravena selama 1-3 hari, dilanjutkan dengan terapi GC oral setara prednisolon ≤0.5 mg/kg/hari (dosis maksimal 40 mg/hari) dengan tapering sampai mencapai target dosis ≤5mg/hari dalam 6 bulan.⁹⁻¹² Pada rekomendasi KDIGO 2024 terdapat protokol penurunan dosis glukokortikoid (*tapering off*) sampai dosis minimal. Pemilihan skema dosis tinggi, sedang, dan rendah tergantung respon klinis pasien setelah pemberian pulse metilprednisolon intravena.⁶

Tabel 8.4 Regimen *tapering off* dosis glukokortikoid⁶

	Skema dosis tinggi	Skema dosis sedang	Skema dosis rendah
Pulse metilprednisolon IV	Nol atau 0,25-0,5 g/hari hingga 3 hari sebagai terapi inisial	0,25-0,5 g/hari hingga 3 hari seringkali disertakan sebagai terapi inisial	0,25-0,5 g/hari hingga 3 hari biasanya disertakan sebagai terapi inisial
Setara prednison oral (/hari)			
Minggu 0-2	0,8-1,0 mg/kg (maks 80 mg)	0,6-0,7 mg/kg (maks 50 mg)	0,5-0,6 mg/kg (maks 40 mg)
Minggu 3-4	0,6-0,7 mg/kg	0,5-0,6 mg/kg	0,3-0,4 mg/kg
Minggu 5-6	30 mg	20 mg	15 mg
Minggu 7-8	25 mg	15 mg	10 mg
Minggu 9-10	20 mg	12,5 mg	7,5 mg
Minggu 11-12	15 mg	10 mg	5 mg
Minggu 13-14	12,5 mg	7,5 mg	2,5 mg
Minggu 15-16	10 mg	7,5 mg	2,5 mg
Minggu 17-18	7,5 mg	5 mg	2,5 mg
Minggu 19-20	7,5 mg	5 mg	2,5 mg
Minggu 21-24	5 mg	<5 mg	2,5 mg
Minggu >25	<5 mg	<5 mg	<2,5 mg

Beberapa RCT menunjukkan non-inferioritas MPAA terhadap pulse CYC IV dosis standar.¹³⁻¹⁷ Terlebih lagi, MPAA menunjukkan efikasi yang sama dengan CYC oral pada sebuah RCT yang kecil, dan beberapa studi observasional atau retrospektif menunjukkan efikasi yang sama antara MPAA dengan CYC pulse IV pada LN.¹⁸⁻²² Sebuah meta-analisis dari 45 uji klinik mengonfirmasi efikasi yang sama antara MPAA dan CYC IV pada LN.²³

Kombinasi GC/CNI saat ini adalah salah satu pilihan lini pertama untuk terapi fase induksi LN. Walaupun siklosporin A memiliki efikasi yang sama dengan pulse CYC IV pada sebuah RCT, siklosporin A bukan CNI terpilih untuk terapi LN karena efek samping kosmetik dan komplikasi hiperlipidemia dan peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi.²⁴⁻²⁷ Beberapa RCT dengan subjek yang besar pada LN menunjukkan non-inferioritas takrolimus terhadap MPAA atau CYC IV dosis standar pada efikasi 6 bulan.^{9,10,28,29} Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan pada periode waktu yang berbeda mengonfirmasi non-inferioritas bahkan superioritas takrolimus terhadap CYC pada LN.³⁰⁻³² Bahkan pada meta-analisis yang sama, takrolimus sama efektifnya dengan MPAA.^{30,32} Rejimen triple imunosupresan yang terdiri dari voclosporin ditambah MPAA dosis standar dan glukokortikoid diuji coba pada studi fase 2 (*Aurinia Urinary Protein Reduction Active-Lupus with Voclosporin [AURA-LV]*) dan fase 3 (*Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin [AURORA 1]*) studi multinasional yang melibatkan pasien dengan LFG >45 ml/min per 1,73 m². Perbaikan klinis pada minggu ke-24 dan 52 lebih tinggi pada kelompok yang diberikan GC + MPAA + Voklosporin dibandingkan dengan GC + MPAA + plasebo.^{6,11}

Siklofosfamid (CYC) dosis rendah (EURO-LUPUS) (500 mg IV setiap 2 minggu sebanyak 6 dosis) diikuti oleh azatioprin (AZA) telah diteliti dalam RCT di Eropa dibandingkan dengan pulse CYC IV dosis standar.^{33,34} Hasil menunjukkan CYC dosis rendah memiliki efikasi yang sama dengan rejimen dosis standar (NIH) dalam 10 tahun dalam hal peningkatan dua kali lipat kreatinin serum, penyakit ginjal stadium akhir, dan kematian. Efek samping seperti infeksi berat lebih rendah pada rejimen CYC dosis rendah.³⁵ Terlebih lagi, kadar hormon anti-Mullerian yang merupakan pertanda cadangan ovarium tidak dipengaruhi oleh CYC dosis rendah dibandingkan dengan rejimen CYC dosis standar.³⁶ Namun, karena terbatasnya data penggunaan rejimen CYC dosis rendah pada pasien Asia, rejimen ini merupakan pilihan terapi lini kedua pada situasi khusus seperti pasien berisiko tinggi komplikasi infeksi tetapi tanpa faktor prognosis yang buruk.³⁷

6. Pada pasien nefritis lupus kelas V murni:

- A. Direkomendasikan dalam kondisi tertentu terapi induksi lini pertama: GC pulse IV ditambah MPAA ATAU CNI (II/B).**
- B. Direkomendasikan dalam kondisi tertentu alternatif terapi induksi: GC pulse IV ditambah azatioprin ATAU dosis standar pulse CYC ATAU MPAA dosis rendah ditambah takrolimus (II/B).**

Nefritis lupus kelas V murni (membranosa murni) hanya menyumbang 1/5 kasus dari seluruh kasus LN, sehingga RCT besar terbatas.³⁸ Terapi fase induksi pilihan pertama pada nefritis lupus kelas V murni dengan proteinuria nefrotik atau uPCR ≥ 2000 mg/g dengan hipalbumin adalah kombinasi GC dengan MPAA atau CNI, berdasarkan non-inferioritas MPAA terhadap CYC atau takrolimus pada analisis subgroup dalam beberapa RCT besar dan bukti dari studi observasional.^{3,6,9,10,39-42} Studi observasional yang lebih lama menunjukkan efikasi dan keamanan yang sama kombinasi GC dengan CYC IV dosis standar atau AZA pada LN membranosa murni.⁴³⁻⁴⁶

7. Target terapi fase induksi pasien nefritis lupus kelas III/IV $\pm$ V direkomendasikan mencapai respons komplit dalam 6 bulan ATAU minimal mencapai respons parsial dalam 6 bulan ATAU penurunan uPCR 25% dalam 3 bulan dan 50% dalam 6 bulan (III/C).

Studi kohort LN di Eropa menunjukkan kegagalan mencapai uPCR < 700 – 800 mg/g pada bulan ke-12 berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dalam 10 tahun.^{47,48} Hal ini dikonfirmasi dengan studi longitudinal pasien LN di Asia yang menunjukkan pencapaian uPCR < 750 mg/g pada 18 bulan memberikan prediksi luaran yang paling baik dalam 10 tahun.¹⁰ Rekomendasi APLAR terbaru untuk target terapi LN adalah penurunan uPCR 25% dalam 3 bulan pertama, 50% dalam 6 bulan, dan < 750 mg/g dalam 12 bulan. Rekomendasi KDIGO tahun 2024 menganjurkan pasien LN kelas III/IV $\pm$ V mencapai respons komplit dalam 6 bulan atau minimal mencapai respons parsial dalam 6 bulan sesuai definisi berikut.⁶

Tabel 8.4 Kriteria respon klinis⁴⁹

Panduan	Kriteria respon komplit	Kriteria respon sebagian	Kriteria tidak respon
KDIGO	Penurunan proteinuria ke <500 mg/g yang diukur sebagai uPCR dari urin tampung 24 jam; Stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal ($\pm 10\%$–15% dari <i>baseline</i>); Tercapai dalam waktu 6-12 bulan setelah terapi, tetapi dapat lebih dari 12 bulan	Penurunan >50% UPCR yang diukur dari urin tampung 24 jam; jika terdapat proteinuria rentang nefrotik, penurunan hingga <3000 mg/g; Stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal ($\pm 10\%$–15% dari <i>baseline</i>); Tercapai dalam waktu 6-12 bulan	Gagal mencapai remisi komplit atau parsial dalam waktu 6-12 bulan setelah mulai terapi
ACR	UPCR <200 mg/g; kreatinin serum normal, atau peningkatan 25% nilai estimasi LFG bila abnormal saat NL <i>flare</i>; sedimen urin tidak aktif	UPCR 200-2000 mg/g, estimasi LFG sesuai level baseline atau meningkat 25% jika abnormal saat NL <i>flare</i>; sedimen urin tidak aktif	Tidak ada perubahan atau perburukan dari proteinuria; penurunan estimasi LFG $\geq 25\%$; sedimen urin aktif
EULAR/ERA-EDTA	UPCR < 500mg/g; LFG dalam 10% normal sebelumnya	Penurunan UPCR $\geq 50\%$, lebih rendah dari rentang nefrotik; LFG mendekati normal (dalam 10% baseline sebelumnya) dalam 12 bulan pemberian terapi	Penurunan proteinuria <50% atau proteinuria nefrotik yang persisten; LFG abnormal (>10% penurunan dari baseline sebelumnya)

Keterangan: ACR, *American College of Rheumatology*; EULAR/ERA-EDTA, *European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*; KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; LFG, laju filtrasi glomerular; NL, nefritis lupus; UPCR, *urinary protein-creatinine ratio*

8. Pada pasien nefritis lupus yang tidak respons optimal dengan terapi induksi, direkomendasikan penggantian di antara rejimen lini pertama (MPAA atau CNI atau CYC) (II/B).
9. Pilihan alternatif yang direkomendasikan untuk pasien nefritis lupus dengan respons suboptimal terhadap terapi induksi: (a) penambahan CNI ke MPAA atau sebaliknya; ATAU (b) penambahan rituksimab ke rejimen standar; ATAU (c) penambahan belimumab ke MPAA, atau belimumab ke CYC dosis rendah (II/B).

Data retrospektif menunjukkan MPAA non-inferior atau bahkan superior terhadap CYC pada kasus LN proliferasif yang berat.^{50,51} CNI juga

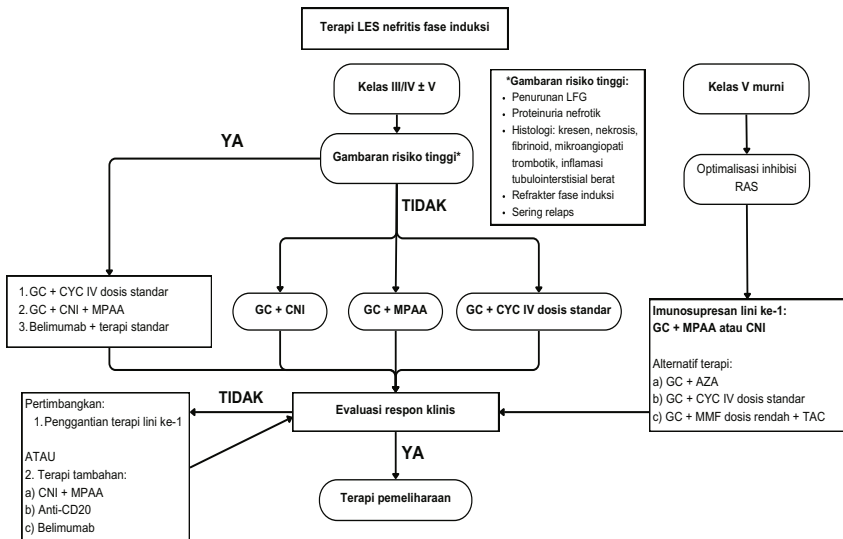
menunjukkan efikasi yang sama dengan MPAA atau CYC pada RCT dan studi observasional.^{9,10,24–26} Oleh karena itu, penggantian antar rejimen yang berbeda (MPAA/CNI/CYC) dapat dipertimbangkan pada pasien dengan respons sub-optimal terhadap terapi induksi.

Rituksimab telah lama digunakan secara *off-label* untuk menangani LN refrakter.⁵² Beberapa studi observasional retrospektif melaporkan efikasi rituksimab pada 50-80% pasien LN Asia dengan hasil yang kurang baik terhadap terapi induksi.^{53–55} Data-data terakhir menunjukkan penambahan belimumab ke MPAA atau CYC dosis rendah meningkatkan perbaikan LN dalam 2 tahun (BLISS-LN).⁵⁶ Sebuah studi perpanjangan BLISS-LN selama 28 minggu menunjukkan peningkatan respons renal pada kelompok belimumab dibandingkan plasebo.⁵⁷ Maka dari itu, penambahan rituksimab dan belimumab dapat menjadi terapi alternatif untuk pasien LN dengan respons sub-optimal.

10. Pada pasien nefritis lupus dengan gambaran risiko tinggi progresivitas penyakit dan luaran ginjal yang buruk seperti di bawah ini:

- Gangguan atau perburukan laju filtrasi glomerular (LFG)
- Proteinuria nefrotik
- Gambaran histologi risiko tinggi: kresen, nekrosis fibrinoid, mikroangiopati trombotik, inflamasi tubulointerstisial berat
- Refrakter terhadap terapi induksi
- Relaps penyakit yang sering direkomendasikan mendapat terapi induksi agresif dengan GC pulse IV dikombinasi dengan: (I/A)
 - (a) CYC intravena dosis standar; ATAU
 - (b) kombinasi dosis rendah MPAA dan CNI; ATAU
 - (c) MPAA/CYC dosis rendah dan belimumab.

Gambaran klinis seperti di atas yang menunjukkan prognosis LN yang buruk telah ditunjukkan dalam beberapa studi observasional.^{58–60} Siklofosfamid IV dosis standar telah digunakan pada kasus nefritis lupus yang agresif atau relaps, berdasarkan pengalaman panjang sebagai terapi LN yang berat.^{61–63} Bukti dari 2 RCT terbaru tentang belimumab (BLISS-LN) dan voklosporin (AURORA-1), CNI generasi baru, jika dikombinasi dengan terapi standar pada fase induksi, menunjukkan peningkatan respons renal setelah 104 dan 52 minggu secara berturut-turut, tanpa peningkatan risiko efek samping yang serius.^{11,56} Belimumab juga telah menunjukkan efektivitas yang sama pada kelompok pasien Asia pada studi BLISS-LN.⁶⁴



GC: glukokortikoid; IV: intravena; CYC: siklofosfamid; CNI: *calcineurin inhibitor*; MPAA: *mycophenolic acid analogue*; RAS: *renin angiotensin system*; AZA: azatioprin; TAC: takrolimus.

Bagan 8.1 Algoritma terapi nefritis lupus fase induksi³

Tabel 8.5 Terapi farmakologi nefritis lupus sesuai klasifikasi kelas

Nefritis lupus	Rekomendasi terapi
Kelas I/II	Tanpa podositopati signifikan atau proteinuria nefrotik : Terapi sesuai dengan manifestasi LES nonrenal
	Dengan podositopati signifikan atau proteinuria nefrotik: glukokortikoid oral dosis ringan-sedang (0,25-0,5 mg/kg/hari) dan AZA 1-2 mg/kg/hari atau MPAA atau inhibitor kalsineurin
Kelas III/IV ($\pm$ V)	<u>Fase induksi:</u> MPAA (MMF 2-3 g/hari <i>atau</i> MPA 1,44-2,16 g/hari) ATAU CYC 500-1000 mg/m²/bulan IV (x6) <i>atau</i> CYC 500 mg/2 minggu (x6) (alternatif) ATAU CNI (Takrolimus 3 mg/hari) DAN Metilprednisolon <i>pulse</i> 500-1000 mg IV (x1-3); dilanjutkan prednisolon 0,5 mg/kgBB/hari PO (dosis maksimal 40 mg/hari); selanjutnya diturunkan bertahap sampai $\leq$ 5 mg/hari dalam 6 bulan <u>Bila tidak ada perbaikan setelah 3 bulan, maka lakukan:</u> 1. penggantian imunosupresan MPAA $\rightarrow$ CYC (dosis rendah atau tinggi) ATAU CYC $\rightarrow$ MPAA - DAN Glukokortikoid <i>pulse</i> IV (x3); dilanjutkan glukokortikoid oral harian 2. penambahan imunosupresan CNI ke MPAA atau sebaliknya ATAU Rituximab (375 mg/m² sebanyak 4x) ke rejimen standar ATAU Belimumab (10 mg/kg/4 minggu) ke MPAA atau CYC dosis rendah - DAN Glukokortikoid <u>Fase lanjutan (bila ada perbaikan setelah 6 bulan: lama terapi fase lanjutan minimal 3 tahun dan/atau 1 tahun setelah remisi):</u> MMF 1-2 g/hari atau MPA dosis setara ATAU AZA 2 mg/kgBB/hari ATAU Inhibitor kalsineurin (takrolimus, siklosporin) ATAU CYC tiap 3 bulan

Tabel 8.5 Terapi farmakologi nefritis lupus sesuai klasifikasi kelas (lanjutan)

Nefritis lupus	Rekomendasi terapi
Kelas V (tanpa perubahan proliferaatif atau dengan proteinuria nefrotik >3 g/24 jam)	Fase induksi: MPAA (MMF 2-3 g/hari <i>atau</i> MPA 1,44-2,16 g/hari selama 6 bulan) ATAU CNI (Takrolimus 3 mg/hari) ATAU CYC 500-1000 mg/m²/bulan IV (x6) <i>atau</i> CYC 500 mg/2 minggu (x6) (alternatif) ATAU AZA 2 mg/kgBB/hari ATAU MPAA dosis rendah plus Takrolimus DAN (<i>tapering off</i>) Prednisolon 0,5 mg/kg/hari selama 6 bulan Bila tidak ada perbaikan setelah 6 bulan, maka berikan: CYC 500-1000 mg/m²/bulan (x6) DAN Glukokortikoid <i>pulse</i> IV; dilanjutkan prednisolon 0,5-1,0 mg/kg/hari Fase lanjutan (bila ada perbaikan setelah 6 bulan): MMF 1-2 g/hari ATAU AZA 2 mg/kg/hari ATAU CYC tiap 3 bulan
Kelas VI	Terapi sebagai penyakit ginjal kronik * Jika sudah <i>end-stage kidney disease</i> (ESKD) dilakukan terapi pengganti ginjal (hemodialisis, dialisis peritoneal, transplantasi ginjal)

Keterangan: Penurunan dosis glukokortikoid perlu dimulai setelah 2 minggu. Bila pasien menunjukkan perbaikan, dosis diturunkan sampai mencapai target <20 mg/hari setelah 3 bulan dan ≤5 mg/hari setelah 6 bulan.

Manajemen Nefritis Lupus Fase Pemeliharaan

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Terapi immunosupresan dipertimbangkan untuk tetap diberikan pada nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati yang signifikan atau proteinuria rentang nefrotik.	IV	D	9,5
2	Terapi pemeliharaan dengan immunosupresan direkomendasikan pada nefritis lupus kelas III/IV $\pm$ V.	I	A	9,6
3	MPAA, AZA, atau CNI yang dikombinasikan dengan prednisolone dosis rendah direkomendasikan sebagai pilihan utama dalam terapi pemeliharaan nefritis lupus.	I	A	9,6
4	CNI dan AZA direkomendasikan sebagai pilihan terapi pemeliharaan pada pasien nefritis lupus yang merencanakan kehamilan.	I	A	9,7
5	Pasien nefritis lupus yang sudah mendapatkan terapi agen biologi (belimumab dan rituksimab) sebelumnya, direkomendasikan untuk dapat dilanjutkan, sesuai dengan respon dan aktivitas residual ginjal.	I	A	9,5
6	Dalam terapi pemeliharaan, jika pasien mengalami kekambuhan, direkomendasikan terapi yang sama seperti pada terapi fase induksi atau terapi alternatif.	II	B	9,6
7	Terapi pemeliharaan direkomendasikan pemberiannya dalam waktu 3-5 tahun untuk mencapai respon komplet ginjal.	II	C	9,5
8	Hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal direkomendasikan sebagai terapi pengganti ginjal pada pasien dengan nefritis lupus yang sudah mengalami gagal ginjal stadium akhir.	II	B	9,6
9	Transplantasi ginjal direkomendasikan untuk dilakukan saat gejala ekstrarenal pada LES tidak aktif selama 6 bulan.	II	C	9,6
10	Transplantasi ginjal preemtif direkomendasikan untuk penderita nefritis lupus yang mengalami kehilangan fungsi ginjal secara progresif dan mengalami gagal ginjal stadium akhir (eGFR <15 ml/menit/1.73m ²).	II	C	9,4

1. Terapi immunosupresan dipertimbangkan untuk tetap diberikan pada nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati yang signifikan atau proteinuria rentang nefrotik (IV/D).

Studi kohort dan tinjauan sistematis menunjukkan prognosis nefritis lupus kelas III/IV lebih buruk dari kelas histologi yang lain. Namun karena keterbatasan bukti, pemberian terapi immunosupresan dapat diberikan pada

pasien nefritis lupus kelas I/II dengan podositopati signifikan atau proteinuria rentang nefrotik berdasarkan pendapat para ahli.^{7,65"}

2. Terapi pemeliharaan dengan imunosupresan direkomendasikan pada nefritis lupus kelas III/IV ± V (I/A).

Nefritis lupus merupakan manifestasi yang sering didapatkan dan termasuk dalam manifestasi LES derajat aktivitas berat.⁶⁶ Pemantauan terhadap tatalaksana nefritis lupus harus dilakukan untuk mencapai respon komplim ginjal, mempertahankan fungsi ginjal dalam jangka panjang, mencegah kekambuhan, dan meningkatkan kesintasan.⁶⁷⁻⁷⁰ Strategi pemberian tatalaksana nefritis lupus dilakukan berdasarkan klasifikasi gambaran histopatologi yang didapatkan pada lesi ginjal.^{7,8}

3. MPAA, AZA, atau CNI yang dikombinasikan dengan prednisolone dosis rendah direkomendasikan sebagai pilihan utama dalam terapi pemeliharaan nefritis lupus (I/A).

Pada akhir fase induksi hanya 10-40% penderita nefritis lupus yang mencapai respon komplim berdasarkan parameter klinis, dan sebanyak 20% penderita nefritis lupus mengalami remisi berdasarkan gambaran histopatologinya.^{33,71-73} Pada 15-43% kasus, kejadian relaps dapat terjadi dalam waktu 3 tahun.^{33,74,75} Kejadian relaps pada nefritis lupus dapat meningkatkan progresivitas kerusakan ginjal sehingga menjadi gagal ginjal stadium akhir. Sebanyak 10-20% penderita nefritis lupus akan mengalami gagal ginjal stadium akhir/*end stage renal disease* (ESRD).⁷⁴⁻⁷⁶ Oleh karena itu, dibutuhkan suatu terapi pemeliharaan yang berkelanjutan untuk mencegah kekambuhan sehingga dapat mencapai respon komplim ginjal.

Terapi obat imunosupresif yang menjadi pilihan dalam fase pemeliharaan adalah *Mycophenolic Acid Analog* (MPAA) seperti mikofenolat mofetil (MMF) dengan dosis 1-2 gr/hari, atau asam mikofenolat (MPA) dengan dosis 720-1440 mg/hari, atau azatioprin sebanyak 2 mg/kg/hari. Sebuah studi dilakukan pada tahun 2004 membandingkan siklofosfamid IV terhadap MMF oral atau azatioprin untuk pemeliharaan LN dalam waktu 3 bulan pertama. Hasil studi tersebut menunjukkan adanya penurunan efek samping yang signifikan pada pasien yang mendapatkan terapi MMF atau azatioprin, disertai dengan peningkatan fungsi ginjal, dibanding dengan kelompok pasien yang mendapatkan terapi siklofosfamid.^{34,75,77} Suatu studi kohort terhadap 227 penderita nefritis lupus dengan etnis berbeda diterapi menggunakan MMF dan azatioprin kemudian dilakukan *follow up* dalam waktu 3 tahun, hasilnya

didapatkan pasien yang mendapatkan terapi MMF mengalami *flares up* dan penurunan fungsi ginjal sebanyak 16% dibandingkan azatioprin sebanyak 32%, dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,003$). Penelitian RCT lain terhadap 105 penderita nefritis lupus yang menggunakan terapi MPAA dengan azatioprin didapatkan bahwa, azatioprin memiliki efek samping yang lebih berat dibandingkan dengan MPAA. MPAA dikontraindikasikan penggunaannya pada kehamilan dan saat program perencanaan kehamilan.^{34,77}

4. CNI dan AZA direkomendasikan sebagai pilihan terapi pemeliharaan pada pasien nefritis lupus yang merencanakan kehamilan (I/A).

Azatioprin dan penghambat kalsineurin (CNI) dapat digunakan pada kondisi nefritis lupus dengan kehamilan.³ Azatioprin adalah *pro-drug* yang diabsorpsi sebagai modifikasi dari 6-merkaptopurin. Dalam tubuh, azatioprin dengan cepat diubah menjadi 6-merkaptopurin oleh glutathione hati dan eritrosit.⁷⁸ Merkaptopurin diubah secara biologis menjadi nukleotida merkaptopurin (tiosin monofosfat, tioguanin dan nukleotida 6-tioguanin) yang berfungsi untuk menghambat sintesis dan pemanfaatan prekursor RNA dan DNA, sehingga menghentikan proliferasi limfosit.⁷⁸ Kandungan azatioprin dan hasil metabolitnya yang melewati sawar plasenta sangat rendah sekitar 1-5% dan 1-2% dari kadar konsentrasi kandungan azatioprin dalam tubuh ibu.^{79,80} Data penelitian kohort yang dilakukan terhadap wanita hamil penyandang LES, penerima organ transplan, dan penderita *inflammatory bowel disease* menunjukkan bahwa tidak didapatkan adanya kelainan kongenital yang didapatkan. Suatu penelitian retrospektif lainnya terhadap 178 wanita hamil dengan LES, dimana 87 subjek penelitian menggunakan azatioprin, dan 91 lainnya menggunakan jenis obat serupa, hasil penelitiannya menunjukkan bahwa, tidak adanya kelainan kongenital yang dijumpai di kedua kelompok perlakuan, serta angka kelahiran hidup, berat badan bayi lahir rendah <2500 gr, dan usia kehamilan yang tidak jauh berbeda diantara dua kelompok tersebut.⁸¹ Azatioprin dapat digunakan pada masa kehamilan, namun harus berhati-hati jika diberikan dalam dosis >2 mg/KgBB/hari.⁸² Beberapa jenis obat yang termasuk dalam kelompok penghambat kalsineurin (CNI) adalah siklosporin (CYA), takrolimus (TAC), dan voklosporin, CNI menghambat aktivitas kalsium/kalmodulin fosfatase kalsineurin untuk menghambat aktivasi sel T.⁸³ CNI merupakan terapi alternatif yang diberikan pada pasien LES hamil dengan aktivitas penyakit persisten (terutama nefritis lupus) dan tidak repon terhadap azatioprin.⁸⁴

Siklosporin merupakan generasi pertama dari CNI, mekanisme kerjanya adalah menghambat aktivitas dari ligan CD40 untuk menghambat kemotaksis neutrofil dan menginduksi apoptosis sel T serta mencegah stimulasi sel dendritik. Suatu laporan kasus yang menunjukkan seorang pasien LES berusia 28 tahun yang diberikan terapi siklosporin (4 mg/kgBB/per hari) selama hamil dan setelah persalinan memiliki aktivitas penyakit yang terkendali dan riwayat persalinan yang baik. Laporan kasus lain menunjukkan, dari lima pasien LN yang menerima siklosporin selama kehamilan, dua di antaranya memiliki riwayat persalinan dengan kondisi klinis yang baik, parameter ginjal dan imunologi yang stabil, lalu setelah dievaluasi dalam waktu 35 bulan selanjutnya, tidak dijumpai adanya tanda-tanda *flare* pada nefritis lupus. Suatu penelitian retrospektif pada 14 pasien LES hamil didapatkan tidak dijumpai adanya komplikasi baik pada ibu maupun janin. Oleh karena itu, siklosporin dapat diberikan pada pasien LES dengan kehamilan.⁸⁵

EULAR menjelaskan bahwa penggunaan takrolimus pasien LES dengan kehamilan tidak menimbulkan efek malformasi kongenital, dan dapat dilanjutkan penggunaannya selama kehamilan dengan dosis yang rendah.⁸⁶ Suatu penelitian yang mengumpulkan sampel darah tali pusat yang diambil saat persalinan dari pasien yang mendapatkan takrolimus didapatkan konsentrasi kadar takrolimus yang melewati plasenta sebesar 20%, sedangkan kadar takrolimus yang disekresikan dalam ASI sebesar 0,3%. Hasil tersebut menunjukan profil keamanan dari takrolimus untuk digunakan selama kehamilan dan menyusui.⁸⁷ Sebuah penelitian yang menggunakan takrolimus sebagai adjuvan atau terapi alternatif dari steroid pada sembilan pasien hamil dengan nefritis lupus yang sedang mengalami *flare*, didapatkan enam pasien mengalami remisi lengkap dan tiga pasien lainnya mengalami remisi parsial. Penelitian lainnya yang mencatat 100 kehamilan pada 84 wanita yang menerima takrolimus (dosis harian mulai dari 11,7 mg hingga 12,8 mg) menemukan bahwa sebanyak 71 pasien mengalami keberhasilan dalam persalinan, sementara itu, komplikasi janin yang terjadi seperti hipoksia, hiperkalemia, dan disfungsi ginjal, sama seperti efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan imunosupresan jenis lainnya.⁸⁸

Voklosporin merupakan CNI yang baru dikembangkan untuk digunakan sebagai tatalaksana pada kasus nefritis lupus yang aktif. Voklosporin memiliki keunggulan dibandingkan dengan obat golongan CNI lainnya yaitu voklosporin memiliki profil farmakokinetik yang konsisten dibandingkan obat CNI lainnya, memiliki kontrol yang lebih baik terhadap lipid dan glukosa dibandingkan obat CNI lainnya, serta tidak memengaruhi konsentrasi asam mikofenolat.⁸⁹ Uji fase III yang dilakukan terhadap voklosporin didapatkan

bahwa penggunaan voklosporin yang dikombinasikan dengan mofetil mikofenolat dan ditambahkan steroid dosis rendah akan menghasilkan respon ginjal yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan mofetil mikofenolat dan steroid dosis rendah saja.¹¹ Penelitian lainnya menyebutkan bahwa kejadian remisi pada nefritis lupus dapat dicapai secara signifikan pada minggu ke 24 setelah diberikan voklosporin dosis rendah 23,7 mg yang ditingkatkan sampai mencapai dosis tinggi 39,5 mg dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan terapi mofetil mikofenolat dan steroid saja.⁹⁰ Namun penggunaan voklosporin pada ibu hamil hingga saat ini belum ada data sehingga masih perlu diteliti lebih lanjut.

5. Pasien nefritis lupus yang sudah mendapatkan terapi agen biologi (belimumab dan rituksimab) sebelumnya, direkomendasikan untuk dapat dilanjutkan, sesuai dengan respon dan aktivitas residual ginjal (I/A).

Suatu observasi lanjutan dari studi BLISS-LN dan beberapa studi observasi jangka panjang rituksimab pada nefritis lupus menunjukkan keamanan dan efikasi dalam penggunaan jangka panjang.⁵⁶ Studi yang dilakukan oleh BLISS-LN untuk menilai keamanan dan efikasi penggunaan belimumab terhadap kemajuan terapi pada kasus nefritis lupus yang dilakukan dalam waktu 28 minggu menghasilkan peningkatan respon primer ginjal dari plasebo ke belimumab dari 60% menjadi 67%, belimumab ke belimumab dari 70% menjadi 75%. Respon komplim ginjal, plasebo ke belimumab dari 36% menjadi 48%, belimumab ke belimumab dari 48% menjadi 62%.⁵⁷ Suatu penelitian kohort prospektif multisenter lainnya didapatkan terapi pemeliharaan menggunakan rituksimab jangka panjang memiliki efikasi tinggi dan aman jika diberikan pada pasien nefritis lupus yang kambuh atau sulit disembuhkan.⁹¹

6. Dalam terapi pemeliharaan, jika pasien mengalami kekambuhan, direkomendasikan terapi yang sama seperti pada terapi fase induksi atau terapi alternatif (II/B).

Pada penderita nefritis lupus yang sudah mencapai remisi komplim maupun parsial, kemudian mengalami kekambuhan, maka harus diberikan terapi yang sama seperti pada fase awal untuk mencapai respon yang baik seperti saat awal, atau menggunakan terapi alternatif yang direkomendasikan. Kejadian *flares up* pada nefritis lupus sering dilaporkan pada 10-50% kasus, sedangkan kejadian kambuh pada nefritis lupus didapatkan pada 39%-64% kasus yang mengalami remisi komplim maupun parsial. Kejadian *flares up* dan kambuh pada nefritis lupus akan meningkatkan resiko prognosis yang buruk

bagi kelangsungan hidup penderita nefritis lupus. Jika pada fase awal pasien mendapatkan terapi siklofosfamid, maka terlebih dahulu harus dilakukan perhitungan jumlah paparannya sebelum diberikan kembali. Kerusakan ovarium sering dikaitkan dengan faktor usia dan jumlah paparan dengan dosis kumulatif siklofosfamid $>8 \text{ g/m}^2$, dan akan meningkatkan resiko terjadinya keganasan pada jumlah dosis paparan $>36 \text{ g}$. Sehingga pada pasien nefritis lupus yang sudah mendekati jumlah dosis paparan seperti ini, sebaiknya penggunaan siklofosfamid dihindari. Jika pasien mengalami kekambuhan saat hamil, maka terapi yang direkomendasikan adalah hidroksiklorokuin, azatioprin, atau CNI.⁶

7. Terapi pemeliharaan direkomendasikan pemberiannya dalam waktu 3-5 tahun untuk mencapai respon komplrit ginjal (II/C).

Terdapat beberapa rekomendasi yang menerangkan batas waktu optimal pemberian terapi pemeliharaan pada nefritis lupus proliferaatif, rekomendasi dari *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR)/ERA-EDTA tahun 2019 menerangkan bahwa sebagian besar pasien nefritis lupus mengalami relaps dan *flare* dalam waktu 5-6 tahun pertama setelah mendapatkan terapi induksi. Oleh karena itu, untuk sebagian besar pasien direkomendasikan tidak menghentikan penggunaan imunosupresan sebelum waktu tersebut. Pemberian imunosupresan dilakukan selama 3- 5 tahun, dan penghentian terapi dapat dipertimbangkan pada pasien yang telah mencapai respon komplrit ginjal. Dosis glukokortikoid (GC) harus dikurangi terlebih dahulu, sedangkan pengurangan dosis imunosupresan dilakukan secara bertahap setelahnya sampai waktu penghentian.⁷ a systematic literature review was performed. Members of a multidisciplinary Task Force voted independently on their level of agreement with the formed statements. Results The changes include recommendations for treatment targets, use of glucocorticoids and calcineurin inhibitors (CNIs) Demikian pula rekomendasi yang dibuat oleh *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) tahun 2024 juga menerangkan bahwa penggunaan imunosupresan pada fase pemeliharaan sebaiknya dilakukan minimal 3 tahun.⁶

8. Hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal direkomendasikan sebagai terapi pengganti ginjal pada pasien dengan nefritis lupus yang sudah mengalami gagal ginjal stadium akhir (II/B).

Studi terbaru menunjukkan bahwa risiko gagal ginjal stadium akhir (ESRD) pada LN telah menurun hingga $<10\%$ dalam 15 tahun.⁹²⁻⁹⁶ Namun pada

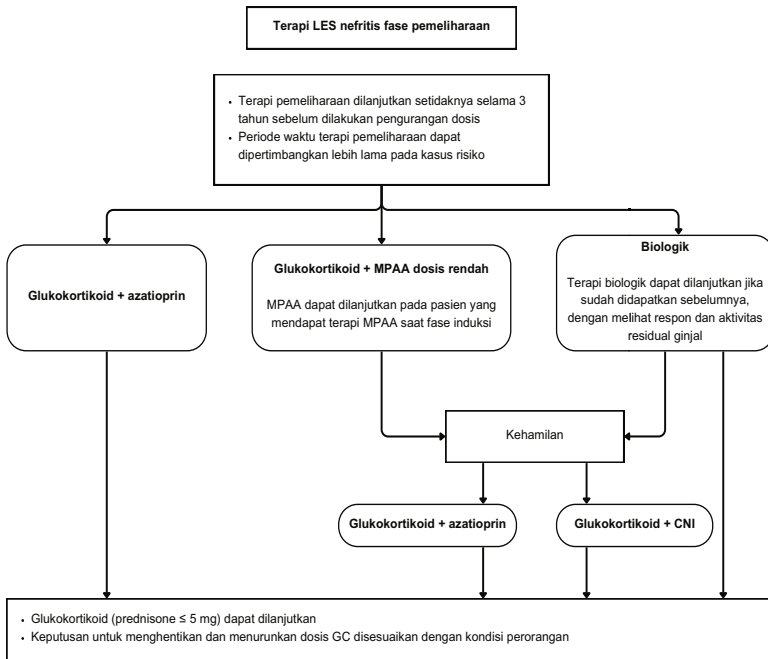
sebagian besar pasien nefritis lupus dapat berkembang menjadi kerusakan ginjal yang ireversibel dan meningkatkan morbiditas serta mortalitas.⁹⁷⁻⁹⁹ Pada penderita nefritis lupus yang sudah melakukan terapi penggantian ginjal, derajat aktivitas penyakit menjadi lebih rendah dan kondisi *flares up* lebih jarang terjadi pada sebagian pasien. Dalam sebuah studi retrospektif komparatif, angka harapan hidup pasien yang menjalani terapi penggantian ginjal dengan hemodialisis dan dialisis peritoneal memiliki angka yang serupa, sebaliknya pasien yang menjadi terapi penggantian ginjal dengan transplantasi ginjal memiliki tingkat kelangsungan hidup 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan hemodialisis dan dialisis peritoneal.^{100,101} Data dari *United States Renal Data System* menunjukkan, terdapat penurunan angka kematian sebesar 70% pada pasien nefritis lupus ESRD yang menjalani transplantasi ginjal dibandingkan dengan yang tidak dilakukan transplantasi ginjal.¹⁰²

9. Transplantasi ginjal direkomendasikan untuk dilakukan saat gejala ekstrarenal pada LES tidak aktif selama 6 bulan (II/C).

Transplantasi ginjal menjadi terapi pengganti ginjal yang lebih dipilih dibandingkan dengan terapi pengganti ginjal lainnya. Transplantasi ginjal dapat dilakukan saat gejala ekstrarenal sudah tidak aktif selama 6 bulan. Tingkat kelangsungan hidup pasien yang menjalani transplantasi ginjal lebih tinggi yaitu 94% dibandingkan dengan hemodialisis sebesar 76% dan peritoneal dialisis sebesar 42%.^{98,103}

10. Transplantasi ginjal preemptif direkomendasikan untuk penderita nefritis lupus yang mengalami kehilangan fungsi ginjal secara progresif dan mengalami gagal ginjal stadium akhir (eGFR <15 ml/menit/1.73m²) (II/C).

Pada pasien dengan LN yang mengalami kehilangan fungsi ginjal secara progresif dan mendekati ESRD (eGFR 15 ml/menit/1.73m²) direkomendasikan melakukan transplantasi ginjal preemptif (transplantasi ginjal yang dilakukan lebih awal sebelum dilakukan hemodialisis atau dialisis peritoneal) daripada dialisis atau transplantasi non- preemptif.¹⁰⁴



GC: glukokortikoid; CNI: *calcineurin inhibitor*; MPAA: *mycophenolic acid analogue*

Bagan 8.2 Algoritma terapi nefritis lupus fase pemeliharaan³

Manajemen Nefritis Lupus Tambahan

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Terapi penghambat <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) atau <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> (ARB) direkomendasikan untuk semua pasien nefritis lupus dengan atau tanpa hipertensi.	I	A	9,7
2	Terapi penghambat <i>sodium-glucose transport protein 2</i> (SGLT2) pada pasien nefritis lupus dapat dipertimbangkan pada kondisi tertentu.	III	C	9,3
3	Terapi antikoagulan direkomendasikan untuk pasien dengan bukti histopatologi adanya nefropati antifosfolipid.	III	C	9,6
4	Pengendalian tekanan darah direkomendasikan untuk mencegah progresivitas gangguan ginjal pada nefritis lupus.	I	A	9,7

Terapi tambahan pada nefritis lupus/*lupus nephritis* (LN) antara lain diet, perbaikan gaya hidup dan obat-obatan tertentu yang dapat mempertahankan progresivitas kerusakan pada ginjal. Diet yang dianjurkan pada LN adalah rendah protein dan rendah garam yang dapat membantu mengurangi hiperfiltrasi glomerulus dan mempertahankan fungsi ginjal serta memperbaiki homeostatis asam basa.¹⁰⁵ Perbaikan gaya hidup terutama adalah berhenti merokok, menghindari obat-obat yang bersifat nefrotoksik dan juga mempertahankan indeks masa tubuh yang ideal.¹⁰⁶ Terapi tambahan lain adalah sebagai berikut:

1. Terapi penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) direkomendasikan untuk semua pasien nefritis lupus dengan atau tanpa hipertensi (I/A).

Penggunaan penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) pada nefritis lupus sebagai proteksi renal dengan menghambat sistem renin angiotensin dapat mempertahankan fungsi ginjal melalui penurunan tekanan intraglomerulus.¹⁰⁵ Penelitian pada LES juga menunjukkan bahwa menghambat sistem renin angiotensin ini dapat memperlambat timbulnya nefritis, berkurangnya proteinuria, dan mempertahankan fungsi ginjal dan mengurangi *flare* pada ginjal.^{107,108}

2. Terapi penghambat *sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)* pada pasien nefritis lupus dapat dipertimbangkan pada kondisi tertentu (III/C).

Penggunaan penghambat *sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2)* pada LN masih dapat dipertimbangkan pada pasien LN dengan penyakit ginjal kronis (PGK) dan proteinuria yang persisten.¹⁰⁹ Studi penggunaan obat ini pada LN masih sangat terbatas saat ini. Ada 3 studi dengan subjek yang sedikit dilaporkan memberikan hasil yang bermakna berupa penurunan proteinuria, dan mempertahankan laju filtrasi glomerulus.¹¹⁰⁻¹¹² Pemberian penghambat SGLT2 pada LN tidak memiliki efek terhadap aktivitas penyakit lupus dan dianjurkan dimulai setelah fungsi ginjal stabil dengan obat imunosupresan yang sesuai, dan dikombinasi dengan penghambat ACE atau ARB.¹⁰⁹ Penggunaan penghambat SGLT2 sebaiknya diberikan pada pasien dengan eGFR >20mL/min/1.73 m² dan tidak boleh diberikan pada pasien sudah menjalani dialisis.

3. Terapi antikoagulan direkomendasikan untuk pasien dengan bukti histopatologi adanya nefropati antifosfolipid (III/C).

Terapi antikoagulan diindikasikan pada pasien LN dengan bukti nefropati antifosfolipid (trombosis arteri renal atau lesi glomerular mikroangiopati trombosis).³ Pada sebuah studi multisenter retrospektif pasien LN dengan lesi mikroangiopati trombosis dan antibodi antifosfolipid positif, penggunaan antikoagulan berhubungan dengan respons renal yang komplisit dibandingkan yang tidak menggunakan antikoagulan.¹¹³ Pasien dengan sindroma nefrotik yang persisten dan antibodi antifosfolipid yang positif memiliki risiko yang signifikan terhadap kejadian tromboemboli, sehingga antikoagulan perlu dipertimbangkan pada pasien-pasien ini.^{114,115}

4. Pengendalian tekanan darah direkomendasikan untuk mencegah progresivitas gangguan ginjal pada nefritis lupus (I/A).

Hipertensi merupakan faktor risiko progresi gagal ginjal kronis. Rekomendasi target tekanan darah pada pasien gagal ginjal kronis non diabetes dengan proteinuria adalah kurang dari 130/80 mmHg.¹¹⁶ Belum ada studi RCT tentang kontrol tekanan darah pada LN, namun suatu studi melaporkan kontrol ketat tekanan darah, bersamaan dengan ketaatan pada diet dan obat, serta berhenti merokok berpengaruh terhadap penurunan proteinuria.¹¹⁷ Suatu studi retrospektif juga melaporkan pada pasien LN membranous, kontrol tekanan darah yang baik berhubungan dengan risiko lebih rendah terhadap peningkatan kreatinin, ESRD dan kematian.¹¹⁸

Daftar Pustaka

1. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771–82.
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797–808.
3. Mok CC, So H, Hamijoyo L, Kasitanon N, Chen Y, Bae SC, et al. The 2024 APLAR Consensus on the Management of Lupus Nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2025;28(1):e70021.
4. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–796.
5. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JL, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57(5):371–410.
6. Kidney International. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1):S1–69.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713–23.
8. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V., Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521–30.
9. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1070–1076.
10. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):30–6.
11. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10289):2070–2080.
12. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):100–7.
13. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103–1112.

14. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2219–2228.
15. Ong LM, Hooi LS, Lim TO. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(5):504–10.
16. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(5):1069–1077.
17. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: A randomized control trial. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–8.
18. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1156–1162.
19. Joo YB, Kang YM, Kim HA, Suh CH. Outcome and predictors of renal survival in patients with lupus nephritis: Comparison between cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1031–1039.
20. Prasad N, Kurian J, Agarwal V, Bhadauria D. Long-term outcomes of lupus nephritis treated with regimens based on cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2020;29(8):845–853.
21. Ohkubo N, Iwata S, Nakano K, Miyagawa I. Efficacy and safety of high-dose of mycophenolate mofetil compared with cyclophosphamide pulse therapy as induction therapy in Japanese patients with proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2022;32(6):1077–1085.
22. Pichaiwong W, Lawanaskol S, Phinyo P, Kitumnuaaypong T. The efficacy of induction treatment in Thai patients with lupus nephritis: Observational cohort analysis. *Lupus*. 2023;32(3):444–452.
23. Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):74–87.
24. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, Olejarova M. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus*. 2010;19(11):1281–1289.
25. Závada J, Sinikka Pesicková S, Rysavá R, Horák P. Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus*. 2014;23(1):69–74.
26. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):429–438.
27. Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD008817.
28. Zheng Z, Zhang H, Peng X, Zhang C, Xing C, Xu G, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224492.

29. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018;27(4):647–656.
30. Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):731–743.
31. Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus*. 2011;20(6):636–640.
32. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):93–101.
33. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121–2131.
34. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61–4.
35. Mok CC. Cyclophosphamide for Severe Lupus Nephritis: Where Are We Now? *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3748–50.
36. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, Debiève F, Lauwerys BR. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017;69(6):1267–1271.
37. Rath M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89(1):235–42.
38. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(4):212–220.
39. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class v lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(2):152–60.
40. Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus*. 2008;17(1):40–45.
41. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, Nadasdy T, Nadasdy G, Pesavento TE, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(6):2411–5.
42. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1678–1681.
43. Chan TM, Li FK, Hao WK. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus*. 1999;8(7):545–551.
44. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2219–2227.

45. Mok CC, Ying KY, Lau CS, Yim CW. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):269–276.
46. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus.* 2009;18(12):1091–1095.
47. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g /day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: Data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):1–5.
48. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67(5):1305–1313.
49. Parikh SV., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Aug;76(2):265–81.
50. Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology.* 2008 Dec 22;13(8):702–7.
51. Wang J, Hu W, Xie H, Zhang H, Chen H, Zeng C, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2007 Sep 1;16(9):707–12.
52. Teng S, Tian Y, Luo N, Zheng Q, Shao M, Li L. Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2022 Feb 23;25(2):101–9.
53. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 2016 Jan 2;26(1):80–6.
54. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamada S, Nakano K, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Apr 7;27(5):802–11.
55. Tanaka Y, Nakayamada S, Yamaoka K, Ohmura K, Yasuda S. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jan 3;33(1):145–53.
56. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117–28.
57. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Teng YKO, Curtis P, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022 Nov;17(11):1620–30.
58. Obrisă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus.* 2018 Aug 14;27(9):1455–63.
59. Rodelo J, Aguirre L, Ortégón K, Ustáriz J, Calderon L, Taborda A, et al. Predicting kidney outcomes among Latin American patients with lupus nephritis: The prognostic value of interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubulointerstitial inflammation. *Lupus.* 2023 Mar 17;32(3):411–23.

60. Chen W, Liang S, Zuo K, Yang L, Zeng C, Hu W. Clinicopathological features and outcomes of SLE patients with renal injury characterised by thrombotic microangiopathy. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul 4;40(7):2735–43.
61. Mok CC. Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(7):1053–1057.
62. Donadio J V., Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis with Prednisone and Combined Prednisone and Cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978 Nov 23;299(21):1151–5.
63. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8822):741–5.
64. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae S-C, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *Am J Kidney Dis*. 2023 Mar;81(3):294–306.e1.
65. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu Z-H, Mejía-Vilet JM, Balk EM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2024 Jan;105(1):31–4.
66. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):413–424.
67. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v29–v38.
68. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2019;393:2344–2358.
69. Moroni G, Frontini G, Ponticelli C. When and How Is It Possible to Stop Therapy in Patients with Lupus Nephritis: A Narrative Review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(12):1909–1917.
70. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):4–10.
71. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):1–9.
72. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18–26.
73. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1338–44.
74. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2083–9.
75. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886–1895.
76. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatol (Oxford, England)*. 2016;55(2):252–62.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2024;2:139–274.

78. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018 Dec 15;7(12):552.
79. EBPGE Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50–5.
80. Tendron A, Gouyon J-B, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2002 Feb 1;17(2):121–30.
81. Saavedra MÁ, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul 7;34(7):1211–6.
82. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr 26;72(4):461–88.
83. Barbarino JM, Staats CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Oct;23(10):563–85.
84. Sammaritano LR. Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy. *Annu Rev Med*. 2017;68:271–85.
85. Jiang Y, Tao M, Chen J, Luo L, You Q, Wu H, et al. Calcineurin inhibitors in the treatment of systemic lupus erythematosus during pregnancy: A narrative review with emphasis on efficacy and safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Mar;294:148–55.
86. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795–810.
87. Zheng S, Easterling TR, Hays K, Umans JG, Miodovnik M, Clark S, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec 20;76(6):988–96.
88. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000 Dec 27;70(12):1718–21.
89. van Gelder T, Huizinga RB, Lisk L, Solomons N. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor with no impact on mycophenolic acid levels in patients with SLE. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):917–22.
90. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019 Jan;95(1):219–31.
91. Yapa SWS, Roth D, Gordon D, Struemper H. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus Phase 3 program. *Lupus*. 2016 Nov 11;25(13):1448–55.
92. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(6):1432–1441.

93. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007;34(2):332–335.
94. Ding JY, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Isolated hematuria and sterile pyuria may indicate systemic lupus erythematosus activity. *J Rheumatol*. 2015;42(3):437–440.
95. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001 Jun 1;10(6):418–23.
96. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical–histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1318–25.
97. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2154–2160.
98. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, Lu N, Costenbader KH, Choi HK. All-Cause and Cause-Specific Mortality Trends of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis From 1995 to 2014. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2019;71(3):403–10.
99. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug 1;27(8):3248–54.
100. Chang YS, Liu CJ, Wu TH, Chau CH. Survival analysis in systemic lupus erythematosus patients on maintenance dialysis: a nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):166–172.
101. Levy B, Couchoud C, Rougier JP. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002–2012. *Lupus*. 2015;24(10):1111–1121.
102. Jorge A, Wallace ZS, Lu N, Zhang Y, Choi HK. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis. *Ann Intern Med*. 2019 Feb 19;170(4):240–7.
103. Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, Kramer MR. Association of time to kidney transplantation with graft failure among U.S. patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):571–81.
104. American College of Rheumatology. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. 2024;
105. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*. 2021 Aug 28;398(10302):786–802.
106. Lichtnekert J, Anders H-J. Lupus nephritis-related chronic kidney disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Nov 24;20(11):699–711.
107. Duran-Barragan S, McGwin G, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus—results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2008 Apr 25;47(7):1093–6.
108. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, Sato K, Yonezumi A, Yamamoto K, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus*. 2005 Apr 1;14(4):288–92.
109. Wagner BR, Rao PS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: are they ready for prime time in the management of lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2024 May;36(3):163–8.

110. Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open*. 2022 Oct 26;8(2):e002686.
111. Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis*. 2022 Sep;81(9):1337–8.
112. Zhao X, Li S, He Y, Yan L, Lv F, Liang Q, et al. SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct;82(10):1–13.
113. Sciascia S, Yazdany J, Dall’Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1004–6.
114. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006 Jan;118(3):397–407.
115. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus*. 2011 Feb 8;20(2):206–18.
116. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874–2071.
117. Castro M, Ugolini-Lopes M, Borba EF, Bonfá E, Seguro LPC. Effectiveness of renoprotective approaches for persistent proteinuria in lupus nephritis: more than just immunosuppression. *Lupus*. 2018 Dec 4;27(14):2215–9.
118. Okpechi IG, Ayodele OE, Jones ESW, Duffield M, Swanepoel CR. Outcome of patients with membranous lupus nephritis in Cape Town South Africa. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep 1;27(9):3509–15.

BAB IX

LES pada Kondisi Khusus

Antiphospholipid Syndrome (APS)

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Skrining <i>Antibody Anti phospholipid</i> (aPL) (dua kali pemeriksaan dengan interval 12 minggu) pada LES direkomendasikan untuk dilakukan pada semua pasien LES.	I	A	9,1
2	Pengulangan aPL direkomendasikan pada kondisi tertentu pada pasien LES dengan manifestasi trombosis atau dengan risiko tinggi trombosis.	I	A	9,5
3	Penegakan diagnosis APS pada pasien LES direkomendasikan menggunakan kriteria berdasarkan <i>ACR/EULAR 2023 Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome</i> .	I	A	9,5
4	Pada pasien APS klinis dengan hasil pemeriksaan aPL negatif secara persisten atau seronegative APS (SNAPS), dipertimbangkan pemeriksaan biomarker antibodi antifosfolipid lainnya.	II	C	9,4
5	Hasil profil aPL positif pada saat kejadian trombosis akut atau selama periode awal pemberian antikoagulan direkomendasikan untuk diinterpretasi dengan cermat dan hati – hati.	III	C	9,4
6	Pada pasien LES dengan APS yang mengalami trombosis vena atau arteri akut direkomendasikan untuk diberikan terapi trombosis akut pada umumnya sesuai dengan patologi penyakit, mengendalikan aktivitas penyakit dan meminimalisasi efek samping pengobatan.	II	B	9,6
Pada pasien LES tanpa riwayat trombosis dan komplikasi kehamilan				
7	a. Pemberian <i>Low dose Aspirin</i> (LDA)/aspirin dosis rendah (75-100 mg/hari) direkomendasikan sebagai tromboprolifaksis primer pada pasien dengan profil aPL tinggi.	I	A	9,5
	b. Pemberian <i>Low dose Aspirin</i> (LDA)/aspirin dosis rendah (75-100 mg/hari) dipertimbangkan sebagai tromboprolifaksis primer pada pasien dengan profil aPL rendah.	I	A	9,3

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
	Profilaksis sekunder pada pasien LES dengan APS dan mengalami trombosis vena pertama kali			
	a. Pemberian terapi <i>Vitamin K Antagonist</i> (VKA) direkomendasikan dengan target INR 2-3.	I	A	9,6
	b. <i>Direct oral anticoagulants</i> (DOAC) tidak direkomendasikan digunakan terutama pada pasien dengan ketiga aPL positif, namun dapat dipertimbangkan pada pasien yang gagal mencapai target dengan terapi VKA atau yang memiliki kontraindikasi tertentu.	I	A	9,5
8	c. <i>Direct oral anticoagulants</i> (DOAC) dipertimbangkan pada pasien yang gagal mencapai target dengan terapi VKA atau yang memiliki kontraindikasi tertentu.	III	D	9,4
	d. Pada pasien LES dengan trombosis vena pertama yang tidak diprovokasi, antikoagulan direkomendasikan dilanjutkan dalam jangka panjang.	I	A	9,5
	e. Pada pasien LES dengan trombosis vena pertama yang diprovokasi, direkomendasikan untuk melanjutkan terapi antikoagulan sesuai dengan durasi yang direkomendasikan oleh rekomendasi internasional untuk pasien tanpa APS.	IV	D	9,5
	Profilaksis sekunder pada pasien LES dengan APS dan mengalami trombosis arteri pertama kali			
	a. Direkomendasikan pengobatan dengan VKA daripada pengobatan dengan LDA saja.	II	B	9,4
9	b. Pengobatan VKA dengan target INR 2-3, atau INR 3-4, atau pengobatan VKA dengan target INR 2-3 ditambah dengan LDA, direkomendasikan dengan mempertimbangkan risiko individu mengalami perdarahan dan trombosis berulang.	I	A	9,5
	c. DOAC tidak direkomendasikan digunakan pada pasien dengan ketiga aPL positif.	III	C	9,3
10	Pasien LES hamil dengan APS direkomendasikan pemberian LDA dan <i>unfractionated heparin</i> (UFH) atau <i>low molecular weight heparin</i> (LMWH).	II	A	9,6
11	Pada pasien LES dengan APS dengan trombosis refrakter dan gagal dengan terapi VKA dipertimbangkan pemberian <i>B cell depletion</i> (rituksimab).	III	C	9,5

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
12	Penegakan diagnosis definitif <i>Catastrophic APS</i> (CAPS) direkomendasikan bila didapatkan keempat komponen kriteria CAPS berdasarkan <i>International Consensus Statement on Classification Criteria and Treatment Guidelines for Catastrophic Antiphospholipid Syndrome 2003</i> .	I	A	9,5
13	Pada pasien CAPS, terapi lini pertama direkomendasikan menggunakan kombinasi glukokortikoid dan heparin, ditambah plasmaferesis atau imunoglobulin intravena.	I	A	9,6
14	Pada pasien CAPS, terapi antiplatelet dapat dipertimbangkan pada kondisi tertentu dengan kontraindikasi pemberian antikoagulan, sebagai terapi tambahan.	II	B	9,4
15	Terapi deplesi sel B (rituksimab) atau penghambat komplemen (eculizumab) dapat dipertimbangkan sebagai terapi pasien CAPS refrakter.	II	B	9,4

1. Skrining *Antibody Antiphospholipid* (aPL) (dua kali pemeriksaan dengan interval 12 minggu) pada LES direkomendasikan untuk dilakukan pada semua pasien LES (I/A).

Data dari *Lupus Registry* di dunia, didapatkan insiden trombosis pada LES sekitar 3/100.000 orang per tahun dengan prevalensi 144/1.000.000 orang pada populasi umum. Dalam keadaan trombofilik, pasien LES dengan keadaan hiperkoagulabilitas dapat berkembang menjadi trombosis vaskuler (vena atau arteri), keguguran, penyakit kardiovaskular dini ataupun penyakit serebrovaskular.^{1,2} Salah satu studi kohort selama 20 tahun pada pasien LES didapatkan insiden kejadian trombosis arteri per tahunnya per 100 pasien LES adalah antara 0 – 5.19 (95%CI 1.90 – 11.29) dengan insiden trombosis arteri pada satu tahun pertama setelah diagnosis LES ditegakkan adalah 2.42 (95%CI 1.25 – 4.22), sedangkan insiden trombosis vena per tahun per 100 pasien LES adalah antara 0 – 2.01 (95% CI 0.97 – 3.70).²

Antibodi antifosfolipid (aPL) yang spesifik dalam APS antara lain adalah: *Lupus Anticoagulant* (LA), IgG atau IgM *antibody β -2-glikoprotein I* (β -2GPI), dan IgG atau IgM *antibody Anticardiolipin* (aCL). Antibodi ini berkontribusi sangat besar kejadian trombosis pada LES. Antibodi ini dapat meningkatkan kejadian trombosis melalui aktivasi trombosit, aktivasi sel endotel, dan peningkatan produksi *tissue factor*, yang mana semua ini meningkatkan risiko terbentuknya plak arterosklerosis.³⁻⁷ Sebuah meta analisis menilai tentang hubungan antara aPL dan kejadian trombosis vena pada 2249 pasien LES, didapatkan hasil

risiko terjadinya trombotosis vena dengan LA sekitar enam kali lebih besar (OR 5,61; 95% CI; 3,80-8,27), dan risiko terjadinya trombotosis vena dengan aCL adalah sekitar dua kali lebih besar (OR 2,17; 95% CI; 1,51-3,11). Studi ini menunjukkan risiko trombotosis yang tinggi pada pasien LES dengan aPL positif, sehingga skrining aPL sebagai faktor risiko terjadinya trombotosis pada pasien LES direkomendasikan dilakukan pada semua pasien LES.⁸ Kriteria klasifikasi APS menyatakan aPL yang terdeteksi pada dua atau lebih pemeriksaan dengan jarak minimal 12 minggu, karena hasil aPL positif dapat ditemukan sementara akibat kondisi inflamasi akut setelah kejadian trombotosis.^{9,10}

2. Pengulangan aPL direkomendasikan pada kondisi tertentu pada pasien LES dengan manifestasi trombotosis atau dengan risiko tinggi trombotosis (I/A).

Mekanisme terjadinya trombotosis pada LES disebabkan multifaktorial, seperti inflamasi dan aktivitas penyakit LES, faktor – faktor trombotik lainnya (protein C, protein S, defisiensi antitrombin, hiperhomosistein, mutasi faktor V Leiden/FVL, *methylenetetrahydrofolate reductase*/MTHFR dan mutasi gen protrombin G20210A atau antibodi pro trombotosis lainnya), faktor risiko tradisional (hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia), dan obat – obatan (glukokortikoid).^{11,12}

Beberapa kondisi pasien LES berisiko tinggi trombotosis adalah LES dengan kehamilan, *valvular heart diseases*, *pulmonary arterial hypertension* (PAH), gangguan ginjal, sebelum menjalani terapi hormonal atau pemakaian kontrasepsi hormonal, pasien LES yang mengalami infeksi berat, atau pasien LES yang akan mengalami prosedur pembedahan atau pasien LES yang memiliki faktor risiko tradisional terjadinya trombotosis (pasien LES dengan hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia).^{13–18}

Inflamasi kronis yang terjadi pada LES merupakan salah satu faktor penting terjadinya trombotosis dan meningkatkan risiko terjadinya arteriosklerosis dini. Inflamasi mengaktifkan prokoagulan pada sistem koagulasi, melalui inhibisi antikoagulasi dan menekan proses fibrinolisis, sehingga menyebabkan hiperkoagulabilitas. Sebuah metaanalisis tentang prediktor utama kejadian kardiovaskular akibat trombotosis pada pasien LES disebabkan melalui mekanisme multifaktorial, termasuk faktor risiko tradisional dan spesifik penyakit (aktivitas penyakit). Setelah dilakukan pemantauan rata-rata selama 8 tahun, didapatkan 25.4% dari 17.187 pasien mengalami kejadian trombotosis kardiovaskular. Prediktor penting yang mempengaruhi kejadian trombotosis kardiovaskular pada LES dibagi menjadi faktor risiko tradisional, seperti jenis

kelamin laki-laki (OR 6,2, CI 95% 1,49-25), hiperlipidemia (OR 3,9, CI 95% 1,57-9,71), riwayat penyakit jantung sebelumnya (OR 3,6, CI 95% 1,15-11,32) dan hipertensi (OR 3,5, CI 95% 1,65-7,54), dan faktor risiko terkait LES antara lain adalah adanya auto-antibodi (OR 5,8 dan 5,0, CI 95% 3,28-7,78) dan gangguan neurologis (OR 5,2, CI 95% 2,0-13,9).¹⁹ Selain faktor risiko tradisional dan aktivitas penyakit, glukokortikoid sebagai pengobatan LES, terutama pada penggunaan dosis harian glukokortikoid yang tinggi, dikaitkan dengan risiko trombotik, dimana penggunaan glukokortikoid dapat memediasi terjadinya kerusakan endotel dan mengakselerasi terjadinya trombotik.²⁰ Sehingga pada pasien LES yang memiliki resiko tinggi terjadinya trombotik atau pasien LES yang sedang mengalami kejadian trombotik akut direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan ulang aPL.

3. Penegakan diagnosis APS pada pasien LES direkomendasikan menggunakan kriteria berdasarkan *ACR/EULAR 2023 Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome (I/A)*.

Sindrom antifosfolipid (APS) adalah sindrom penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan trombotik vena, trombotik arteri atau trombotik mikrovaskular, kehamilan morbiditas, atau manifestasi non-trombotik pada pasien dengan aPL yang persisten. Klasifikasi APS untuk identifikasi kelompok penelitian homogen saat ini berbasis pada kriteria Sapporo yang diterbitkan pada tahun 1991 dan direvisi pada tahun 2006. Kriteria Sapporo yang direvisi untuk APS membutuhkan gambaran klinis trombotik atau morbiditas kehamilan dan tes laboratorium LAC, IgG/IgM aCL, dan/atau IgG/IgM aβ2GPI dengan setidaknya dilakukan 2 kali tes aPL dalam rentang waktu setidaknya 12 minggu.²¹

Kriteria klasifikasi ACR dan EULAR mengenai APS tahun 2023, mencakup kriteria awal yaitu setidaknya salah satu tes profil aPL positif dalam waktu 3 tahun setelah teridentifikasi kriteria klinis aPL, diikuti dengan beberapa kriteria tambahan yang dikelompokkan ke dalam enam domain klinis (tromboemboli vena makrovaskular, trombotik arteri makrovaskular, mikrovaskular, obstetrik, katup jantung, dan hematologi) dan dua domain laboratorium (LAC, IgG/IgM aCL, dan/atau IgG/IgM aβ2GPI). Pasien yang diklasifikasikan sebagai APS adalah pasien dengan skor tiga dari setiap domain klinis dan domain laboratorium berdasarkan kriteria ACR/EULAR tahun 2023 (**Lampiran 5**). Hasil validasi penelitian kohort terhadap kriteria APS baru vs kriteria klasifikasi Sapporo yang direvisi tahun 2006 memiliki hasil spesifisitas 99% vs 86%, dan sensitivitas 84% vs 99%.²²

4. Pada pasien APS klinis dengan hasil pemeriksaan aPL negatif secara persisten atau seronegative APS (SNAPS), dipertimbangkan pemeriksaan biomarker antibodi antifosfolipid lainnya (II/C).

Pada pasien yang mengarah pada APS tetapi pada saat dilakukan pemeriksaan ditemukan aPL yang negatif secara persisten disebut dengan *seronegative APS* (SNAPS). SNAPS merupakan diagnosis eksklusi dan harus dicurigai pada pasien dengan riwayat klinis APS, seperti pada pasien yang mengalami trombosis vena atau arteri berulang, keguguran berulang atau trombositopenia berulang yang tidak dapat dijelaskan, dengan hasil aPL negatif secara persisten (setidaknya diuji dalam dua kali pemeriksaan) dan penyebab trombosis lainnya sudah disingkirkan, seperti trombofilia genetik (mutasi faktor V dan faktor II), kanker aktif, trauma, operasi besar atau *bedridden* yang lama. Dan khususnya terbukti pada pasien muda tanpa faktor risiko kardiovaskular yang pasti (misalnya obesitas, diabetes, hipertensi, dislipidemia) serta segala bentuk koagulopati lainnya telah disingkirkan terlebih dahulu (protein C, protein S dan antitrombin), selain itu riwayat medis pasien juga harus diselidiki secara cermat untuk menyinkirkan kemungkinan aPL positif sebelumnya.²³

Berdasarkan penelitian yang ada didapatkan lebih dari 30 spesifik autoantigen pada non kriteria aPL antara lain adalah fosfolipid yang berbeda, *phospholipid binding* protein yang berbeda, dan faktor – faktor koagulasi.^{24,25} Terdapat studi observasional kohort pasien APS bertujuan untuk menilai prevalensi dan signifikansi secara klinis dari tujuh antibodi yang termasuk dalam non kriteria APS, diantaranya adalah *anti-phosphatidylserine/ prothrombin (aPS/PT) antibodies* IgG/IgA/IgM, *anti-phosphatidylethanolamine antibodies* (aPE) IgG/IgA/IgM, *anti-Annexin V antibodies* (aAnnexinV) IgG/IgA/ IgM, *anti-phosphatidylserine antibodies* (aPS) IgM, aPS IgG, *antibodies directed against a mixture of phospholipids* (APhL) IgG, dan APhL IgM. Studi tersebut melibatkan 175 pasien dengan APS (115 pasien dengan seropositif APS/SPAPS, dan 60 pasien dengan APS seronegatif /SNAPS), 122 pasien dengan autoimun lainnya (sebagai kontrol penyakit), dan 50 pasien sehat sebagai kontrol, didapatkan aAnnexinV menunjukkan prevalensi yang paling tinggi pada SNAPS (43.3%), diikuti oleh APhL IgM (21.7%), aPE (16.7%) dan aPS/PT (16.7%). APhL IgG, aPS/PT, dan aPS IgG menunjukkan hubungan yang positif kejadian trombosis pada pasien APS [APhL IgG: OR=2.26, 95% CI 1,18-4,34, p=0.013; aPS/PT: OR=2.48, 95% CI: 1,32-4,69, p=0.004; aPSIgG: OR=1.90, 95% CI 1,01-3,60, p=0.046]. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pemeriksaan non kriteria APL dapat meningkatkan akurasi diagnosis APS, meskipun didapatkan beberapa

kekurangan seperti tidak mengikutsertakan pasien trombosis berulang dan resiko morbiditas kehamilan tanpa APS sebagai kontrol, serta jumlah pasien SNAPS yang relatif kecil. Meskipun begitu biomarker APL IgG, aPS/PT, dan aPS IgG merupakan biomarkers yang potensial untuk memprediksi resiko trombosis pada pasien APS.²⁵

Sebuah meta analisis pada 1853 pasien dengan APS, didapatkan prevalensi aPS/PT IgG saja, IgM saja, dan IgG/M masing-masing adalah 50,0%, 45,0%, dan 65,0%. Ketika prevalensi aPS/PT dihitung pada aPL homogen, didapatkan tingkat prevalensi aPS/PT IgG/M yang jauh lebih tinggi pada pasien positif Lupus Antikoagulan (LAC) (84,5%) dan pada mereka yang positif ketiga jenis antibodi pada aPL (83,4%). Metaanalisis ini menunjukkan tingkat positif aPS/PT yang tinggi pada pasien dengan APS (terutama pada mereka yang positif LAC) tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan apakah tes ini mungkin berguna dalam kriteria klasifikasi laboratorium APS, atau masuk dalam kriteria SNAPS.²⁶

5. Hasil profil aPL positif pada saat kejadian trombosis akut atau selama periode awal pemberian antikoagulan direkomendasikan untuk diinterpretasi dengan cermat dan hati – hati (III/C).

Infeksi terutama infeksi virus, dapat menyebabkan peningkatan produksi aPL. Studi yang dilakukan pada pasien APS yang terinfeksi SARS-CoV2, menunjukkan peningkatan insiden trombosis arteri dari 18.6% menjadi 21.6%, walaupun insiden trombosis vena relatif stabil, tidak menunjukkan perubahan.²⁷ Mekanisme aksi mimikri molekuler adalah mekanisme yang terjadi di mana agen infeksius memiliki kesamaan struktural dengan β 2-glikoprotein I, yang menyebabkan produksi aPL patogenik. Infeksi dapat mengaktifkan autoreaktivitas dari limfosit, yang dapat menimbulkan APS dalam kondisi genetik dan lingkungan tertentu.²⁸ Meskipun infeksi dapat memicu atau memperburuk APS, penting untuk menyadari bahwa tidak semua infeksi menyebabkan manifestasi klinis yang signifikan dari APS. Infeksi dapat mencetuskan atau memperburuk APS. Pada sebuah studi retrospektif terdapat sekitar 10,7% (55/513) pasien LES memiliki APS vaskular dengan aPL positif dan selama pemantauan tersebut, enam belas pasien dari lima puluh lima pasien (29.1%) yang sebelumnya aPL positif menjadi aPL negatif. Terapi immunosupresif diprediksi sebagai salah satu faktor yang diprediksi menyebabkan aPL negatif pada pasien LES (OR 5,211, 95%CI 1,341, 20,243), sedangkan diagnosis APS sebelum LES (OR 0,078, 95%CI 0,008, 0,799) dan

profil aPL triple-positif (OR 0,264, 95%CI 0,115, 0,609) merupakan prediktor negatif untuk terjadinya profil aPL menjadi negatif.²⁹

Beberapa tinjauan sistematis menyatakan deteksi LA selama kejadian tromboemboli akut dipertimbangkan untuk diinterpretasi dengan baik, karena pada umumnya pada saat kejadian tromboemboli, pasien mendapatkan terapi dosis penuh heparin dan/atau *antagonis vitamin K* (VKA). Reaktan fase akut (FVIII) dapat meningkat selama kejadian akut trombosis. Deteksi LA pada pasien yang mendapatkan VKA jangka panjang sulit diinterpretasi karena waktu pembekuan basal yang memanjang. Terapi warfarin dapat menurunkan tingkat aktivasi protein C dan protein S. *Unfractionated Heparin* (UHF) atau *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) dapat mempengaruhi tes antitrombin dan LA. Agar tidak terjadi salah interpretasi, dianjurkan untuk melakukan prosedur laboratorium 1 hingga 2 minggu setelah penghentian pengobatan atau ketika nilai INR kurang dari 1,5. Pada saat VKA dihentikan, direkomendasikan untuk diganti menggunakan LMWH, dengan dosis terakhir LMWH yang diberikan sebelum pengambilan darah pada lebih dari 12 jam, atau jika nilai INR antara 1,5-3,0, dipertimbangkan melakukan pengenceran plasma pasien dengan PNP perbandingan 1:1.³⁰ Keputusan untuk melakukan pemeriksaan pada fase akut ataupun menunda pemeriksaan, harus dipertimbangkan dengan cermat dan hati-hati, jika memang diperlukan dan relevan secara klinis serta mempengaruhi pengambilan keputusan dalam manajemen pasien, maka pemeriksaan deteksi LA dipertimbangkan untuk dilakukan pada fase akut trombosis.³¹ Informasi tentang kondisi klinis pasien seperti penyakit hati, kehamilan, atau peradangan sistemik harus diinformasikan ke laboratorium untuk memastikan interpretasi tes yang akurat.³²

6. Pada pasien LES dengan APS yang mengalami trombosis vena atau arteri akut direkomendasikan untuk diberikan terapi trombosis akut pada umumnya sesuai dengan patologi penyakit, mengendalikan aktivitas penyakit dan meminimalisasi efek samping pengobatan (II/B).

Pendekatan untuk pengobatan simptomatik trombosis akut pada pasien LES bergantung pada sifat patologi penyakit, mengontrol aktivitas penyakit dan meminimalisasi efek samping pengobatan. Jika itu adalah sindrom koroner akut atau penyakit jantung aterosklerotik terkait angina stabil, maka direkomendasikan terapi terarah sesuai pedoman ACC/AHA.^{33,34} Jika terdapat angina Prinzmetal akibat vasospasme, maka direkomendasikan pemberian vasodilator.³⁵ Jika terdapat bukti vaskulitis pembuluh darah kecil, sedang

atau besar, direkomendasikan pemberian steroid dan imunosupresan sesuai dengan protokol pengobatan untuk jenis vaskulitis tertentu. Penatalaksanaan stroke akut (AHA/ASA), iskemia tungkai akut (AHA/ACC), dan manifestasi tromboemboli vena akut (CHEST) pada LES tidak berbeda dengan terapi standar pada populasi umum^{5,36-39}

Sebuah penelitian berbasis data rawat inap nasional di Amerika Serikat dari tahun 2005 hingga 2014 dan mengidentifikasi pasien STEMI dan NSTEMI dengan dan tanpa LES. Sebanyak 321.048 pasien STEMI dirawat, yang mana 1.001 (0,31%) adalah pasien LES dan dari 572.971 pasien NSTEMI dirawat, 2.134 (0,37%) di antaranya adalah LES. Pada pasien dengan STEMI, 882 pasien LES dan non-LES dirawat dengan kecenderungan mendapatkan tatalaksana terapi yang sama. Mortalitas selama rawat inap adalah 9,1% vs 11,8%, OR 0,75, $p = 0,07$, dengan strategi revaskularisasi, tingkat pengobatan yang diberikan, dan efek samping mayor yang serupa. Demikian pula, pada pasien dengan NSTEMI, 1.770 pasien LES dan 1.775 pasien non-LES dirawat dengan kecenderungan yang sama. Mortalitas di rumah sakit adalah 4,1% vs 4,50%, OR 0,90, $p = 0,51$, dengan operasi bypass arteri koroner, tingkat pengobatan, dan efek samping mayor sebagian besar serupa, tetapi tingkat intervensi koroner perkutan lebih tinggi pada LES (32,9% vs 29,6%, OR 1,16, $p = 0,04$). Untuk STEMI dan NSTEMI, biaya rumah sakit dan lama tinggal di rumah sakit serupa antara kelompok LES dan non-LES. Dari basis data administratif ini dapat disimpulkan, strategi revaskularisasi dan *outcome* klinis dari sindrom koroner akut pada pasien LES adalah serupa dengan pasien non-LES.⁴⁰ Terapi antikoagulasi dengan intensitas yang lebih tinggi dengan target INR 3–4 atau ASA dosis rendah yang ditambahkan dengan VKA dengan target INR 2–3 telah direkomendasikan pada pasien APS (dengan atau tanpa LES) dengan trombotik vena atau trombotik arteri berulang (**Tabel 9.1**). Pada pasien LES seringkali memiliki penyakit ginjal atau gagal ginjal kronis, sehingga dibutuhkan pengurangan dosis atau menghindari obat – obat tertentu. Mengenai durasi pengobatan antikoagulan yang optimal, tidak ada bukti atau pedoman pasti yang tersedia saat ini.⁵

Tabel 9.1 Rekomendasi terapi pada pasien LES dengan trombotosis akut⁵

Skenario Klinis	Rekomendasi
Pasien LES dengan APS dengan kejadian trombotosis vena pertama kali	<i>Vitamin K antagonist</i> (VKA) dengan target INR 2-3
Pasien LES dengan APS, sedang dalam terapi VKA dan kejadian trombotosis vena berulang atau mengalami trombotosis arteri	VKA dengan target INR >3 Atau VKA dengan target INR 2-3 di kombinasikan dengan LDA per hari
Pasien LES dengan trombotosis vena dan arteri yang tidak memenuhi kriteria APS	Tatalaksana terapi sesuai dengan tatalaksana terapi trombotosis vena atau arteri pada populasi umum

Sebuah studi kohort retrospektif pada pasien LES yang mengalami trombotosis akut dengan/atau tanpa APS menunjukan bahwa gangguan vaskular (39,3% vs 6,7%), gangguan neurologis (46,4% vs 14,7%), dan aborsi (28,6% vs 5,3%) secara signifikan lebih tinggi pada pasien LES dengan APS dibandingkan dengan pasien LES tanpa APS ($P < 0,001$). Tromboemboli terjadi pada 20% pasien LES tanpa APS, dan pada kelompok pasien LES tanpa APS menunjukan SLEDAI yang secara signifikan lebih tinggi (median = 15 vs 10, $P < 0,001$) pada kelompok yang mengalami tromboemboli dibandingkan dengan kelompok yang tidak terjadi tromboemboli. Skor SLEDAI secara signifikan lebih tinggi pada pasien LES dengan APS dibandingkan pada pasien LES tanpa APS ($P < 0,001$).⁴¹ Etiologi dan patogenesis trombotosis pada LES sangat rumit dan belum sepenuhnya dijelaskan. Penelitian terkini melaporkan bahwa faktor penyebab trombotosis pada lupus sebagian besar terkait dengan beberapa faktor seperti cedera endotel vaskular yang disebabkan oleh autoantibodi, *neutrophil extracellular traps* (NETs), *scavenger receptors*, defisiensi protein C, dan pengobatan glukokortikoid. Oleh karena itu sangatlah penting untuk memberikan steroid dan/atau imunosupresan untuk dapat mengontrol aktivitas penyakit. Namun pada pasien LES yang mengalami trombotosis akut yang disertai atau dipicu oleh infeksi yang berat, pemberian imunosupresan harus dipertimbangkan dengan hati – hati. Hingga saat ini bukti – bukti RCT yang dapat menunjukan pentingnya pemberian imunosupresan pada pasien LES saat kejadian trombotosis akut masih sangat sedikit dan sebagian besar merupakan masih berupa pendapat para ahli.^{39,42}

7. Pada pasien LES tanpa riwayat trombotosis dan komplikasi kehamilan:

- a. Pemberian *low dose aspirin* (LDA)/aspirin dosis rendah (75-100 mg/hari) direkomendasikan sebagai trombotoprofilaksis primer pada pasien dengan profil aPL tinggi (I/A)

Salah satu meta-analisis yang diambil dari 5 studi kohort pada 497 subyek dan 79 subyek dengan kejadian trombotosis pertama (terpantau 3.469 subyek), bertujuan untuk menilai apakah aspirin memiliki efek perlindungan yang signifikan terhadap risiko trombotosis pertama di antara pasien dengan aPL atau tidak, mendapatkan bahwa hasil risiko trombotosis pertama dari apapun jenis aPL yang diobati dengan LDA versus mereka yang tidak diobati dengan aspirin adalah HR 0,43 (95% CI 0,25–0,75). Analisis sub-kelompok menunjukkan efek perlindungan aspirin terhadap trombotosis arteri (HR: 0,43 [95% CI: 0,20–0,93]), tetapi bukan trombotosis vena (HR: 0,49 [95% CI: 0,22–1,11]). Analisis sub-kelompok menurut penyakit yang mendasarinya mengungkapkan efek perlindungan aspirin terhadap trombotosis arteri untuk LES (HR: 0,43 [95% CI: 0,20–0,94]) dan subjek dengan aPL asimtomatik (HR: 0,43 [95% CI 0,20–0,93]).^{43,44}

Pengobatan dengan LDA untuk pasien LES dengan profil aPL tinggi didukung oleh subanalisis dari delapan penelitian yang sebagian besar adalah studi observasional dan meta-analisis. Salah satu meta-analisis dari 11 studi primer (10 observasional dan 1 intervensi), 1208 pasien dengan 139 kejadian trombotosis pertama kali pada pasien dengan profil aPL positif dan mendapatkan pengobatan aspirin, serta tidak mendapatkan terapi aspirin, didapatkan bahwa risiko trombotosis pertama pada pasien yang mendapatkan terapi aspirin (n = 601) adalah *pooled* OR 0,50 (95% CI: 0,27 – 0,93) dibandingkan dengan mereka yang tidak mendapatkan terapi aspirin (n = 607), dengan heterogenitas yang signifikan di seluruh penelitian (I² = 46%, p = 0,05). Analisis subkelompok menunjukkan efek perlindungan aspirin terhadap trombotosis arteri (OR: 0,48 [95% CI: 0,28–0,82]) tetapi bukan trombotosis vena (OR: 0,58 [95% CI: 0,32–1,06]). Analisis subkelompok menurut penyakit yang mendasarinya mendapatkan efek perlindungan yang signifikan dari aspirin untuk individu aPL positif namun asimtomatis (OR: 0,50 [0,25–0,99]), untuk LES (OR: 0,55 [0,31–0,98]), dan APS (OR: 0,25 [0,10–0,62]). Meta-analisis ini menunjukkan bahwa risiko kejadian trombotosis pertama secara signifikan menurun dengan LDA di antara individu aPL tanpa gejala, pasien dengan LES atau APS obstetrik.^{45,46}

b. Pemberian *low dose aspirin* (LDA)/aspirin dosis rendah (75-100 mg/hari) dipertimbangkan sebagai tromboprolifaksis primer pada kondisi tertentu dengan profil aPL rendah (I/A).

Manajemen hiperkoagulabilitas pada pasien LES cukup kompleks, karena inflamasi yang terjadi pada LES sendiri dianggap sebagai salah satu faktor risiko terjadinya hiperkoagulabilitas. Selain melakukan modifikasi faktor risiko tradisional terjadinya trombosis (menurunkan berat badan, menghentikan merokok, gaya hidup sehat), serta mengevaluasi faktor risiko keluarga dan faktor risiko didapat lainnya (riwayat keganasan, riwayat penyakit hepar, penggunaan obat-obatan), manajemen aktivitas dari LES juga penting dalam menurunkan risiko trombosis pada kasus hiperkoagulabilitas pada LES.^{4,11,43}

Sebuah studi observasional selama 5 tahun pada pasien LES yang bertujuan untuk menilai faktor risiko kejadian trombosis pada 272 pasien LES yang dibagi menjadi 3 kelompok (107 pasien dalam kelompok aPL negatif, 81 pasien dengan aPL positif dan tanpa klinis trombosis, serta 84 pasien dengan APS (berdasarkan kriteria Sapporo)). Pada penelitian ini mendapatkan bahwa prevalensi kejadian trombosis secara signifikan lebih tinggi ketika keseluruhan jenis aPL, aCL, β 2GPI dan LAC hadir dibandingkan dengan hanya pada pasien yang positif aCL saja. Selama pemantauan, 7,5% dari kelompok aPL negatif menjadi aPL positif, dan 2,8% dari kelompok ini mengalami komplikasi trombosis. Pada kelompok aPL positif, kejadian trombosis terjadi pada 1,9% dari mereka yang menerima profilaksis antitrombotik dan 6,9% dari mereka yang tidak menerima profilaksis primer. Sedangkan pada kelompok APS, meskipun dengan terapi antikoagulan, kejadian trombosis terjadi kembali pada 8,3% pasien. Temuan ini menunjukkan bahwa keberadaan aPL yang konstan dan meningkat serta riwayat trombosis sebelumnya merupakan prediktor positif untuk perkembangan komplikasi trombosis pada pasien LES. Kurangnya data yang tersedia pada pasien LES dengan profil aPL rendah menunjukan bahwa pemberian aspirin dosis rendah tetap memberi dampak penurunan risiko kejadian trombosis, sehingga pemberian LDA dipertimbangkan pada pasien dengan profil aPL rendah tanpa riwayat trombosis ataupun tanpa riwayat komplikasi kehamilan.^{46,47}

Sebuah studi meta-analisis 1.334.446 pasien dari 13 *clinical trial* mengenai penggunaan LDA untuk pencegahan primer kejadian kardiovaskular mendapatkan bahwa penggunaan LDA meningkatkan risiko perdarahan intrakranial (8 *trial*, dengan RR 1,37; 95% CI, 1,13 -

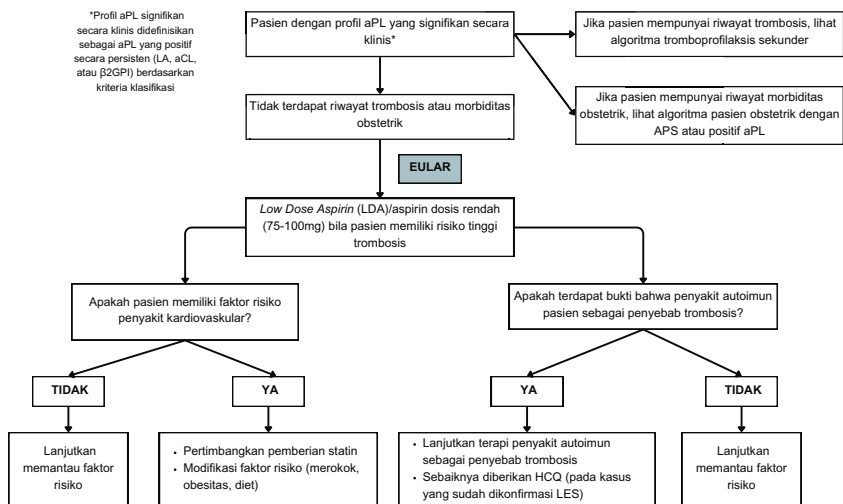
1,66; terdapat penambahan 2 perdarahan intrakranial per 1000 orang), dengan peningkatan RR terbesar pada perdarahan subdural/ekstradural (4 trial, dengan RR 1,53; 95% CI, 1.08 – 2.18) dan pengurangan risiko perdarahan intraserebral dan subaraknoid. Pasien dengan ras/etnis Asia dan indeks massa tubuh rendah terkait dengan peningkatan risiko perdarahan intraserebral pada penggunaan LDA jika dibandingkan dengan kontrol.^{43,48}

Berdasarkan EULAR anjuran pemberian LDA dipertimbangkan pada pasien LES dengan titer aPL rendah.⁴⁶ Terapi LDA sebagai profilaksis dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan intrakranial pada subyek sehat.^{43,48}

Saat ini masih terjadi kontroversi pendapat apakah semua pasien LES dengan profil aPL rendah dan tidak ada riwayat trombosis klinis, dengan atau tanpa faktor risiko hiperkoagulasi/trombosis harus menerima LDA.

Tabel 9.2 Definisi titer antibodi antifosfolipid (aPL)

Jenis Titer aPL	Definisi
Profil aPL berisiko tinggi	Terdapat ≥ 2 pemeriksaan titer aPL positif dengan jarak antar pemeriksaan minimal 12 minggu - hasil positif pada LA (yang diukur menurut pedoman ISTH), atau - aPL positif ganda (kombinasi LA, IgG/IgM aCL atau IgG/IgM anti βGP1) atau - aPL positif tripel (ketiga sub tipe positif), atau - adanya titer aPL yang tinggi secara terus-menerus.
Profil aPL berisiko sedang – tinggi	Bila didapatkan IgG dan/atau IgM antibodi antikardiolipin (aCL) dalam serum atau plasma yang: - Titer IgG fosfolipid (GPL) >40 unit atau - Titer IgM fosfolipid (MPL) >40 unit, atau - $>$ persentil ke-99, diukur dengan ELISA terstandarisasi. IgG dan/atau IgM Antibodi beta2 glikoprotein I dalam serum atau plasma dalam titer $>$ persentil ke-99, diukur dengan ELISA terstandarisasi
Profil aPL berisiko rendah	Antibodi aCL terisolasi atau antibodi beta2 glikoprotein I didapatkan dengan titer rendah – sedang, terutama jika hasil profil aPL hanya positif sementara



Bagan 9.1 Algoritma pengobatan trombotifilaksis primer pada individu dengan positif aPL⁴⁹

8. Profilaksis sekunder pada pasien LES dengan APS dan mengalami trombotis vena pertama kali.

a. Pemberian terapi *Vitamin K Antagonist* (VKA) direkomendasikan dengan target INR 2-3 (I/A).

Pada pasien LES dengan APS dan trombotis vena pertama, setelah diberikan terapi awal dengan UFH atau LMWH, dan *bridging* terapi direkomendasikan dengan menggunakan heparin dan VKA hingga mencapai target INR 2-3. Data dari RCT pada 114 pasien yang diikuti selama rata-rata 2,7 tahun, trombotis berulang terjadi pada 6 dari 56 pasien (10,7%) pada kelompok yang mendapatkan terapi warfarin intensitas tinggi, dan pada 2 dari 58 pasien (3,4%) pada kelompok yang mendapatkan warfarin intensitas sedang (HR untuk kelompok intensitas tinggi, 3,1; 95% CI, 0,6 – 15,0). Risiko perdarahan mayor terjadi pada tiga pasien pada kelompok yang mendapatkan terapi warfarin intensitas tinggi dan empat pasien pada kelompok yang mendapatkan warfarin intensitas sedang (HR 1,0; 95% CI, 0,2 – 4,8). Pada penelitian ini didapatkan warfarin intensitas tinggi tidak lebih unggul dari warfarin intensitas sedang sebagai trombotifilaksis pada pasien dengan APS dan riwayat trombotis sebelumnya.^{46,50} Hal yang sama juga didapatkan

pada tiga penelitian lainnya menunjukkan tidak ada manfaat tambahan dari target INR 3-4 vs INR 2-3. Namun, terdapat keterbatasan penelitian dimana seringkali gagal mencapai target INR pada kelompok intensitas tinggi.⁵¹⁻⁵³ Data tentang perdarahan sering tidak dilaporkan untuk pasien dengan trombotosis vena secara khusus. Perlu dilakukan antisipasi, dimana risiko perdarahan akan lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan terapi antikoagulan yang intensitas tinggi.⁴⁶

- b. ***Directoral anticoagulants* (DOAC) tidak direkomendasikan digunakan terutama pada pasien dengan ketiga aPL positif tidak direkomendasikan digunakan terutama pada pasien dengan ketiga aPL positif (I/A).**
- c. ***Directoral anticoagulants* (DOAC) dipertimbangkan pada pasien yang gagal mencapai target dengan terapi VKA atau yang memiliki kontraindikasi tertentu (III/D).**

Meskipun penggunaan DOAC semakin luas dalam pencegahan trombotosis sekunder pada populasi umum, ada bukti terbatas tentang efektivitas dan keamanannya pada pasien APS. Dalam analisis post-hoc pasien dengan APS yang termasuk dalam tiga RCT dabigatran versus warfarin, dan dalam satu RCT rivaroxaban versus warfarin pada pasien dengan APS trombotosis vena, tidak ada perbedaan dalam hasil antara pengobatan dengan DOAC dan VKA untuk trombotosis vena, tetapi buktinya masih dibatasi oleh sampel yang kecil, tidak ada representasi pasien berisiko tinggi dengan APS dan waktu *follow up* yang singkat.^{54,55} RCT rivaroxaban versus warfarin baru-baru ini pada pasien APS dengan ketiga aPL positif dihentikan sebelum waktunya karena kejadian tromboemboli yang berlebihan (sebagian besar trombotosis arteri) pada kelompok yang mendapatkan rivaroxaban.⁵⁶ Oleh karena itu, rivaroxaban tidak direkomendasikan penggunaannya pada pasien dengan ketiga aPL positif. EULAR dan *British Society for Hematology* (BSH) serta *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) menyetujui bahwa DOAC dapat dipertimbangkan pada pasien selain aPL tripel positif yang stabil dengan DOAC atau kesulitan mencapai target INR 2-3 meskipun patuh dengan VKA atau yang memiliki kontraindikasi terhadap VKA. Beralih dari pengobatan dengan VKA ke DOAC karena kepatuhan yang rendah terhadap VKA atau pemantauan INR yang sulit.^{46,49}

- d. Pada pasien LES dengan trombosis vena pertama yang tidak diprovokasi, antikoagulan direkomendasikan dilanjutkan dalam jangka panjang (I/A).

Penggunaan antikoagulan jangka panjang pada pasien dengan APS didukung oleh dua studi komparasi langsung skala kecil. Studi kohort retrospektif pada 412 pasien dengan episode pertama tromboemboli vena, risiko kekambuhan adalah 29% pada pasien dengan aCL dan 14% pada mereka yang aCL negatif ($P = 0,0013$). Pada mereka yang memiliki aCL positif, terdapat peningkatan risiko terjadi trombosis berulang selama 6 bulan pertama setelah penghentian antikoagulan. Risiko trombosis berulang meningkat sesuai dengan peningkatan titer antibodi.⁵⁷ Pada satu RCT didapatkan hubungan yang kuat antara LA dan *venous thromboembolism* (VTE) (OR 9,4; 95%CI, 2,1 – 46,2) dan 9 hingga 65 pasien dengan VTE memiliki kadar LA positif (14%; 95% CI, 7% – 25%). Tidak ada hubungan antara keberadaan aPL dan VTE (OR 0,7; 95% CI, 0,3 – 1,7) karena hasil aPL positif pada pasien tanpa VTE cukup tinggi. Tak satu pun dari 16 pasien dengan VTE dan aPL mengalami VTE kembali saat menerima terapi warfarin.⁵⁸ Kedua studi tersebut menunjukkan risiko trombosis vena berulang yang lebih rendah diantara pasien dengan APS yang mendapatkan terapi antikoagulan oral jangka panjang. Namun, penelitian tersebut menggunakan proporsi pasien dengan trombosis yang kecil, sehingga rekomendasi tidak berdasarkan eviden langsung.⁴⁶

- e. Pada pasien LES dengan trombosis vena pertama yang diprovokasi, direkomendasikan untuk melanjutkan terapi antikoagulan sesuai dengan durasi yang direkomendasikan oleh rekomendasi internasional untuk pasien tanpa APS (IV/D).

Pada pasien LES dengan APS yang mengalami trombosis vena pertama yang diprovokasi, terapi antikoagulan direkomendasikan dilanjutkan sesuai dengan jangka waktu yang direkomendasikan pedoman internasional pada pasien tanpa APS. Antikoagulan yang lebih lama dipertimbangkan pada pasien dengan profil aPL berisiko tinggi secara persisten atau memiliki faktor risiko lain untuk kekambuhan. EULAR mengeluarkan rekomendasi berdasarkan pada pendapat ahli karena panel tidak dapat mengidentifikasi penelitian yang secara langsung membahas tentang durasi pengobatan setelah trombosis vena yang diprovokasi.⁴⁶ Panel merekomendasikan durasi antikoagulan menurut pedoman internasional untuk pasien tanpa APS, karena manfaat antikoagulan jangka panjang

pada populasi ini tidak jelas yaitu selama 3 bulan atau diberikan dalam waktu yang lebih lama (6, 12 atau 24 bulan).³⁸

Bukti terbatas mengenai strategi terapeutik untuk pasien yang memiliki trombosis vena berulang meskipun target INR 2-3 sangatlah sedikit, dan utamanya hanya dari laporan kasus. Evaluasi intensitas antikoagulan dan kepatuhan terhadap pengobatan, konseling pasien, pemantauan INR yang sering atau program pemantauan mandiri penting dalam mengoptimalkan manajemen terapi antikoagulan. Kepatuhan pasien yang mengalami kejadian trombosis vena berulang, penambahan LDA, peningkatan target INR menjadi 3-4 atau beralih ke LMWH dipertimbangkan berdasarkan karakteristik dan profil individu (intoleransi/kontraindikasi aspirin, harga dan efek samping penggunaan LMWH secara berkelanjutan), masih ada keterbatasan bukti ilmiah untuk menentukan efikasi dan keamanan terapi pada kelompok pasien ini.⁴⁶

9. Profilaksis sekunder pada pasien LES dengan APS dan mengalami trombosis arteri pertama kali.

a. Direkomendasikan pengobatan dengan VKA daripada pengobatan dengan LDA saja (II/B).

Penggunaan VKA direkomendasikan dibandingkan dengan LDA saja didukung oleh data dari studi observasional yang menunjukkan risiko yang lebih rendah untuk kejadian trombosis berulang pada pasien APS dan riwayat trombosis arteri sebelumnya (terutama stroke) yang mendapatkan pengobatan VKA dibandingkan dengan yang mendapatkan LDA saja. Dari 1770 pasien *The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study* (APASS), 720 pasien (41%) diklasifikasikan sebagai aPL-positif dan 1050 pasien (59%) sebagai aPL-negatif. Tidak ada peningkatan risiko kejadian trombo-oklusif yang terkait dengan status aPL dasar pada pasien yang diobati dengan warfarin (RR, 0,99; 95% CI, 0,75-1,31; P = 0,94), atau aspirin (RR 0,94; 95% CI 0,70-1,28; P = 0,71).⁵⁹

b. Pengobatan VKA dengan target INR 2-3, atau INR 3-4, atau pengobatan VKA dengan target INR 2-3 ditambah dengan LDA, direkomendasikan dengan mempertimbangkan risiko individu mengalami perdarahan dan trombosis berulang (I/A).

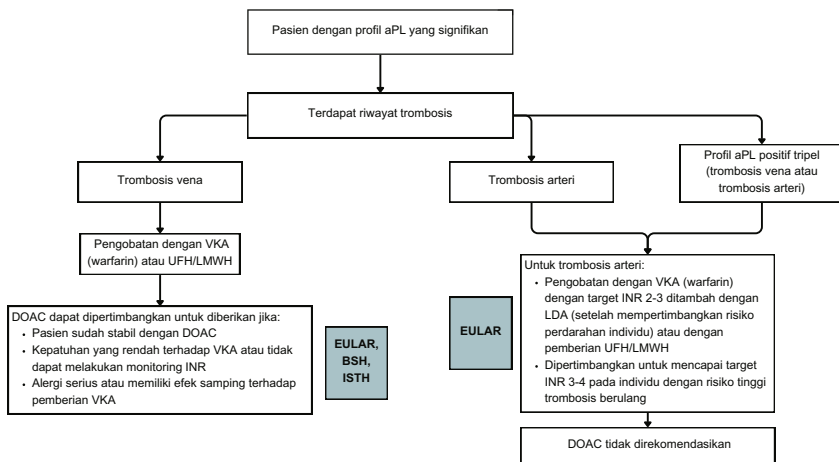
Pasien dengan APS dengan trombosis arteri memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki trombosis vena, dan kecenderungan kekambuhan di *vascular bed* (arteri) yang sama.^{46,60} Tinjauan sistematis sebelumnya termasuk terutama studi

observasional yang dilaporkan bahwa kejadian berulang terjadi lebih sering pada pasien dengan APS yang diobati dengan VKA dengan target INR 2-3 dibandingkan dengan INR 3-4, hanya 3,8% kejadian trombotik berulang yang terjadi pada INR >3,0. Kematian akibat trombotik berulang lebih tinggi daripada kematian akibat perdarahan (dilaporkan 18 pasien versus 1 pasien).^{46,61} Data gabungan dari dua studi retrospektif dan dua RCT menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam kekambuhan trombotik antara pengobatan dengan VKA dengan target INR 3 – 4 dan pengobatan dengan target INR 2 – 3 (RR 0.46, 0.06 – 3.52), pada studi ini menggabungkan kejadian trombotik, baik itu trombotik vena atau arteri, dan kejadian trombotik arteri adalah minoritas.^{50-52,62} Dalam satu trial khusus pada pasien dengan trombotik arteri, tidak ada perbedaan kekambuhan antara mereka yang diobati dengan target INR 2-3 atau INR 3-4 meskipun hasil tersebut tidak signifikan secara statistik (HR 3.1, 0.3-30.0), walaupun sampelnya kecil dan kelompok pencapaian target INR 3-4 rendah, karena keterbatasan ini pendekatan INR intensitas yang lebih tinggi lebih dipilih oleh beberapa center.^{46,50}

c. DOAC tidak direkomendasikan digunakan pada pasien dengan ketiga aPL positif (III/C).

Berdasarkan hasil dari *TRAPS Trial*, rivaroxaban tidak boleh digunakan pada pasien triple aPL-positif dengan APS.^{46,56} Selain itu, uji coba apixaban yang sedang berlangsung pada APS (*Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among patients with the Anti phospholipid Syndrome* ((ASTRO-APS)) (ClinicalTrials. gov identifier: NCT02295475) dilakukan modifikasi setelah evaluasi data awal, penelitian ini tidak mengikutsertakan pasien dengan trombotik arteri. Berdasarkan data ini dan data dari beberapa laporan kasus yang melaporkan kekambuhan trombotik arteri pada pasien dengan APS yang diobati dengan DOAC, penggunaan DOAC saat ini tidak merekomendasikan pada pasien APS dengan kejadian trombotik arteri.^{46,63}

Bukti tentang manajemen trombotik arteri berulang meskipun dalam pengobatan VKA masih sangat terbatas. Panel pada rekomendasi EULAR setuju bahwa setelah mengevaluasi faktor risiko lain untuk trombotik (misalnya, faktor risiko kardiovaskular tradisional, kanker, keadaan trombofilik lainnya) dan memantau kepatuhan terhadap pengobatan VKA, dipertimbangkan peningkatan target INR menjadi 3–4, atau INR 2–3 dengan penambahan LDA, atau beralih ke LMWH.⁴⁶

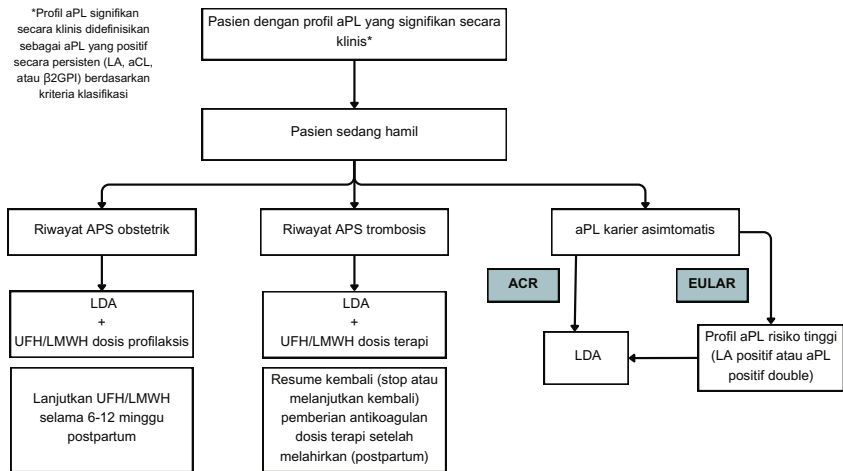


Bagan 9.2 Algoritma pengobatan trombotoprolaksis sekunder pada pasien APS⁴⁹

10. Pasien LES hamil dengan APS direkomendasikan pemberian LDA dan *unfractionated heparin* (UFH) atau *low molecular weight heparin* (LMWH) (II/B)

Pada pasien LES-APS obstetrik, digunakan regimen gabungan LDA dan Heparin (UFH atau LMWH). Pada pasien Obstetrik APS (tanpa kejadian trombotis sebelumnya) dan profil aPL tinggi direkomendasikan pemberian profilaksis LDA dan heparin, pemberian dosis LDA sebaiknya dimulai sebelum masa konsepsi, dan heparin (UFH atau LMWH) harus segera ditambahkan segera setelah kehamilan terkonfirmasi dan dipertahankan hingga 6 minggu pertama masa nifas, karena periode pasca persalinan merupakan keadaan hiperkoagulabilitas.^{46,64,65} Terapi LMWH lebih dipilih karena lebih praktis dibandingkan dengan penggunaan UFH.⁴⁶ Jika terdapat riwayat kejadian trombotis, dosis LMWH terapeutik harus diberikan.⁶⁶ Warfarin kompatibel dengan pemberian ASI dan dapat menggantikan LMWH setelah melahirkan.⁶⁷ Delapan penelitian pada 395 pasien hamil dengan APS obstetrik yang diobati dengan LDA + UFH (n=132 pasien), LDA (n=115), LDA + LMWH (n=100), LDA + glukokortikoid (n=29), LDA + UFH + IVIG (n=7), atau yang tidak diobati (n=12), memberikan hasil tidak ada perbedaan di antara pengobatan yang muncul dalam hal pencegahan *fetal growth retardation* (FGR), tetapi perkiraannya sebagian besar tidak tepat, dan sebagian besar penelitian berisiko tinggi/tidak jelas terhadap bias. Peningkatan risiko kematian janin atau neonatal ditemukan untuk monoterapi LDA dibandingkan pada kelompok yang diterapi dengan

LDA + heparin, dan untuk tanpa pengobatan dibandingkan dengan LDA + glukokortikoid. Risiko kelahiran prematur lebih tinggi untuk LDA + UFH + IVIG dibandingkan dengan LDA atau LDA + heparin, dan untuk LDA + glukokortikoid dibandingkan dengan LDA atau LDA + LMWH. Tidak ada pengobatan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko pendarahan, trombositopenia, atau osteopenia.⁶⁸ Penggunaan IVIG dibandingkan dengan terapi konvensional pada tiga studi intervensional dalam skala kecil, didapatkan penggunaan IVIG tidak meningkatkan proporsi kelahiran hidup. Namun penggunaan IVIG diekspektasikan mempunyai benefit walaupun dalam skala kecil pada kasus APS obstetrik.^{69–71} Panel EULAR menyetujui untuk mempertimbangkan pemberian IVIG pada kasus tertentu yang telah gagal dengan pengobatan lainnya.⁴⁶ Kejadian APS-berhubungan dengan luaran obstetrik yang buruk, LDA + LMWH sesuai dosis profilaksis (dilanjutkan sampai 6 minggu pasca persalinan).⁷²



Bagan 9.3 Algoritma pengobatan untuk pasien obstetrik dengan APS atau aPL positif⁴⁹

Pasien LES dengan APS- dengan riwayat trombotik yang mendapatkan terapi VKA dan sedang hamil, pemberian terapi VKA di stop dalam fase awal kehamilan, sebelum kehamilan berusia 6 minggu dan digantikan dengan LMWH atau UFH dosis terapi, dikarenakan sifat teratogenik dari VKA.^{46,72} Dalam studi metaanalisis dari total 11 studi, yang terdiri dari total 2.101 pasien, angka kelahiran hidup pada wanita hamil dengan APS lebih tinggi pada pemberian aspirin dikombinasikan dengan LMWH dibanding dengan aspirin

saja (RR 1,29; 95% CI 1,22-1,35; $P < 0,001$). Konsentrasi D-dimer dalam plasma digunakan dalam memperkirakan angka kelahiran hidup, dimana didapatkan kelahiran hidup lebih tinggi pada pasien dengan kadar D-dimer dibawah *baseline*, dibandingkan pada pasien yang kadar D-dimer diatas *baseline* (RR 1,16; 95% CI 1,09-1,23; $P < 0,001$). Analisis subkelompok dari angka kelahiran hidup dilakukan berdasarkan perjalanan pengobatan, dan hasilnya konsisten dengan hasil keseluruhan. Pada studi ini menyimpulkan bahwa pemberian aspirin yang dikombinasikan dengan LMWH untuk APS dapat meningkatkan angka kelahiran hidup, dan deteksi kadar D-dimer pada wanita hamil APS dapat memprediksi komplikasi kehamilan dan memandu dalam penggunaan antikoagulan.⁷³ Walaupun pasien sedang dalam terapi aspirin dan LMWH, komplikasi kehamilan seperti eklamsia dan kelahiran prematur masih harus diawasi dengan baik, serta pada pasien dengan APS dengan riwayat trombotik, penggunaan antikoagulan dosis terapi harus segera di resume (dilanjutkan atau diganti) untuk mencegah trombotik post partum.⁴⁹

11. Pada pasien LES dengan APS dengan trombotik refrakter dan gagal dengan terapi VKA dipertimbangkan pemberian B cell depletion (rituksimab) (III/C).

Salah satu studi retrospektif di satu rumah sakit meneliti penggunaan *B cell depletion* (rituksimab) pada APS yang dievaluasi pada 800 pasien LES yang menjalani rawat inap, 6 dari 63 kasus APS terkait LES mendapatkan terapi rituksimab, semuanya perempuan berusia $37,7 \pm 9,0$ tahun dengan 1 dengan katastrofik LES dan 16 kejadian trombotik. Indikasi terapi rituksimab adalah kegagalan warfarin meskipun INR mencapai target, dengan durasi rata-rata $17,3 \pm 11,2$ bulan antara satu episode kekambuhan trombotik dengan episode lainnya. Setelah mendapatkan terapi rituksimab, tidak ada yang mengalami episode trombotik ulangan selama periode follow up ($39,3 \pm 20,9$ bulan), dan penurunan aktivitas lupus (SLEDAI-2K, $9,7 \pm 5,5$ hingga $5,3 \pm 2,2$). Komplikasi infeksi yang terjadi diantaranya, bronkitis dan infeksi saluran kemih. Dalam studi ini menunjukkan tidak ada kejadian trombotik berulang setelah terapi rituksimab, yang menyiratkan pertimbangan lebih lanjut dari uji coba skala besar dengan lebih banyak kelompok etnis, dan multi center, untuk mengevaluasi peran terapeutik rituksimab pada pasien APS terkait LES.⁷⁴

Pasien dengan APS refrakter terhadap terapi konvensional serta pasien dengan manifestasi APS non-klasik mungkin memiliki pendekatan pengobatan alternatif. Beberapa data penelitian yang merangkum yang tersedia dari model in vitro dan hewan serta studi klinis tentang peran pendekatan pengobatan

potensial baru terhadap antikoagulan oral baru dan agen imunoregulasi: diantaranya adalah *direct thrombin* atau inhibitor faktor Xa, penghambatan komplemen, terapi peptida, *nuclear factor κB* and *p38 mitogen-activated kinase inhibitors*, defibrotide, abcximab, inhibitor mTOR, dan terapi target potensial lainnya. Studi prospektif multicenter besar dari pasien APS diperlukan untuk menilai keberhasilan terapi dan profil keamanan dari alternatif pengobatan potensial ini.^{4,75}

12. Penegakan diagnosis definitif Catastrophic APS (CAPS) direkomendasikan bila didapatkan keempat komponen kriteria CAPS berdasarkan *International Consensus Statement on Classification Criteria and Treatment Guidelines for Catastrophic Antiphospholipid Syndrome 2003 (I/A)*.

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) adalah bentuk *antiphospholipid syndrome* (APS) yang langka dan berat yang dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi. Kondisi ini lebih sering ditemukan di unit perawatan intensif, dan terkadang membingungkan dengan kondisi serius lainnya yang menunjukkan fenotipe klinis dan biologis yang serupa. CAPS didefinisikan oleh Ronald Asherson pada tahun 1992, sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan beberapa kejadian oklusi vaskular setidaknya tiga kejadian berbeda umumnya pembuluh darah kecil, dalam jangka pendek ≤ 7 hari, dikonfirmasi oleh histopatologi, dan keberadaan aPL persisten selama 12 minggu, biasanya pada titer yang tinggi.^{76,77}

Penegakan diagnosis CAPS definitif apabila didapatkan keempat kriteria sebagai berikut: (1) terdapat bukti oklusi vaskular melibatkan 3 atau lebih organ, sistem dan atau jaringan, (2) kejadian simultan dalam jangka waktu kurang dari 1 minggu, (3) pemeriksaan histopatologi terkonfirmasi oklusi pembuluh darah kecil pada ≥ 1 organ/jaringan (4) hasil laboratorium terkonfirmasi adanya antibodi antifosfolipid persisten ≥ 12 minggu.⁷⁶

Probable CAPS apabila terdapat satu dari kriteria berikut:⁷⁶

- Keempat kriteria diatas, namun hanya mengenai 2 organ, sistem dan atau jaringan terkena.
- Keempat kriteria diatas, kecuali konfirmasi laboratorium paling tidak 6 minggu jaraknya dari kematian pasien yang tidak diperiksa aPL sebelum terdiagnosis CAPS.
- Kriteria 1,2,4 diatas.
- Kriteria 1,3,4 dan kejadian oklusi ketiga lebih dari seminggu tetapi kurang dari 1 bulan, meski diterapi antikoagulan.

13. Pada pasien CAPS, terapi lini pertama direkomendasikan menggunakan kombinasi glukokortikoid dan heparin, ditambah plasmaferesis atau imunoglobulin intravena (I/A).

Terdapat empat penelitian utama pada pasien *CAPS Registry*. Meta-analisis (n=357) mengungkapkan mortalitas yang jauh lebih rendah pada kelompok yang menerima terapi kombinasi ini dibandingkan dengan mereka yang menerima perawatan lain (OR 0,51; 95% CI 0,27-0,95). Tidak ada penelitian yang mengevaluasi efek berbahaya dari kombinasi terapi ini pada CAPS.⁷⁸⁻⁸¹

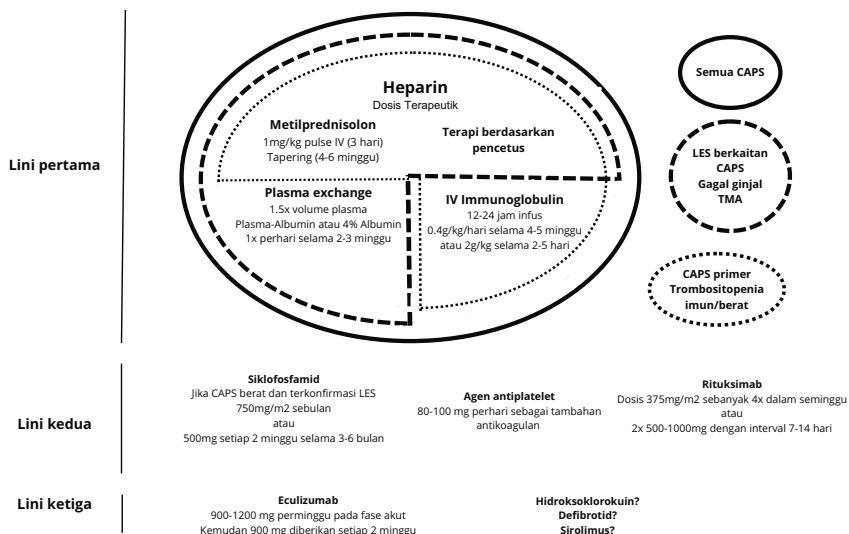
Kurangnya manfaat terapi glukokortikoid pada pasien CAPS, ditambah dengan efek samping yang ada membuat glukokortikoid tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama tunggal. Pada pasien dengan LES aktif bersamaan dengan autoimun trombositopenia atau vaskulitis pembuluh darah kecil, tetap dapat diindikasikan mengingat manfaatnya dalam kondisi ini. Glukokortikoid ketika diberikan tidak sebagai terapi tunggal namun dikombinasikan dengan obat lain. Lima penelitian pada *registry* pasien CAPS terdiri dari 308/332 pasien menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan dalam mortalitas (OR: 0,97; 95% CI 0,56-1,66). Selain itu, tidak ada penelitian yang mengevaluasi efek berbahaya glukokortikoid pada pasien CAPS, namun glukokortikoid memiliki banyak efek samping, seperti imunosupresi, gangguan mood, hiperglikemia, dan retensi cairan.^{79,81-84}

Tidak ada data yang cukup untuk menganalisis subkelompok berdasarkan antikoagulan yang digunakan. Penggunaan DOAC masih membutuhkan pemantauan ketat karena efektivitasnya dalam CAPS tidak diketahui. Dari dua penelitian yang diambil dalam sebuah metaanalisis dengan 325 pasien CAPS, didapatkan mortalitas yang secara signifikan lebih rendah pada pasien yang diberi antikoagulan (OR: 0,18; 95% CI 0,09-0,38).^{78,81} Estimasi komparatif tidak tersedia untuk hasil lainnya. Kejadian perdarahan tidak dilaporkan dalam penelitian tersebut. Pada pasien tanpa CAPS yang menerima antikoagulan, risiko perdarahan bervariasi dan bergantung pada ada atau tidaknya faktor risiko perdarahan seperti dosis antikoagulan, defek hemostatik, usia, komorbiditas, dan kegagalan fungsi hati.⁸⁴

Tidak ada bukti yang cukup berupa perbandingan langsung antara IVIG dan plasmaferesis sebagai pengobatan lini pertama untuk membuktikan efek klinis sebelum beralih dari plasmaferesis ke IVIG atau sebaliknya. Risiko kejadian disfungsi organ dan defisit neurologis yang permanen lebih tinggi pada penyintas yang mendapat terapi plasmaferesis terkait dengan risiko dimana peluang bertahan hidup lebih tinggi tetapi dengan beberapa derajat gangguan

kronis. Pasien CAPS dengan anemia hemolitik mikroangiopati memerlukan pertimbangan kuat untuk dilakukan plasmaferesis.⁸⁵ Pada meta-analisis dari enam penelitian yang sebagian besar pasien berasal dari CAPS Registry hasilnya didapatkan tingkat kematian yang lebih rendah pada kelompok yang menerima plasmaferesis dibandingkan dengan yang tidak (OR: 0,68; 95% CI 0,41-1,12), meskipun hasil ini tidak signifikan.⁷⁹⁻⁸⁴ Data luaran pasien penyintas (hidup) dari 24 pasien memiliki kemungkinan mengalami disfungsi organ permanen (OR: 5,01; 95% CI 0,72-34,75) dan defisit neurologis permanen (OR: 8,00; 95% CI 0,25-255,75), dengan kemungkinan pemulihan total yang lebih rendah (OR: 0,27; 95% CI 0,04-1,85). Tidak ada penelitian yang melaporkan efek berbahaya plasmaferesis pada CAPS. Efek samping umum dari plasmaferesis meliputi demam (7,7%), urtikaria (7,4%) dan hipokalsemia simptomatik (7,3%). Kejadian tidak diharapkan pada 36% dari seluruh pasien. Angka kematian diperkirakan 0,03-0,05%.⁸⁶

Tren penurunan angka kematian pada CAPS dengan IVIG mendukung rekomendasi pada kondisi tertentu sebagai terapi lini pertama yang dikombinasi dengan terapi CAPS lainnya. Belum ada bukti yang cukup membandingkan IVIG dan plasmaferesis sebagai pengobatan lini pertama. Subkelompok pasien CAPS dengan autoimun trombositopenia harus lebih dipertimbangkan terapi IVIG mengingat bukti manfaatnya pada trombositopenia imun.⁸⁷ Hindari IVIG pada pasien CAPS usia lanjut dan pasien dengan insufisiensi ginjal karena peningkatan risiko efek samping ginjal. Meta analisis dari enam penelitian mengungkapkan tingkat kematian yang lebih rendah pada kelompok yang menerima IVIG (OR: 0,86; 95% CI 0,50-1,48), meskipun tidak signifikan.⁷⁹⁻⁸⁴ Tidak ada penelitian yang secara khusus mengevaluasi efek berbahaya IVIG pada CAPS. Reaksi tidak diharapkan terjadi pada 5-15% pasien, berupa *flu-like syndrome* dan reaksi anafilaktoid atau anafilaksis. Reaksi lain yang lebih lambat berupa kejadian tromboemboli, meningitis aseptik, cedera ginjal akut, dan hemolisis.⁸⁸



CAPS: catastrophic antiphospholipid syndrome, IV: intravenous, TMA: thrombotic microangiopathy

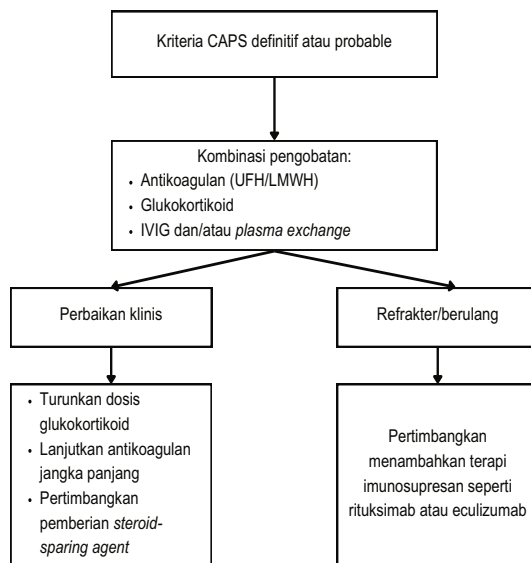
Bagan 9.4 Pilihan terapi yang ada untuk CAPS, regimen terapi dibagi menjadi terapi lini pertama, terapi add-on, atau terapi pada CAPS yang refrakter⁸⁹

14. Pada pasien CAPS, terapi antiplatelet dapat dipertimbangkan pada kondisi tertentu dengan kontraindikasi pemberian antikoagulan, sebagai terapi tambahan (II/B).

Pasien yang terdapat kontraindikasi terapi antikoagulan karena adanya kondisi selain perdarahan, direkomendasi terapi antiplatelet sebagai alternatif.⁹⁰ Antiplatelet sebagai pengobatan lini pertama pasien dengan CAPS, direkomendasikan bersyarat, sebagai terapi tambahan.⁸⁵ Tiga penelitian yang sebagian besar subjeknya berasal dari registry CAPS (262/275) menunjukkan mortalitas yang lebih rendah pada kelompok penerima agen antiplatelet (OR: 0,79; 95% CI 0,36-1,73).^{79,82,84} Tidak ada penjelasan dari semua penelitian terkait jenis antiplatelet yang digunakan, namun pada beberapa penelitian menyebutkan penggunaan aspirin. Penelitian tersebut tidak mencatat kejadian perdarahan. Penelitian lain menunjukkan bahwa mengonsumsi 325 mg aspirin setiap hari membawa risiko absolut terjadinya perdarahan gastrointestinal tahunan sebesar 1%.⁸⁴ Risiko perdarahan mayor lebih tinggi pada pasien yang menggunakan antiplatelet dikombinasikan dengan terapi antikoagulan.⁹¹

15. Terapi deplesi sel B (rituksimab) atau penghambat komplemen (eculizumab) dapat dipertimbangkan sebagai terapi pasien CAPS refrakter (II/B).

Faktor pencetus terjadinya CAPS antara lain adalah penghentian antikoagulan pada pasien terdiagnosis APS, infeksi berat ataupun pada pasien APS yang akan menjalani prosedur pembedahan. Pada pasien beresiko terjadinya CAPS, direkomendasikan untuk diagnosis dini dan manajemen pengendalian infeksi, meminimalisasi penghentian antikoagulan atau penggunaan antikoagulan dosis rendah pada pasien perioperatif. Untuk kasus CAPS refrakter, terapi *B cell depletion* (rituksimab) atau *complement inhibition* (eculizumab) dapat dipertimbangkan berdasarkan data dari laporan kasus.^{46,85} Jumlah pasien yang mendapat terapi rituksimab dan eculizumab pada CAPS sangat sedikit, sehingga terdapat ketidakpastian mengenai potensi konsekuensi jangka panjang dan biaya terapi, penggunaan rituksimab atau eculizumab dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi kasus CAPS refrakter.⁹²



Bagan 9.5 Algoritma terapi CAPS

Daftar Pustaka

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299–308.
2. Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, Ibanez D, Gladman D. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53(4):609–612.
3. Dhillon PK, Adams MJ. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(4):434–440.
4. Dhar PJ, Sokol RJ. Thrombophilia in Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Multiple Mechanisms and Resultant Clinical Outcomes. InTech. 2013;
5. Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thromb J*. 2015;13(1):1–10.
6. Fernandez Bello I, López Longo FJ, Jiménez Yuste V, Canales M, Ovalles J, Butta N. Thromboelastometry Shows a Prothrombotic State in Systemic Lupus Erythematosus Related to Diminished Fibrinolysis and Microparticle-Derived Tissue Factor. *Blood*. 2015;126(23):2317–2317.
7. Kern A, Barabás E, Balog A, Burcsár S. Characterization of the thrombin generation profile in systemic lupus erythematosus. *Physiol Int*. 2017;104(1):35–41.
8. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus*. 1997;6(5):467–473.
9. Ruinemens-Koerts J, Ahmed-Ousenkovia YM, Kaasjager HAH, Hendriks-van Wijhe C, Hovens MMC. When to screen for lupus anticoagulant? Influence of testing during acute phase and consequences for clinical practise. *Lupus*. 2015 Oct 24;24(11):1233–5.
10. Noble H, Crossette-Thambiah C, Odho Z, Karawitige N, Logan K, Pericleous C, et al. Frequency and Clinical Significance Anti-PS/PT Antibodies in Patients with Antiphospholipid Syndrome—Single Centre Observational Study in the United Kingdom. *Semin Thromb Hemost*. 2023 Jul 1;49(05):553–7.
11. Al-Homood IA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a review article. *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:428269.
12. Amoroso A, Mitterhofer AP, Del Porto F, Garzia P, Ferri GM, Galluzzo S, et al. Antibodies to anionic phospholipids and anti-β2-GPI: association with thrombosis and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2003 Feb;64(2):265–73.
13. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):643–650.
14. Borella E, Lojaco A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res*. 2014;60(2–3):170–176.
15. Unlu O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75–84.

16. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation*. 2011;124(2):215–224.
17. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3070–3079.
18. Pooley N, Yazdany J, Langham J, Nicholson L, Langham S. FRI0249 The Risk of Venous Thromboembolic Events in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:804.
19. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Cerrato E, Barbero U. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1435–1441.
20. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2005 Jul 28;52(7):2060–8.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
22. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258–70.
23. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562–72.
24. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1127.
25. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol*. 2022;13:972012.
26. Zhu R, Cheng CY, Yang Y, Denas G, Pengo V. Prevalence of aPhosphatidylserine/prothrombin antibodies and association with antiphospholipid antibody profiles in patients with antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;214:106–14.
27. Wang C, Jiang H, Chen S, Zhao Y, Li J, Huang C, et al. Exploring the impact of acute viral exposure on clinical characteristics and antibody profiles in antiphospholipid syndrome: a study in CAPSTONE. *Clin Exp Med*. 2024 Jun 18;24(1):130.
28. Blank M, Israeli E, Halpert G, Cervera R. The Infectious Origin of the Anti-Phospholipid Syndrome. In: *Infection and Autoimmunity*. Elsevier; 2024. p. 695–713.
29. Zen M, Loredó Martínez M, Benvenuti F, Gatto M, Saccon F, Larosa M, et al. Prevalence, outcome and management of patients with SLE and secondary antiphospholipid antibody syndrome after aPL seroconversion. *Rheumatology*. 2021 Mar 2;60(3):1313–20.

30. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1737–1740.
31. Aboud M, Morel-Kopp MC, Ward C, Coyle L. False-negative or false-positive: laboratory diagnosis of lupus anticoagulant at the time of commencement of anticoagulant. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):2070–2073.
32. Lichtin A, Bartholomew J. *The Coagulation Consult A Case-Based Guide.* New York: Springer; 2014.
33. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2014 Dec;130(25).
34. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov;64(18):1929–49.
35. Hung M-J, Hu P, Hung M-Y. Coronary Artery Spasm: Review and Update. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1161–71.
36. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3).
37. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Mar 21;135(12).
38. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352.
39. Yuan W, Guan F. Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Mohammadi S, editor. *Autoimmune Dis.* 2022 Jun 27;2022:1–8.
40. Ando T, Adegbala O, Akintoye E, Ashraf S, Briasoulis A, Takagi H, et al. Acute Myocardial Infarction Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (from the Nationwide Inpatient Sample). *Am J Cardiol.* 2019 Jan;123(2):227–32.
41. Ibrahim AAG, Shadi HWE, Elamin AAY, Draz HE. Retrospective cohort study of thromboembolic events in systemic lupus erythematosus with or without secondary antiphospholipid syndrome and their correlation to lupus activity and dyslipidemia. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2023 Feb 16;50(1):10.
42. Limper M, Scirè CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018 Oct;4(Suppl 1):e000785.
43. Hisada R, Atsumi T. An Antiphospholipid Antibody Profile as a Biomarker for Thrombophilia in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 2023;13(4):617.
44. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):192–200.

45. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):281–291.
46. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296–304.
47. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39–45.
48. Huang WY, Saver JL, Wu YL, Lin CJ. Frequency of Intracranial Hemorrhage With Low-Dose Aspirin in Individuals Without Symptomatic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):906–914.
49. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 May;35(3):149–60.
50. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133–1138.
51. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):303–308.
52. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(15):993–997.
53. Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2005;93(4):694–699.
54. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med*. 2016;21(6):506–514.
55. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426–e436.
56. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371.
57. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*. 1998;104(4):332–338.
58. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995;86(10):3685–3691.
59. The APASS Writing Committee. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke. *JAMA*. 2004 Feb 4;291(5):576.

60. Tektonidou MG. Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome. *QJM*. 2000 Aug 1;93(8):523–30.
61. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2007 Dec 15;57(8):1487–95.
62. Finazzi G, Marchioli R, Branaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005 May;3(5):848–53.
63. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan X-X, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018 Oct;17(10):1011–21.
64. Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:23–7.
65. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. *Chest*. 2004 Sep;126(3):627S–644S.
66. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):281–288.
67. Øtensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209.
68. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I, Emmi G, Di Scala G, Avagliano L, et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1357–67.
69. Diejomaoh MF, Al-Azemi MM, Bandar A, Egbase PE, Jirous J, Al-Othman S, et al. A favorable outcome of pregnancies in women with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2002 Apr 6;266(2):61–6.
70. Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, Dukanac J, Ljubic A, Stojnic J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62(6):435–9.
71. Heilmann L, Schorch M, Hahn T, Adasz G, Schilberz K, Adiguzel C, et al. Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies: Report on a Retrospective Study. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Nov 12;34(8):794–802.
72. Venturelli V, Abrantes AM, Rahman A, Isenberg DA. The impact of antiphospholipid antibodies/antiphospholipid syndrome on systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(SI):SI72–SI85.
73. Shi T, Gu ZD, Diao QZ. Meta-analysis on aspirin combined with low-molecular-weight heparin for improving the live birth rate in patients with antiphospholipid syndrome and its correlation with d -dimer levels. *Med (United States)*. 2021;100(25):e26264.

74. Wang C-R, Liu M-F. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: A single-center experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):102–8.
75. Andrade D, Tektonidou M. Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Apr 19;18(4):22.
76. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003 Jul 1;12(7):530–4.
77. Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the ‘CAPS Registry’. *Lupus*. 2010 Apr 30;19(4):412–8.
78. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428–1432.
79. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology*. 2013 Sep 1;52(9):1635–41.
80. Shiber S, Yair M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a case series. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(9):481–484.
81. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Gregory S, de Meis E, Rodrigues CEM, et al. Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS Registry.” *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):157–62.
82. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 25;54(8):2568–76.
83. Stojanovich L. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Serbia: Diagnostic and Management Problems. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun 2;36(2–3):98–103.
84. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e24S–e43S.
85. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018 Aug;16(8):1656–64.
86. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher*. 2007 Oct 24;22(5):270–6.
87. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
88. Stiehm ER. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. *Transfus Med Rev*. 2013 Jul;27(3):171–8.
89. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies*. 2024 Mar 12;13(1):21.

90. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726–35.
91. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5:255–63.
92. Kasper DL, Fauci A., Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th editi. New York: McGraw Hill Education Medical; 2015.

Kehamilan dan Kontrasepsi

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Sebelum memutuskan untuk hamil, pasien LES direkomendasikan untuk melakukan stratifikasi risiko dan konseling.	II	B	9,7
2	Kehamilan pada pasien LES direkomendasikan dilakukan setelah 6 bulan dalam remisi atau aktivitas rendah.	II	B	9,7
3	Seluruh pengelolaan pasien LES selama periode kehamilan dan laktasi direkomendasikan untuk dapat melibatkan tim multidisiplin.	II	B	9,7
4	Pasien LES yang telah mendapat terapi HCQ, direkomendasikan untuk tetap diberikan HCQ selama kehamilan dan menyusui.	I	A	9,7
5	Aspirin dosis rendah direkomendasikan pada pasien LES dengan kehamilan.	II	B	9,6
6	Imunosupresan yang dapat diberikan selama kehamilan adalah azatioprin, CNI, atau sulfasalazin.	I	A	9,2
7	Terapi agen biologi, seperti belimumab dan rituksimab direkomendasikan dalam kondisi tertentu pada pasien LES dengan kehamilan dan menyusui dengan pengawasan yang ketat.	III	C	9,3
8	Pemeriksaan aktivitas penyakit, pemeriksaan penunjang lainnya termasuk antibodi antifosfolipid, dan doppler janin direkomendasikan dilakukan sesuai usia kehamilan.	II	B	9,7
9	Pemeriksaan ekokardiografi janin serial untuk ibu dengan antibodi anti-Ro/SSA atau anti-La/SSB positif direkomendasikan untuk mendeteksi <i>congenital heart block</i> .	II	B	9,7
10	Metode persalinan dipertimbangkan berdasarkan pertimbangan obstetrik, klinis dan komorbiditas pasien.	III	C	9,7
11	Menyusui pada pasien LES direkomendasikan tetap dilakukan, dengan mempertimbangkan aktivitas penyakit dan pemilihan obat.	II	B	9,7
12	Pemilihan kontrasepsi dipertimbangkan berdasarkan aktivitas penyakit dan risiko trombosis pasien.	II	B	9,7
13	Penggunaan <i>Assisted Reproductive Technology</i> (ART), seperti <i>In Vitro Fertilization</i> (IVF) atau stimulasi ovarium, dapat dipertimbangkan pada pasien LES yang sedang merencanakan kehamilan.	III	C	9,2

1. Sebelum memutuskan untuk hamil, pasien LES direkomendasikan untuk melakukan stratifikasi risiko dan konseling (II/B).

Kehamilan pada pasien dengan LES memerlukan perencanaan yang cermat untuk meminimalkan risiko komplikasi maternal dan janin. Stratifikasi risiko sangat penting, terutama pada pasien dengan nefritis lupus, sindroma antifosfolipid (APS), atau riwayat komplikasi kehamilan seperti preeklamsia. Nefritis lupus (NL) merupakan salah satu faktor risiko utama terhadap komplikasi kehamilan pada pasien LES. Menurut studi oleh Otaduy dkk pasien dengan nefritis lupus memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap *flare* selama kehamilan (25,8% pada kelompok NL vs 10,9% tanpa NL, $p = 0,041$). Risiko preeklamsia juga meningkat signifikan pada pasien dengan NL (18,8% vs 6,3%, $p = 0,047$). Studi ini menunjukkan pentingnya kontrol aktivitas nefritis lupus sebelum konsepsi untuk mengurangi risiko komplikasi maternal dan janin.¹

Sindroma antifosfolipid sering ditemukan pada pasien LES, secara signifikan meningkatkan risiko trombosis dan komplikasi obstetrik. Dalam sebuah studi, APS sekunder meningkatkan risiko kehilangan janin hingga tiga kali lipat (OR: 2,97; $p = 0,049$). Selain itu, APS dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia (OR: 3,98; $p = 0,02$) dan kelahiran prematur (OR: 2,49; $p = 0,049$). Pencegahan dengan aspirin dosis rendah dan heparin sering direkomendasikan untuk pasien dengan APS yang ingin hamil.²

Riwayat komplikasi obstetrik, seperti preeklamsia, juga merupakan faktor risiko yang signifikan. Sebuah penelitian menunjukkan hipertensi kronis berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia ($p = 0,004$) dan komplikasi lainnya, termasuk kelahiran prematur ($p = 0,019$). Hal ini menggarisbawahi pentingnya evaluasi tekanan darah dan fungsi ginjal sebelum kehamilan. Manajemen prekonsepsi yang melibatkan tim multidisiplin sangat penting untuk memastikan kontrol penyakit sebelum konsepsi.³ Pasien dengan nefritis lupus aktif atau APS harus mendapatkan pengobatan yang memadai untuk menurunkan risiko komplikasi selama kehamilan.

Kehamilan pada pasien dengan LES merupakan tantangan klinis yang memerlukan perencanaan matang. Konseling menyeluruh mengenai dampak penggunaan obat terhadap konsepsi, perkembangan janin, dan laktasi menjadi komponen penting dalam meminimalkan risiko maternal dan perinatal. Studi oleh Murashima dkk (2024) menyoroti bahwa banyak pasien dengan LES yang khawatir akan dampak obat pada perkembangan janin dan hasil kehamilan. Pasien yang aktif menggunakan obat saat merencanakan kehamilan seringkali kali

membutuhkan informasi lebih lanjut mengenai risiko kekambuhan penyakit dan kemungkinan efek obat terhadap janin.⁴

Pasien dengan LES memiliki risiko komplikasi maternal dan janin yang lebih tinggi, seperti *intrauterine growth restriction* (IUGR) dan kelahiran prematur. Sebuah studi menemukan bahwa pasien LES memiliki risiko lebih tinggi untuk *preterm birth* (14,5% dibandingkan 7,3% pada populasi tanpa LES) dan IUGR (8,0% dibandingkan 2,7%). Hal ini menyimpulkan pentingnya konseling sebelum kehamilan untuk memastikan pasien menggunakan obat-obatan yang aman selama konsepsi dan kehamilan.⁵

Menurut penelitian Chandramouli dkk (2022), penggunaan obat-obatan teratogenik seperti metotreksat, mikofenolat mofetil, dan siklofosamid pada wanita dengan LES meningkatkan kebutuhan akan konseling kontrasepsi secara menyeluruh. Studi ini menunjukkan bahwa wanita yang menggunakan obat teratogenik memiliki peluang lebih tinggi untuk menerima konseling kontrasepsi (OR: 2,01; 95% CI: 1,23–3,26). Konseling ini sangat penting untuk mencegah kehamilan yang tidak direncanakan selama pengobatan aktif dengan obat-obatan yang dapat membahayakan janin.⁶

Selain konseling mengenai kehamilan, pasien LES yang merencanakan menyusui juga memerlukan edukasi mengenai keamanan penggunaan obat selama laktasi. Beberapa obat, seperti hidrosiklorokuin, dinyatakan aman digunakan selama menyusui, sementara obat lain seperti mikofenolat mofetil harus dihindari. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan reumatolog, spesialis fetomaternal, dan farmakolog klinis berguna untuk memastikan pasien menerima informasi yang memadai dalam membuat keputusan yang tepat terkait kesehatan ibu dan janin.

Adapun hal-hal yang perlu diperiksa saat sebelum memulai kehamilan adalah sebagai berikut:

Tabel 9.3 Komponen yang diperiksa pada pasien LES sebelum memulai kehamilan

Aspek yang Diperiksa	Detail Pemeriksaan
Aktivitas Penyakit	● Evaluasi riwayat penyakit dan <i>flare</i> sebelumnya ● Kondisi penyakit saat ini (remisi/aktif)
Keterlibatan Organ	Pemeriksaan fungsi jantung, paru, dan ginjal
Riwayat Pengobatan	● Evaluasi obat yang digunakan saat ini dan sebelumnya ● Identifikasi obat yang tidak aman untuk kehamilan (misal: MPAA, MTX, CYC)
Profil Serologi	● Pemeriksaan anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, antibodi aPL (LAC, aCL, anti-β2GPI) ● Komplemen C3, C4
Komorbiditas Medis	Deteksi kondisi seperti hipertensi, diabetes, dislipidemia, dan autoimun lain
Riwayat Obstetri	Riwayat kehamilan sebelumnya, termasuk komplikasi (abortus, preeklampsia, NLE, APS)
Tekanan Darah dan Urinalisis	Deteksi proteinuria, hematuria, dan tekanan darah tinggi
Laboratorium Umum	● Hitung darah lengkap ● Ureum & kreatinin ● Enzim hati ● Pemeriksaan organ lain sesuai manifestasi (misal CK jika ada miositis)

2. Kehamilan pada pasien LES direkomendasikan dilakukan setelah 6 bulan dalam remisi atau aktivitas rendah (II/B).

Kehamilan pada pasien lupus eritematosus sistemik (LES) memerlukan perencanaan yang cermat untuk meminimalkan risiko komplikasi maternal dan janin. Penelitian menunjukkan bahwa remisi atau aktivitas penyakit rendah selama setidaknya 6 bulan sebelum kehamilan secara signifikan menurunkan risiko flare, dan komplikasi obstetri.⁷

Menurut rekomendasi *Society for Maternal-Fetal Medicine* 2023, remisi lupus sebelum konsepsi merupakan prediktor utama hasil kehamilan yang lebih baik. Pasien dengan aktivitas penyakit rendah atau dalam remisi selama 6 bulan memiliki risiko yang lebih rendah terhadap eksaserbasi penyakit selama kehamilan.⁸ Aktivitas penyakit yang tidak terkontrol pada saat konsepsi dapat meningkatkan risiko *flare* lupus hingga dua tahun setelah kelahiran. Hal ini menekankan pentingnya kontrol yang baik sebelum kehamilan.⁹

Selain itu, studi yang dilakukan oleh Saavendra dkk menunjukkan bahwa lupus aktif selama kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi

obstetri, termasuk preeklamsia dan kelahiran prematur. Sebaliknya, lupus yang remisi menghasilkan hasil kehamilan yang lebih baik.¹⁰ Penelitian lain oleh Elahi dkk mendukung temuan ini, dimana pasien dengan nefritis lupus aktif menunjukkan hasil maternal dan janin yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang dalam remisi sebelum kehamilan.¹¹

Secara keseluruhan, manajemen LES sebelum kehamilan harus difokuskan pada pencapaian remisi klinis yang stabil setidaknya selama 6 bulan. Pendekatan ini membutuhkan kerjasama multidisiplin antara ahli reumatologi, ahli nefrologi, dan spesialis fetomaternal untuk memastikan stabilisasi penyakit dan mengurangi risiko komplikasi.

3. Seluruh pengelolaan pasien LES selama periode kehamilan dan laktasi direkomendasikan untuk dapat melibatkan tim multidisiplin (II/B).

Pasien dengan LES memerlukan pendekatan holistik dan kolaboratif, terutama selama periode kehamilan hingga laktasi, untuk mengurangi risiko komplikasi maternal dan neonatal. Studi menunjukkan bahwa pengelolaan pasien LES selama kehamilan membutuhkan kerjasama erat antara spesialis reumatologi, kebidanan, dan neonatologi. Kolaborasi ini bertujuan untuk memberikan konseling prakonsepsi, pemantauan perkembangan janin, serta mitigasi risiko komplikasi seperti preeklamsia, restriksi pertumbuhan janin, dan kelahiran prematur. Pendekatan multidisiplin berperan penting dalam mengoptimalkan kesehatan maternal dan neonatal, terutama dalam mencegah komplikasi lupus neonatal dan masalah jantung kongenital yang dapat timbul akibat autoantibodi maternal.¹²

Dalam penelitian oleh Bikdeli dkk (2023), evaluasi risiko yang melibatkan tim multidisiplin memberikan dasar dalam pengambilan keputusan untuk pengelolaan kehamilan yang aman. Pendekatan ini membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi, menilai aktivitas penyakit LES, serta mengatur intervensi medis yang sesuai untuk meminimalkan komplikasi.¹³ Sebuah tinjauan sistematis menegaskan bahwa kerjasama tim multidisiplin adalah pendekatan terbaik untuk merawat pasien LES. Tim ini mencakup ahli reumatologi, spesialis kebidanan, psikolog, dan perawat yang bekerja sama untuk memberikan pendidikan pasien, pemantauan penyakit, dan manajemen komplikasi kehamilan.¹⁴

Pendekatan multidisiplin dalam persiapan kehamilan bertujuan memastikan bahwa penyakit LES dalam keadaan stabil sebelum konsepsi. Kolaborasi

antara ahli reumatologi dan dokter kandungan penting untuk mengatur terapi yang aman dan menyelaraskan pengambilan keputusan antara ibu dan tim medis untuk menghindari komplikasi maternal maupun fetal.¹⁵ Dalam manajemen LES, peran spesialis neonatologi sangat penting untuk memantau kesehatan bayi baru lahir, terutama jika terjadi lupus neonatal atau komplikasi akibat autoantibodi maternal. Integrasi perawatan antara tim kebidanan, reumatologi, dan neonatologi memungkinkan deteksi dini serta intervensi yang tepat guna memastikan hasil terbaik bagi ibu dan bayi.

Perawatan pasca persalinan pada pasien dengan LES juga membutuhkan pendekatan multidisiplin untuk mencegah kekambuhan penyakit dan komplikasi lain. Pasien yang mengalami *flare* aktif selama kehamilan atau pasca persalinan harus menjalani pengawasan ketat dengan pengobatan yang sesuai, seperti penggunaan imunosupresan atau glukokortikoid dengan dosis efektif terendah untuk mengontrol aktivitas penyakit. Selain itu, pasien yang menerima terapi *low molecular weight heparin* (LMWH) selama kehamilan disarankan untuk melanjutkan profilaksis tromboemboli vena (VTE) selama enam minggu pasca persalinan. Penggunaan *long-acting reversible contraception* (LARC) seperti implan progestin atau alat kontrasepsi dalam rahim sangat dianjurkan karena efektivitasnya dalam mencegah kehamilan tidak terencana, terutama pada pasien dengan LES aktif atau risiko trombosis tinggi.^{16,17}

Tabel 9.4 Pemantauan kehamilan pada pasien LES^{18,19}

No	Pemeriksa	Waktu Pemeriksaan	Hal yang dipantau
1	Dokter Spesialis Kebidanan dan Kandungan (bila memungkinkan, pasien dirujuk di subspesialis fetomaternal)	Kunjungan pertama (trimester I)	Anamnesis, pemeriksaan fisik kebidanan, USG trimester 1 Evaluasi kehamilan (kolaborasi dokter kebidanan dan penyakit dalam) Pemeriksaan laboratorium (Bila kehamilan boleh dilanjutkan): darah perifer lengkap, urinalisis (bila protein positif pada <i>dipstick test</i> , lakukan pemeriksaan rasio protein/kreatinin atau albumin/kreatinin), fungsi ginjal (ureum, kreatinin, asam urat), fungsi hati (SGOT, SGPT, albumin), ferritin, dan jika memungkinkan zink serum.
		Jadwal ANC - Sampai UK 28 minggu : 2-4 minggu sekali - UK 28-34 minggu: tiap 2 minggu - UK >34 minggu : tiap minggu *Bila terdapat penyulit, ANC dilakukan lebih sering	UK 11-14 minggu : USG skrining trimester I UK 18-22 minggu : FAS Selama kehamilan : evaluasi pertumbuhan janin 20-24 minggu : doppler arteri uterine (memantau resiko preeklampsia) Bila anti-Ro/La positif, dilakukan pemeriksaan <i>fetal echocardiography</i> pada usia kehamilan 18-26 minggu UK 18-24 minggu : DPL, urinalisis, fungsi ginjal, fungsi hati, komplemen, hsCRP, zink serum, ferritin, profil nutrisi
2	Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam (Subspesialis Reumatologi)	Kunjungan pertama	Anamnesis, pemeriksaan fisik, komplemen (C3, C4), antibodi anti ds-DNA, antibodi SS-A, SSB, antibody ACA, LA, β 2GPI, darah lengkap, kimia darah (enzim hati, kreatinin)
		Tiap bulan hingga postpartum	Anamnesis, pemeriksaan fisik, komplemen, kreatinin, SGPT, albumin, urin rutin dan rasio ureum/kreatinin urin
3	Dokter Spesialis Anak (Subspesialis Kardiologi)	Jika terdapat tanda CHB	Konsultasi untuk terapi dan perencanaan untuk terminasi (waktu dan cara)

Keterangan: ACA: *Anti cardiolipin*; ANC: *Antenatal care*; FAS: *Fetal Anomaly Scan*; hsCRP: *high sensitivity c-reactive protein*; LA: *Lupus Antikoagulan* ; UK: *Usia Kehamilan*; β 2GPI: *beta 2 glikoprotein1*; CHB: *congenital heart block*.

4. Pasien LES yang telah mendapat terapi HCQ, direkomendasikan untuk tetap diberikan HCQ selama kehamilan dan menyusui (I/A).

Penggunaan hidroksiklorokuin (HCQ) pada wanita hamil dengan kondisi autoimun, seperti LES atau sindrom antifosfolipid (APS), menunjukkan manfaat signifikan dalam mengurangi aktivitas penyakit dan meningkatkan hasil kehamilan.²⁰ Studi prospektif mengevaluasi keamanan HCQ pada

kehamilan. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko kelainan kongenital atau komplikasi kehamilan lainnya pada wanita yang menerima HCQ selama kehamilan. Meskipun ditemukan peningkatan lingkaran kepala bayi yang signifikan secara statistik, hasil ini tidak memiliki dampak klinis yang merugikan, dan penggunaan HCQ tetap dianggap aman dalam dosis terkendali.²¹

Selanjutnya, penelitian retrospektif oleh Mekinian dkk (2015) menunjukkan bahwa penambahan HCQ dalam pengelolaan sindrom antifosfolipid refrakter selama kehamilan secara signifikan mengurangi risiko keguguran dari 81% menjadi 19%. Penelitian ini mendukung peran HCQ sebagai terapi tambahan yang efektif dalam meningkatkan hasil obstetri pada pasien APS.²² Selain itu sebuah studi mengevaluasi efek HCQ pada kehamilan yang disertai masalah sistem imun. Hasilnya menunjukkan bahwa HCQ tidak meningkatkan risiko preeklampsia, kelahiran prematur, atau pertumbuhan janin terhambat, sehingga HCQ dianggap sebagai terapi yang aman dan efektif untuk mengurangi risiko komplikasi kehamilan pada dosis rendah.²³

Studi meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan tambahan HCQ menurunkan risiko aktivitas lupus tinggi selama kehamilan (RR 0,74; $p=0,03$) dan insidensi preeklampsia pada pasien LES (RR 0,51; $p=0,002$), tetapi tidak signifikan pada APS atau aPL (RR 0,66; $p=0,34$) maupun pada risiko IUGR secara keseluruhan.²⁴ Studi lain juga menemukan bahwa penggunaan HCQ sebagai terapi tambahan dapat meningkatkan angka kelahiran hidup secara signifikan (OR 3,29; $p=0,004$) dan menurunkan risiko kehilangan janin (OR 0,30; $p=0,004$), meskipun tidak memengaruhi risiko persalinan prematur (OR 0,43; $p=0,16$) atau restriksi pertumbuhan janin (OR 0,22; $p=0,55$).²⁵ Secara keseluruhan, data ilmiah mendukung kelanjutan penggunaan HCQ sebelum dan selama kehamilan untuk mengontrol aktivitas penyakit pada pasien dengan gangguan autoimun serta meningkatkan hasil obstetri, termasuk mengurangi risiko keguguran dan komplikasi neonatal. Penggunaan HCQ harus tetap diawasi dengan ketat, terutama dalam hal dosis, untuk memastikan keamanan maternal dan fetal.

5. Aspirin dosis rendah direkomendasikan pada pasien LES dengan kehamilan (II/B).

Penggunaan aspirin dosis rendah telah terbukti efektif dalam mencegah preeklampsia pada wanita dengan risiko tinggi. Menurut *US Preventive Services Task Force*, pemberian aspirin 81 mg/hari disarankan dimulai setelah 12 minggu kehamilan untuk mengurangi risiko preeklampsia serta dampak buruk pada ibu

dan janin. Studi ini menunjukkan bahwa aspirin memiliki efek signifikan dalam menurunkan angka kejadian preeklamsia, kelahiran prematur, dan restriksi pertumbuhan janin tanpa peningkatan risiko perdarahan atau komplikasi lainnya.²⁶ Studi retrospektif lainnya di Cina menemukan bahwa pemberian aspirin dosis rendah 75 mg/hari sebelum 16 minggu kehamilan pada kehamilan berisiko tinggi secara signifikan menurunkan insiden preeklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Efek profilaksis ini lebih efektif jika aspirin diberikan lebih awal, sebelum usia kehamilan 16 minggu.²⁷

Rekomendasi serupa juga diberikan oleh *ACOG Committee Opinion* (2018), yang menyarankan profilaksis aspirin dosis rendah (81 mg/hari) dimulai antara 12 hingga 16 minggu kehamilan dan dilanjutkan hingga persalinan pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia, seperti riwayat preeklamsia sebelumnya, hipertensi kronik, diabetes, penyakit autoimun, atau kehamilan ganda. Penggunaan aspirin dosis rendah telah terbukti aman dan terkait dengan penurunan risiko morbiditas dan mortalitas maternal-fetal yang signifikan.²⁸ Penelitian meta-analisis juga menunjukkan adanya efek protektif dari aspirin dalam mencegah terjadinya risiko preeklamsia dan retardasi janin jika diberikan sebelum minggu ke-20 usia kehamilan.^{29,30} Secara keseluruhan, data ilmiah mendukung bahwa pemberian aspirin dosis rendah harus dimulai sebelum konsepsi atau paling lambat pada awal trimester pertama (sebelum 16 minggu) untuk mencegah preeklamsia dan komplikasi terkait, terutama pada wanita dengan faktor risiko tinggi. Penggunaan aspirin dapat dilanjutkan hingga 6-12 minggu pasca persalinan. Terapi ini merupakan strategi profilaksis yang aman dan efektif dalam meningkatkan hasil kehamilan.

6. Imunosupresan yang dapat diberikan selama kehamilan adalah azatioprin, CNI, atau sulfasalazin (I/A).

Imunosupresan yang terbukti aman selama kehamilan adalah azatioprin (AZA) dan inhibitor kalsineurin (termasuk siklosporin dan takrolimus), asalkan digunakan dengan pemantauan ketat. Obat-obatan ini efektif untuk mengontrol aktivitas LES selama kehamilan dengan risiko minimal terhadap janin.³¹ Studi oleh Ponticelli dkk (2015) menjelaskan bahwa azatioprin dan inhibitor kalsineurin dapat digunakan sebagai pilihan terapi imunosupresif selama kehamilan. AZA secara umum dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan pada wanita dengan penyakit autoimun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko anomali kongenital pada janin yang terpapar AZA selama kehamilan serupa dengan populasi umum.^{32,33} Namun, terdapat kemungkinan peningkatan kejadian kelahiran prematur, berat badan lahir

rendah (BBLR), dan keterlambatan pertumbuhan intrauterin. Beberapa kekhawatiran juga muncul terkait potensi gangguan neurokognitif dan peningkatan risiko infeksi maternal-fetal, khususnya infeksi sitomegalovirus (CMV).³³ Penting untuk dicatat bahwa hasil buruk ini mungkin lebih disebabkan oleh kondisi penyakit ibu dan aktivitas penyakit dibandingkan dengan paparan AZA itu sendiri. Dibandingkan dengan obat immunosupresan lain seperti metotreksat dan siklofosfamid, AZA dianggap relatif aman selama kehamilan, bersama dengan siklosporin, hidroksiklorokuin, dan steroid.³⁴ Inhibitor kalsineurin, seperti takrolimus dan siklosporin terbukti efektif dan aman dalam mengelola kehamilan tidak terencana dengan lupus aktif, terutama pada pasien dengan riwayat nefritis lupus, menghasilkan hasil kehamilan yang sehat tanpa *flare* lupus. Studi yang dilakukan oleh Vasi dkk (2024) mendukung penggunaan inhibitor kalsineurin sebagai opsi yang layak untuk kehamilan pada pasien LES, bahkan ketika stabilisasi penyakit sebelum kehamilan tidak tercapai.³⁵

Sulfasalazine (SSZ) dikategorikan sebagai obat kategori B kehamilan FDA. Hal ini menunjukkan bahwa umumnya dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan, terutama untuk mengelola eksaserbasi lupus. Sementara penelitian terbatas menunjukkan tidak ada efek teratogenik utama yang terkait dengan penggunaan SSZ pada wanita hamil, kekhawatiran tetap mengenai dampak potensialnya pada kesehatan janin, sebagaimana dibuktikan oleh kasus anemia hemolitik janin terkait dengan terapi SSZ ibu.³⁶ Penanganan LES selama kehamilan sangat penting karena meningkatnya risiko eksaserbasi penyakit, yang dapat menyebabkan komplikasi bagi ibu dan janin.^{37,38} Oleh karena itu, sementara SSZ mungkin merupakan pilihan pengobatan yang layak, pemantauan yang cermat dan pertimbangan keadaan pasien individu sangat penting untuk mengurangi risiko dan memastikan hasil yang menguntungkan.^{37,39}

Dengan demikian, azatioprin, inhibitor kalsineurin, atau sulfasalazine merupakan pilihan terapi immunosupresif yang aman dan efektif selama kehamilan pada pasien lupus, dengan catatan penggunaan harus disertai pemantauan ketat untuk memastikan hasil yang optimal bagi ibu dan janin.

Sementara itu, penggunaan obat-obatan teratogenik seperti mikofenolat mofetil, siklofosfamid, metotreksat, dan leflunomid harus dihindari selama kehamilan karena risiko malformasi janin yang signifikan. Obat-obatan ini telah terbukti meningkatkan kejadian cacat lahir dan komplikasi kehamilan, terutama jika digunakan pada trimester pertama.⁴⁰ Obat-obat ini harus dihentikan sebelum kehamilan yang direncanakan atau segera setelah

kehamilan dicurigai. Azatioprin dan penghambat kalsineurin dianggap kompatibel dengan kehamilan dalam dosis biasa dan dapat digunakan sebelum dan selama kehamilan serta laktasi. Glukokortikoid non-fluorinasi, termasuk metilprednisolon dan prednison, dinonaktifkan oleh plasenta dan dapat digunakan jika diperlukan untuk indikasi maternal selama kehamilan. Penambahan aspirin dapat dipertimbangkan sekitar minggu ke-12 kehamilan untuk pencegahan preeklampsia.⁴¹ Penggunaan mikofenolat mofetil dan siklofosamid pada trimester pertama dikaitkan dengan malformasi janin, seperti gangguan pertumbuhan intrauterin dan kelahiran prematur.⁴²

Secara keseluruhan, rekomendasi ilmiah mendukung bahwa obat teratogenik seperti mikofenolat mofetil, siklofosamid, metotreksat, dan leflunomid harus dihindari pada pasien lupus selama kehamilan. Sebagai alternatif, azatioprin dan inhibitor kalsineurin (siklosporin, takrolimus) dapat digunakan untuk mengontrol aktivitas penyakit dengan pengawasan ketat terhadap ibu dan janin guna memastikan keamanan dan keberhasilan kehamilan.

7. Terapi agen biologi, seperti belimumab dan rituksimab direkomendasikan dalam kondisi tertentu pada pasien LES dengan kehamilan dan menyusui dengan pengawasan yang ketat (III/C).

Keamanan penggunaan terapi agen biologis pada pasien LES yang sedang hamil dan menyusui merupakan aspek penting yang memerlukan perhatian khusus. Beberapa agen biologis, seperti belimumab, rituksimab, dan anifrolumab, telah dievaluasi dalam konteks kehamilan dan menyusui. Data terkini menunjukkan bahwa belimumab dapat digunakan dengan kehati-hatian selama kehamilan, dengan beberapa penelitian menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko signifikan terhadap malformasi janin atau komplikasi maternal.⁴³⁻⁴⁵ Namun, studi tambahan masih diperlukan untuk memastikan profil keamanannya secara menyeluruh. Untuk rituksimab, meskipun sebagian besar kehamilan menghasilkan kelahiran hidup normal, obat ini dapat melewati plasenta pada trimester kedua dan ketiga, sehingga berpotensi menyebabkan limfopenia janin.⁴⁶⁻⁴⁸ Oleh karena itu, penggunaannya selama kehamilan harus disertai pemantauan ketat, dan vaksin hidup harus dihindari pada bayi hingga usia enam bulan. Sebaliknya, data untuk anifrolumab selama kehamilan sangat terbatas sehingga penggunaannya disarankan untuk dihentikan sebelum konsepsi^{49,50}

Pada masa menyusui, data untuk belimumab dan rituksimab relatif lebih mendukung. Konsentrasi belimumab dan rituksimab yang terdeteksi dalam

ASI sangat rendah, dengan *Relative Infant Dose* (RID) di bawah ambang batas 10%, sehingga paparan bayi dianggap minimal.⁵¹⁻⁵³ Selain itu, tidak ada efek samping yang signifikan yang dilaporkan pada bayi yang disusui, seperti perubahan jumlah sel B atau efek imunologis lainnya.⁵⁴ Meskipun demikian, data untuk anifrolumab selama laktasi belum tersedia, sehingga keputusan penggunaannya harus mempertimbangkan keseimbangan risiko dan manfaat secara individual. Secara keseluruhan, meskipun beberapa agen biologis memiliki potensi untuk digunakan selama kehamilan dan menyusui, pemantauan yang ketat dan konsultasi dengan spesialis tetap diperlukan untuk mengoptimalkan keamanan ibu dan bayi.

Mengingat masih terbatasnya data terkait keamanan penggunaan terapi agen biologis pada pasien LES dengan kehamilan maupun menyusui, penggunaan terapi tersebut memerlukan perhatian dengan mempertimbangkan risiko dan keuntungan dari penggunaan terapi tersebut. Berikut ini adalah pertimbangan penggunaan agen biologis pada pasien LES dengan kehamilan dan menyusui.

Tabel 9.5 Rekomendasi penggunaan belimumab dan rituksimab pada pasien LES menjelang dan selama kehamilan

Kondisi Klinis	Belimumab	Rituksimab
Pasien sedang program hamil, penyakit aktif atau stabil hanya dengan biologik	Direkomendasikan untuk dilanjutkan saat program hamil	Bisa direkomendasikan jika penyakit berat dan hanya respons terhadap rituksimab
Penyakit dalam remisi atau stabil dengan terapi lain	Tidak perlu digunakan	Tidak perlu digunakan
Kehamilan terkonfirmasi	Direkomendasikan untuk dihentikan saat kehamilan terkonfirmasi	Bisa digunakan jika ada penyakit berat yang mengancam nyawa atau organ vital
<i>Flare</i> sedang–berat selama kehamilan	Tidak direkomendasikan memulai belimumab	Bisa digunakan jika tidak ada pilihan lain dan manfaat > risiko, khususnya pada trimester awal
Sedang menyusui	Data terbatas, boleh dipertimbangkan dengan diskusi risiko-manfaat	Ekskresi ke ASI rendah, boleh digunakan dalam kasus yang membutuhkan terapi dengan mempertimbangkan risiko-manfaat

Secara umum, profil keamanan obat-obatan yang dapat digunakan selama konsepsi, kehamilan, hingga laktasi dirangkum dalam tabel berikut ini:

Tabel 9.6 Penggunaan obat pasien LES pada masa konsepsi, kehamilan dan laktasi

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan (efek maternal)	Kehamilan (efek janin)	Laktasi
Antiinflamasi dan analgetik					
dan OAINS (contoh: ibuprofen)	Sebaiknya dihindikan sebelum kehamilan	Dapat digunakan pada trimester I dan II Hentikan penggunaan setelah 32 minggu	Dapat menyebabkan retensi cairan, memperberat hipertensi maternal/fungsi ginjal	Penutupan <i>ductus arteriosus</i> (bila digunakan lebih dari 32 minggu), dapat mengganggu fungsi ginjal hingga oligohidramnion	Diekskresikan pada ASI tanpa efek samping
Aspirin 75 mg	Aman	Aman	Tidak ada bukti komplikasi pendarahan selama hamil atau bersalin Menurunkan risiko preeklamsia pada kehamilan beresiko tinggi	Tidak ada efek samping terhadap luaran struktural dan fisiologis Menurunkan risiko preeklamsia pada kehamilan beresiko tinggi	Aman
Parasetamol	Aman	Aman; penggunaan intermiten	Aman	Hindari penggunaan rutin pada 8-14 minggu karena risiko kriptorkidisme Penggunaan jangka panjang meningkatkan risiko kecil asma / <i>wheezing</i> pada masa kanak	Aman
Penggunaan COX2 Selektif	(-)	Harus dihindari selama kehamilan	(-)	(-)	Penggunaan COX2 Selektif harus dihindari kecuali celecoxib
Glukokortikoid					
Prednisolon / prednisone / metil prednisolone / hidrokortison	Aman	Aman jika manfaat melebihi risiko Dapat digunakan pada masa kehamilan dengan dosis terendah	Resiko potensial : diabetes, infeksi, preeklamsia Jika memungkinakan, gunakan <i>steroid sparing agent</i> dengan glukokortikoid dosis pemeliharaan terendah atau tanpa glukokortikoid	Sedikit peningkatan keguguran resiko Tidak ada perbedaan kejadian malformasi kongenital dibandingkan kelompok kontrol <10% dosis prednisolone total mencapai sirkulasi fetus	Aman; hanya 5-25% yang diekskresi ke ASI Sebaiknya tunda pemberian ASI 4 jam setelah mengonsumsi obat prednisolone >50 mg dan pantau tanda supresi adrenal pada bayi

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan (efek maternal)	Kehamilan (efek janin)	Laktasi
Immunosupresan					
Hidroksikloruin	Aman	Aman: dapat dilanjutkan selama kehamilan	Penghentian obat secara mendadak pada perempuan tidak hamil dapat memicu kekambuhan sehingga lebih aman diteruskan	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital Menurunkan resiko CHB pada ibu dengan anti Ro/La positif	Aman
Klorokuin	(-)	Aman: dapat dilanjutkan selama kehamilan	(-)	Tidak ada perbedaan kelainan kongenital	Aman
Azatioprin	Aman; tidak mengganggu fertilitas	Aman; gunakan pada dosis minimal yang efektif Hindari dosis melebihi 1,5-2,0 mg/kgBB	Aman; dosis <2 mg/kg/hari bila terdapat indikasi. Hati-hati pada defisiensi tiopurin metiltransferase	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital. Dapat menimbulkan sawar darah plasenta, tetapi tidak diubah ke metabolit aktif	Aman; dieksresi dalam jumlah kecil ke ASI. Ditemukan kejadian neutropenia pada bayi (hanya 1 dari 57 penelitian)
Takrolimus	Aman	Aman	Dapat dilanjutkan selama kehamilan dengan dosis terendah yang efektif; pantau dengan ketat	Meningkatkan kejadian keguguran. Tidak ada perbedaan kejadian kelainan kongenital. Berhubungan dengan berat badan lahir rendah dan persalinan preterm	Aman
Siklosporin	Aman; tidak mengganggu fertilitas	Aman	Dapat dilanjutkan selama kehamilan dengan dosis terendah yang efektif	Tidak ada perbedaan kejadian keguguran dan kelainan kongenital. Berhubungan dengan berat badan lahir rendah dan persalinan preterm	Mungkin aman
Mofetil Mikofenolat dan Asam Mikofenolat	Hentikan $\geq 1,5$ bulan (idealnya 3 bulan) sebelum merencanakan kehamilan. Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat	Hentikan sebelum kehamilan	Dapat dipertimbangkan jika terjadi kekambuhan di trimester 2/3 dan terapi lain tidak efektif	Teratogenik. Meningkatkan risiko keguguran, kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena dieksresi ke ASI

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan (efek maternal)	Kehamilan (efek janin)	Laktasi
Metotreksat	Hentikan >3 bulan sebelum merencanakan kehamilan. Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat. Konsumsi asam folat dosis tinggi (5 mg) selama masa penghentian obat. Menurunkan fertilitas (reversibel).	Kontraindikasi selama hamil	Berisiko terhadap penekanan sumsum tulang dan sirosis hati	Teratogenik. Meningkatkan risiko keguguran (2 kali lipat), kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena diekskresi ke ASI dalam jumlah kecil
Siklofotamid	Hentikan >3 bulan sebelum merencanakan kehamilan. Gunakan kontrasepsi efektif selama masa penghentian obat. Risiko menopause prematur dan gonadotoksik.	Hentikan sebelum hamil	Dapat dipertimbangkan jika terjadi kekambuhan berat yang mengancam nyawa di trimester 2/3 dan terapi lain tidak efektif	Teratogenik: Meningkatkan kejadian kelainan kongenital	Hindari penggunaan karena diekskresi ke ASI. Risiko neutropenia dan penekanan sumsum tulang pada anak
Agen Biologik					
Belimumab	Disarankan kehati-hatian, karena keamanan belum sepenuhnya terbukti meskipun temuan awal menjanjikan.	Dapat digunakan dengan hati-hati; studi menunjukkan tidak ada peningkatan risiko signifikan untuk komplikasi.	Tidak dilaporkan komplikasi signifikan, tetapi tetap perlu pemantauan ketat.	Studi menunjukkan frekuensi kelahiran janin lebih rendah pada kelompok belimumab (27%) dibandingkan plasebo (50%). Sebagian besar kehamilan (84,6%) menghasilkan kelahiran hidup tanpa peningkatan risiko malformasi janin atau infeksi berat. Data lebih lanjut tetap diperlukan.	Data terbatas. Studi menunjukkan kadar belimumab dalam ASI rendah (0,264 µg/mL pada hari ke-14 dan 0,885 µg/mL pada hari ke-28 setelah pemberian subkutan). Risiko harus ditimbang dengan manfaat menyusui.

Jenis obat	Konsepsi	Kehamilan	Kehamilan (efek maternal)	Kehamilan (efek janin)	Laktasi
Rituximab	Penggunaan dalam 6 bulan sebelum konsepsi tampaknya tidak menunjukkan risiko signifikan terhadap hasil kehamilan.	Dapat digunakan dengan kehati-hatian; sebagian besar kehamilan menghasilkan kelahiran hidup normal, meskipun ada laporan kelahiran prematur dan kelainan hematologi neonatal.	Tidak ada peningkatan komplikasi maternal yang signifikan, tetapi pemantauan tetap diperlukan.	Rituximab melewati plasenta pada trimester kedua dan ketiga, berpotensi menyebabkan limfopenia janin. Tidak ada peningkatan signifikan dalam risiko malformasi kongenital.	Konsentrasi rituximab dalam ASI sangat rendah (0,04–0,063 µg/mL) dengan <i>Relative Infant Dose</i> (RID) antara 0,07% hingga 0,33% (di bawah ambang batas 10%). Tidak terdeteksi dalam serum bayi, dan jumlah sel B bayi tetap normal. Penggunaan selama menyusui dinilai aman dengan rasio manfaat-risiko yang mendukung.
Anifrolumab	Disarankan dihentikan sebelum kehamilan karena data keamanan selama kehamilan masih terbatas.	Penggunaan tidak direkomendasikan karena data keamanan yang terbatas.	Belum ada data yang cukup untuk menilai efek maternal.	Monoklonal antibodi dapat melewati plasenta pada trimester kedua dan ketiga. Efek jangka panjang paparan belum diketahui.	Data keamanan selama laktasi belum tersedia. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menilai risiko dan manfaat penggunaan selama menyusui.

Keterangan:

Pemberian glukokortikoid IV/IA/IM aman selama kehamilan jika diperlukan.

Glukokortikoid berfluorinasi harus diberikan secara hati-hati karena sedikit dimetabolisme oleh plasenta dan hanya diberikan untuk menatalaksana permasalahan fetus.

(-): Tidak ada data^{18,55}

8. Pemeriksaan aktivitas penyakit, pemeriksaan penunjang lainnya termasuk antibodi antifosfolipid, dan doppler janin direkomendasikan dilakukan sesuai usia kehamilan (II/B).

Pemantauan serologi pada pasien LES yang hamil sangat penting. Hal ini digunakan sebagai penilaian kerentanan komplikasi kehamilan dan *flare* pada pasien LES. Komplemen serologi yang bisa menjadi penanda komplikasi kehamilan yaitu C3 dan C4. Di antara 172 pasien LES yang hamil, ditemukan 12,2% mengalami *flare* dan 19,1% mengalami komplikasi kehamilan seperti keguguran dan hipertensi. Ditemukan adanya penurunan yang signifikan kadar C3 dan C4 pada pasien LES yang hamil dan mengalami komplikasi atau *flare*.⁴¹ Studi oleh Yang dkk (2015) menunjukkan bahwa proteinuria dan serum kreatinin adalah parameter penting dalam memantau fungsi ginjal selama kehamilan pada pasien LES. Aktivitas nefritis lupus yang tidak terkontrol sebelum atau selama kehamilan dapat meningkatkan risiko komplikasi seperti prematuritas, retardasi pertumbuhan intrauterin, dan preeklamsia. Pemeriksaan rutin terhadap fungsi ginjal, termasuk kadar kreatinin dan evaluasi proteinuria, direkomendasikan untuk memastikan kehamilan yang lebih aman.⁵⁶

Studi oleh Hong dkk (2019) menekankan bahwa perubahan dalam penanda serologi (anti-dsDNA, C3/C4) dapat muncul sejak dini dalam kehamilan dan berhubungan dengan *flare* lupus. Profil longitudinal dari transkriptom darah pada pasien lupus menunjukkan adanya ekspansi tanda-tanda inflamasi dan imunologi yang berkorelasi dengan peningkatan aktivitas penyakit, terutama pada pasien yang mengalami komplikasi seperti preeklamsia atau kelahiran prematur.⁵⁷ Penelitian oleh Skorpen dkk (2017) menunjukkan bahwa pemantauan aktivitas penyakit melalui indeks khusus seperti *Lupus Activity Index in Pregnancy* (LAI-P) sangat bermanfaat dalam mengevaluasi progresivitas penyakit pada berbagai trimester. Pemantauan berkala ini memungkinkan intervensi dini yang efektif untuk mencegah *flare* dan komplikasi postpartum.⁵⁵

Pemeriksaan rutin terhadap aktivitas penyakit lupus, fungsi ginjal (melalui serum kreatinin dan proteinuria), serta marker serologi (anti-dsDNA, C3/C4) merupakan bagian penting dari manajemen pasien lupus selama kehamilan. Pemantauan berkala membantu dalam mendeteksi *flare* lebih dini, mengidentifikasi risiko nefritis lupus, serta mengurangi komplikasi maternal dan fetal. Pendekatan ini memungkinkan penanganan yang optimal dan hasil kehamilan yang lebih baik bagi ibu dan janin.

Antibodi antiphospholipid (aPL) memainkan peran signifikan dalam memengaruhi luaran kehamilan pada pasien LES. Adanya keberadaan aPL, aktivitas penyakit pada saat konsepsi, dan *flare* penyakit LES selama kehamilan telah terbukti berkaitan dengan komplikasi obstetri, seperti abortus dan kelahiran prematur.⁵⁸ Pemeriksaan lupus antikoagulan dan antibodi anticardiolipin yang dilakukan pada beberapa kesempatan dapat memperkuat hubungan signifikan antara aPL dan risiko abortus pada pasien LES. Meskipun pasien LES dengan aPL positif umumnya memiliki riwayat obstetri yang lebih buruk, beberapa studi menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan pada luaran perinatal lainnya, seperti berat lahir dan restriksi pertumbuhan intrauterin.⁵⁹ Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi aPL dalam manajemen kehamilan pasien LES. Pembahasan lebih lanjut mengenai manajemen pasien lupus dengan APS akan dibahas lebih detail pada sub bab mengenai APS tersebut.

Pemeriksaan doppler ultrasonografi juga penting untuk mendeteksi kelainan pada janin pasien LES yang sedang hamil. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan doppler pada arteri umbilikal dan uterus efektif dalam mendeteksi janin dengan pertumbuhan terhambat pada trimester ketiga. Analisis menunjukkan bahwa *pulsatility index* (PI) pada arteri umbilikal yang tinggi berkorelasi dengan risiko gangguan perinatal seperti distress janin dan kebutuhan perawatan intensif neonatal. Hasil ini menegaskan peran doppler dalam evaluasi suplai darah plasenta dan prediksi luaran janin.⁶⁰ Pemeriksaan menggunakan ultrasonografi doppler arteri dapat memprediksi kelainan autoimun pada janin. *Indeks Fetal Pulmonary Doppler* seperti *acceleration time* (AT) dan rasio *acceleration time/ejection time* (AT/ET) mampu memprediksi kemungkinan kematian dari bayi baru lahir dan kematangan organ paru pada bayi pasien LES.⁶¹

Suatu studi meta-analisis membuktikan bahwa doppler ultrasonografi pada arteri umbilikal, arteri serebral central, dan *cerebroplacental ratio* (CPR) menambah nilai prognostik signifikan dalam memprediksi luaran perinatal yang buruk pada janin yang mengalami pertumbuhan terhambat. Pemeriksaan doppler membantu mengidentifikasi perubahan hemodinamik akibat insufisiensi plasenta, yang sering terjadi pada trimester ketiga.⁶² Penelitian oleh Novac dkk (2018) menunjukkan bahwa kombinasi biometri fetus dan parameter doppler pada arteri umbilikal, uterus, dan rasio serebroplasental sangat efektif dalam mendeteksi insufisiensi plasenta dan pertumbuhan janin terhambat (IUGR). Pemeriksaan ini memberikan metode non-invasif yang berulang untuk memantau perkembangan janin dan memprediksi luaran perinatal.⁶³

Pemeriksaan ultrasonografi doppler pada trimester ketiga memiliki peran krusial dalam mendeteksi insufisiensi plasenta dan pertumbuhan janin yang terhambat. Parameter seperti PI pada arteri umbilikal, *cerebroplacental ratio* (CPR), dan evaluasi biometri janin membantu mengidentifikasi gangguan suplai darah yang berisiko terhadap luaran perinatal yang buruk. Dengan pemantauan rutin, intervensi medis dapat dilakukan secara optimal untuk meminimalkan risiko morbiditas dan mortalitas janin.

Tabel 9.7 Pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan pada pasien LES selama kehamilan

No	Jenis Pemeriksaan	Fungsi
1	Komplemen (C3 atau C4)	Memonitor aktivitas penyakit lupus dan mengidentifikasi <i>flare</i> .
2	Anti-dsDNA	Memonitor aktivitas penyakit lupus dan mengidentifikasi <i>flare</i> .
3	Proteinuria dan serum kreatinin	Memantau fungsi ginjal dan mendeteksi nefritis lupus aktif.
4	Antibodi antifosfolipid	Mengidentifikasi risiko kegagalan kehamilan terkait sindrom antifosfolipid.
5	Ultrasonografi doppler	Mendeteksi insufisiensi plasenta dan gangguan pertumbuhan janin.
6	Biometri fetus	Memantau perkembangan janin dan mendeteksi pertumbuhan janin terhambat.

9. Pemeriksaan ekokardiografi janin serial untuk ibu dengan antibodi anti-Ro/SSA atau anti-La/SSB positif direkomendasikan untuk mendeteksi *congenital heart block* (II/B).

Penelitian menunjukkan bahwa ibu yang memiliki antibodi anti-Ro/SSA atau anti-La/SSB berisiko tinggi terhadap perkembangan blok jantung kongenital pada janin. Dalam suatu studi, ekokardiografi janin serial, terutama pada periode antara minggu ke-18 hingga ke-26 kehamilan, sangat direkomendasikan untuk mendeteksi tanda-tanda awal blok atrioventrikular yang dapat berkembang menjadi blok jantung total jika tidak ditangani secara tepat waktu. Strategi pemantauan ini memungkinkan intervensi dini, termasuk pemberian anti-inflamasi atau imunoglobulin intravena untuk mencegah progresi penyakit.⁶⁴ Dalam penelitian yang dilakukan, 80% wanita dengan antibodi anti-Ro/La positif direkomendasikan untuk melakukan ekokardiografi pada minggu 16-28 kehamilan. Hasil ekokardiografi dinilai efektif untuk mendeteksi tanda-tanda *congenital heart block* (CHB). Wanita yang janinnya terdeteksi berisiko mengalami CHB melalui ekokardiografi disarankan untuk mengonsumsi HCQ dan deksametason.⁶⁵

Dalam studi kasus oleh Lai dkk (2015), ekokardiografi janin berperan dalam mengidentifikasi bradikardia janin pada usia kehamilan 19 minggu akibat adanya antibodi anti-SSA/SSB maternal. Pemantauan berkelanjutan diperlukan untuk mendeteksi dan mengevaluasi etiologi blok jantung kongenital, yang sering kali berhubungan dengan kerusakan miokardium janin akibat aktivitas autoimun maternal.⁶⁶ Melakukan pemeriksaan antibodi anti SSA/SSB sangat penting guna mencegah lupus neonatal. Pengobatan awal dengan HCQ atau IVIG dinilai cukup efektif untuk mencegah terjadinya CHB.⁶⁷

Pemeriksaan ekokardiografi janin serial merupakan alat penting untuk memantau perkembangan konduksi jantung pada janin yang terpapar antibodi anti-Ro/SSA atau anti-La/SSB. Deteksi dini tanda-tanda gangguan konduksi jantung, seperti perpanjangan interval gelombang PR atau bradikardia, memungkinkan intervensi dini untuk mencegah kondisi yang lebih parah dan memastikan hasil kehamilan yang optimal.

10. Metode persalinan dipertimbangkan berdasarkan pertimbangan obstetrik, klinis dan komorbiditas pasien (III/C).

Pasien dengan LES memerlukan manajemen obstetrik yang ketat selama kehamilan, terutama dalam menentukan metode persalinan. Berdasarkan studi yang tersedia, komplikasi LES seperti preeklamsia, kelahiran prematur, dan retardasi pertumbuhan janin intrauterin sering kali meningkatkan risiko pada ibu dan janin. Sebuah tinjauan literatur oleh menyoroti bahwa LES dapat memengaruhi pilihan metode persalinan melalui peningkatan risiko hipertensi, proteinuria, dan kelahiran prematur. Dalam situasi ini, perencanaan metode persalinan perlu mempertimbangkan status klinis ibu serta kondisi janin untuk memastikan hasil terbaik.⁶⁸ Berdasarkan analisis terbaru ditemukan resiko kehamilan seperti preeklamsia dan kejadian abortus yang tinggi pada pasien LES. Kemudian peningkatan kejadian kelahiran prematur sehingga terjadi BBLR, bayi memerlukan NICU, kemudian bayi lahir dengan skor APGAR <7. Monitoring rutin pada ibu LES, dapat membantu luaran yang lebih baik.⁶⁹

Penelitian retrospektif menunjukkan hubungan antara faktor klinis pasien LES, seperti kadar anti-dsDNA yang tinggi, proteinuria, dan inflamasi aktif, dengan risiko hasil kehamilan yang buruk. Kondisi ini menjadi dasar pertimbangan klinis dalam memilih metode persalinan, terutama saat risiko preeklamsia atau komplikasi obstetrik lainnya meningkat.⁷⁰ Dengan demikian, metode persalinan pada pasien LES ditentukan dengan mempertimbangkan faktor-faktor klinis seperti aktivitas penyakit, fungsi ginjal, keberadaan komplikasi obstetri, serta komorbiditas yang terkait untuk memastikan hasil optimal

bagi ibu dan bayi. Persalinan normal dianjurkan jika kondisi ibu dan janin stabil, tidak ada komplikasi obstetri, dan tidak ada kontraindikasi medis untuk persalinan per vaginam. Persalinan melalui operasi sesar dilakukan berdasarkan indikasi obstetri, seperti gagal persalinan, distress janin, atau komplikasi lainnya, bukan karena diagnosis LES semata.

11. Menyusui pada pasien LES direkomendasikan tetap dilakukan, dengan mempertimbangkan aktivitas penyakit dan pemilihan obat (II/B).

Penelitian oleh Li dan Wang (2022) menunjukkan bahwa pasien LES memiliki tingkat inisiasi dan durasi menyusui yang lebih rendah dibandingkan ibu tanpa LES. Studi ini menemukan bahwa ketakutan akan efek obat pada bayi menjadi penyebab utama rendahnya tingkat menyusui di antara ibu dengan LES. Faktor klinis lainnya seperti aktivitas penyakit, skor penyakit LES, dan kondisi psikososial turut memengaruhi keputusan menyusui. Oleh karena itu, diperlukan edukasi intensif dan program pendampingan bagi ibu dengan LES untuk meningkatkan praktik menyusui yang optimal.⁷¹ Pada studi sebelumnya, disebutkan bahwa menyusui pada pasien LES beresiko untuk meningkatkan aktivitas penyakit. Penelitian selanjutnya menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara durasi menyusui pada pasien LES dengan peningkatan aktivitas penyakit. Faktor yang menyebabkan hal ini terjadi adalah adanya konsumsi HCQ yang efektif. Oleh karena itu, perlu monitoring penggunaan obat pada pasien LES yang menyusui.⁷²

Penelitian oleh Manisha (2020) menjelaskan bahwa menyusui dapat dilanjutkan dengan aman pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dan komorbiditas lainnya, termasuk LES, asalkan penggunaan obat-obatan diperhatikan. Mayoritas obat ditemukan dalam jumlah yang minimal pada ASI dan tidak membahayakan bayi. Oleh karena itu, pemantauan ketat terhadap terapi obat menjadi penting untuk memastikan keamanan ibu dan bayi selama laktasi.⁷³ Sebuah studi prospektif menemukan bahwa keterlambatan laktogenesis terkait dengan rendahnya tingkat menyusui penuh dan durasi menyusui yang lebih pendek. Faktor klinis seperti BBLR, kenaikan berat badan ibu yang tidak memadai, serta kondisi kesehatan ibu dapat memengaruhi keberhasilan laktasi. Bagi pasien LES, kondisi ini perlu mendapat perhatian khusus, mengingat adanya potensi *flare* atau gangguan aktivitas penyakit yang dapat memperburuk keterlambatan laktasi.⁷⁴ Berdasarkan studi-studi tersebut, menyusui pada pasien LES dapat dilakukan dengan mempertimbangkan beberapa faktor klinis dan komorbiditas. Tidak ada bukti kuat yang menunjukkan bahwa menyusui memicu *flare* LES secara

langsung. Namun, pemantauan ketat terhadap aktivitas penyakit, edukasi terkait penggunaan obat yang aman selama laktasi, dan dukungan psikososial diperlukan untuk memastikan keberhasilan laktasi serta kesehatan ibu dan bayi.

12. Pemilihan kontrasepsi dipertimbangkan berdasarkan aktivitas penyakit dan risiko trombotik pasien (II/B).

Pemilihan metode kontrasepsi untuk pasien LES dan APS sangat kompleks. Estrogen dalam kontrasepsi hormonal meningkatkan risiko trombotik dan oleh karena itu dikontraindikasikan pada pasien dengan antibodi antifosfolipid (aPL) positif. Alternatif yang lebih aman adalah kontrasepsi *progestin-only* seperti *progesterone intrauterine devices (IUD)* atau metode *long-acting reversible contraception (LARC)*.⁷⁵ Pemilihan metode kontrasepsi pada pasien LES dan APS harus berbasis pada kondisi klinis pasien, aktivitas penyakit, dan risiko trombotik. Kontrasepsi hormonal yang mengandung estrogen sebaiknya dihindari pada pasien dengan aPL positif, sementara metode *progestin-only* atau IUD dapat menjadi pilihan aman. Konseling pasien mengenai risiko dan manfaat kontrasepsi sangat diperlukan untuk meminimalisir komplikasi.

Hipertensi merupakan salah satu kontraindikasi yang paling banyak dialami oleh orang yang mengonsumsi pil kontrasepsi. Pada penelitian yang sebelumnya dibuktikan dari beberapa orang yang mengonsumsi pil kontrasepsi kombinasi, mengalami peningkatan tekanan darah hingga 170/100, dan peningkatan insiden penyakit sebanyak 4-18%.⁷⁶ Masalah pembuluh darah merupakan faktor morbiditas dari pasien LES. Kerusakan pada jaringan pembuluh darah menyebabkan tingginya risiko aterosklerosis dan hipertensi pada pasien LES. Kerusakan endotel yang diakibatkan oleh disregulasi proinflamasi pada jaringan menyebabkan kematian sel-sel yang berakibat pada nekrosis.⁷⁷ Pasien LES juga berisiko mengalami trombotik. Komplemen seperti C3dg dan C4d cenderung tinggi pada pasien LES. CB-CAPs mengaktivasi perlekatan C4d dengan eritrosit dan plasma pada pasien LES menyebabkan adanya aktivitas trombotik.⁷⁸ Dengan risiko hipertensi dan trombotik yang dimiliki oleh pasien LES serta efek samping yang didapatkan oleh konsumsi pil kontrasepsi, maka penggunaan kontrasepsi, terutama hormonal, pada pasien dengan LES harus dilakukan dengan pemantauan rutin. Hal ini bertujuan untuk mendeteksi dini efek samping seperti hipertensi, tanda-tanda trombotik, dan potensi *flare* penyakit.

Kontrasepsi merupakan hal yang krusial bagi pasien LES. Sangat penting baik bagi dokter maupun pasien untuk mengatur kehamilan pada saat yang

diinginkan dan aktivitas penyakit dalam kondisi sangat rendah. Beberapa obat memiliki tingkat kegagalan yang tinggi dan seringkali menyebabkan trombosis, dan *myocardial heart block*. Beberapa rekomendasi obat yang bisa digunakan yaitu kontrasepsi yang mengandung progestin. Akan tetapi, terkadang pasien menghentikan konsumsi obat akibat pendarahan yang hebat.⁷⁹

a) Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) direkomendasikan pasien LES.

Studi oleh Fatma dkk (2015) membandingkan AKDR tembaga (Cu-IUD) dengan AKDR Levonorgestrel (LNG-IUS) pada wanita pasca-terminasi kehamilan. Hasilnya menunjukkan bahwa kedua metode ini sama-sama aman dan efektif dalam memberikan kontrasepsi jangka panjang. Namun, penggunaan LNG-IUS lebih disukai karena mampu mengurangi durasi dan intensitas perdarahan. Hal ini menjadikannya pilihan yang lebih baik bagi pasien dengan risiko perdarahan berat, termasuk pasien yang menerima antikoagulasi.⁸⁰ Studi lainnya menyoroti AKDR Levonorgestrel sebagai metode efektif untuk mengurangi dismenore dan perdarahan menstruasi yang berlebihan. Levonorgestrel-IUD tidak hanya efektif sebagai kontrasepsi, tetapi juga membantu dalam mengelola perdarahan berat yang sering dialami pasien dengan gangguan koagulasi atau yang menjalani terapi antikoagulasi.⁸¹

Penelitian oleh Christelle dkk (2022) membahas intervensi untuk mencegah dan menangani perdarahan berat yang terjadi pada pengguna AKDR. Dengan dukungan terapi yang tepat, AKDR Levonorgestrel menjadi lebih aman dan dapat dioptimalkan sebagai pilihan utama bagi pasien dengan risiko perdarahan.⁸² AKDR Levonorgestrel memiliki tingkat keefektifitasan yang tinggi dalam metode kontrasepsi serta memiliki beberapa keuntungan dalam hal non-kontrasepsi. Dalam bidang ginekologi, AKDR Levonorgestrel berfungsi dalam mencegah pendarahan menstruasi yang hebat, dismenorea, dan hiperplasia endometrium.⁸³ Berdasarkan studi-studi tersebut, AKDR Levonorgestrel terbukti lebih disarankan bagi pasien LES, terutama mereka dengan perdarahan berat akibat antikoagulasi, karena kemampuannya untuk mengurangi intensitas perdarahan. Sementara itu, AKDR tembaga juga dapat digunakan pada pasien dengan stabilitas penyakit yang baik dan risiko koagulasi minimal. Kombinasi efektivitas kontrasepsi dan penanganan perdarahan menjadikan AKDR, khususnya dengan Levonorgestrel, sebagai pilihan yang aman dan efektif bagi sebagian besar pasien LES.

b) Pil kombinasi estrogen-progesteron direkomendasikan pada pasien LES dengan penyakit stabil dan antibodi antifosfolipid negatif.

Sindrom antifosfolipid (APS) adalah kaitan antara trombosis dan/atau morbiditas kehamilan dengan antibodi antifosfolipid (aPL) (lupus antikoagulan [LA], antibodi anticardiolipin [aCL], dan/atau antibodi anti- β 2-glikoprotein-I [$\alpha\beta$ 2GPI]). Lupus eritematosus sistemik adalah penyakit autoimun kronis dengan ciri klinis yang bervariasi, mulai dari keterlibatan sendi dan kulit yang ringan hingga manifestasi yang mengancam jiwa pada ginjal, hematologi, dan/atau sistem saraf pusat.⁸⁴ Pasien dengan APS positif sebaiknya memilih terapi hormon yang tidak memiliki resiko trombosis. Sedangkan, pasien LES dengan penyakit stabil dan antibodi antifosfolipid negatif, memiliki alternatif lebih banyak dibandingkan pasien yang positif.

Salah satu jenis terapi hormon yang digunakan adalah terapi hormon kombinasi. Terapi hormon kombinasi merujuk pada produk-produk yang mengandung estrogen dan progestin, yang dapat diberikan dalam produk yang sama (transdermal, transvaginal, oral, dan intramuskular) atau bisa juga dua produk yang digunakan secara bersamaan (misalnya, oral dan implan subdermal atau intrauterin). Jenis progestogen yang digunakan dalam metode kombinasi dapat memengaruhi risiko trombotik. Progestogen generasi ketiga dan keempat seperti desogestrel, gestodene, drospirenon, dan asetat siproteron dikaitkan dengan risiko VTE yang lebih tinggi.⁸⁵

c) Pil atau implan yang hanya berisikan progesteron lebih direkomendasikan untuk pasien LES dengan risiko trombosis atau APS.

Pasien LES dengan sindrom antifosfolipid (APS) atau antibodi antifosfolipid (aPL) positif membutuhkan metode kontrasepsi yang tidak meningkatkan risiko trombosis. *Progesteron-only contraceptives*, seperti implan subdermal atau alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) yang mengandung levonorgestrel direkomendasikan karena risiko trombosis yang lebih rendah dibandingkan kontrasepsi kombinasi. Penting untuk menghindari kontrasepsi yang mengandung estrogen karena dapat meningkatkan risiko kejadian trombotik pada pasien dengan APS atau aPL positif.⁷⁵ EULAR merekomendasikan bahwa kontrasepsi progestin-only, seperti *depot medroxyprogesterone acetate* (DMPA) atau implan progesteron, adalah pilihan aman untuk pasien LES, terutama dengan risiko trombosis atau APS. Metode ini tidak memengaruhi risiko trombotik

dan dapat menjadi alternatif aman untuk menghindari komplikasi terkait estrogen pada pasien dengan penyakit stabil tetapi berisiko tinggi trombotik.⁸⁶

Oleh karena itu, *progesteron-only* menjadi rekomendasi utama dalam manajemen kontrasepsi bagi pasien dengan risiko trombotik tinggi. Studi menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi yang hanya mengandung progesteron, seperti implan subdermal atau suntikan DMPA, aman digunakan oleh pasien LES dengan risiko trombotik atau APS.⁸⁷ Menghindari estrogen penting untuk meminimalkan risiko kejadian trombotik, sementara *progesteron-only contraceptives* tidak menyebabkan peningkatan aktivitas penyakit atau risiko trombotik pada pasien yang rentan.

d) Kontrasepsi darurat dengan pil progestin tunggal dapat digunakan secara aman oleh pasien LES untuk mencegah kehamilan yang tidak direncanakan.

Progesteron adalah hormon steroid seks endogen alami yang disekresikan oleh ovarium. Hormon ini berinteraksi dengan reseptor spesifiknya di saluran reproduksi, kelenjar payudara, dan sistem saraf pusat. Progesteron dan progestin telah digunakan selama beberapa dekade untuk kontrasepsi, pemeliharaan kehamilan dengan ancaman keguguran, terapi simptomatik pasca-menopause, amenore sekunder, dan perdarahan uterus abnormal.⁸⁸ Kebanyakan wanita dengan komorbid selalu diberikan rekomendasi untuk mengonsumsi kontrasepsi progestin tunggal. Meskipun begitu, tetap ada beberapa hal yang diawasi pada saat pengawasan untuk mengurangi efek samping obat. Efek samping yang didapatkan ketika mengonsumsi progestin tunggal yaitu pendarahan pada waktu yang tidak diinginkan, terlebih pada orang yang mengonsumsi obat-obatan untuk hiperkalemia seperti *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEi), *angiotensin II receptor blockers* (ARB), *potassium-sparing diuretic*.⁸⁹

Tabel 9.8 Rangkuman profil keamanan alat kontrasepsi untuk pasien LES

No	Jenis Alat Kontrasepsi	Profil Keamanan
1	Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) - tembaga atau levonorgestrel	Aman untuk sebagian besar pasien LES, termasuk yang menggunakan imunosupresi. Levonorgestrel AKDR dapat mengurangi perdarahan berat.
2	Pil Kombinasi Estrogen-Progesteron	Dapat digunakan pada pasien LES dengan aktivitas penyakit rendah dan aPL negatif. Tidak disarankan pada pasien dengan aPL positif atau penyakit aktif.
3	Injeksi kombinasi Estrogen-Progesteron	Dapat digunakan pada pasien LES dengan aktivitas penyakit rendah dan aPL negatif. Tidak disarankan pada pasien dengan aPL positif atau penyakit aktif.
4	Pil Progesteron saja	Direkomendasikan untuk pasien dengan risiko trombotik atau APS. Lebih rendah risiko dibanding kontrasepsi estrogen-progesteron.
5	Implan Progesteron	Aman, tetapi data terbatas untuk pasien LES. Direkomendasikan untuk pasien dengan risiko trombotik rendah.
6	Suntik Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA)	Aman untuk pasien LES tanpa risiko osteoporosis. Tidak direkomendasikan pada pasien dengan risiko osteoporosis atau aPL positif.
7	Kontrasepsi Darurat	Pil progestin tunggal aman digunakan untuk mencegah kehamilan yang tidak direncanakan.
8	Metode Penghalang (kondom/diaphragm)	Aman untuk semua pasien LES. Tidak melindungi dari kehamilan secara efektif jika digunakan sendiri tanpa metode tambahan.
9	Patch dan Cincin Vaginal Estrogen-Progesteron	Tidak direkomendasikan pada pasien LES dengan aPL positif atau penyakit aktif, karena paparan estrogen yang lebih tinggi.

13. Penggunaan *Assisted Reproductive Technology* (ART), seperti *In Vitro Fertilization* (IVF) atau stimulasi ovarium, dapat dipertimbangkan pada pasien LES yang sedang merencanakan kehamilan (III/C).

Pasien dengan LES menghadapi tantangan khusus dalam perencanaan kehamilan karena risiko *flare* penyakit dan komplikasi obstetri. Dalam beberapa kasus, mereka juga mengalami subfertilitas akibat penyakit itu sendiri atau efek terapi, seperti siklofosamid. Oleh karena itu, penggunaan *assisted reproductive technology* (ART), termasuk fertilisasi in vitro (IVF) dan stimulasi ovarium, menjadi opsi yang penting untuk dipertimbangkan dalam strategi reproduksi yang aman dan efektif. ART mencakup prosedur yang melibatkan manipulasi sel telur, sperma, atau embrio untuk meningkatkan peluang kehamilan, yang paling umum adalah IVF dan stimulasi ovarium.

IVF melibatkan stimulasi ovarium, pengambilan oosit, pembuahan in vitro, dan transfer embrio ke dalam uterus. Beberapa pendekatan ART dapat menggunakan protokol hormonal berbeda yang mempengaruhi kadar estrogen dan risiko sistemik, yang perlu disesuaikan dengan kondisi medis seperti LES.⁹⁰

Teknologi ART menjadi relevan untuk pasien LES yang mengalami gangguan kesuburan karena usia atau terapi sebelumnya (misalnya siklofosamid), keinginan menunda kehamilan sampai penyakit dalam remisi, serta pasien dengan penyakit stabil yang ingin segera hamil namun mengalami kesulitan fertilitas alami. Kohort terbaru menunjukkan peningkatan kebutuhan ART terkait tren penundaan kehamilan dan usia ibu yang semakin lanjut.⁹¹

Sebelum pelaksanaan ART seperti IVF atau stimulasi ovarium, pasien dengan LES harus memenuhi beberapa syarat klinis untuk meminimalkan risiko komplikasi obstetri dan *flare* penyakit. Pasien sebaiknya berada dalam kondisi remisi atau aktivitas penyakit rendah selama minimal 6 bulan. Hal ini penting untuk mencegah *flare* akibat peningkatan estrogen selama stimulasi ovarium.⁹⁰ Risiko *flare*, terutama selama stimulasi ovarium terjadi akibat adanya peningkatan kadar hormon estrogen—hormon yang diketahui dapat memperburuk aktivitas LES melalui aktivasi reseptor estrogen alfa (ER α) dan peningkatan mediator inflamasi seperti TNF- α dan autoantibodi anti-dsDNA.⁹² ART disarankan hanya dilakukan saat penyakit dalam kondisi remisi atau stabil minimal selama 6 bulan untuk mencegah *flare*. Berdasarkan pedoman dari ACR tahun 2020, upaya pencegahan *flare* sebelum tindakan ART dengan meningkatkan dosis steroid pada pasien LES tidak direkomendasikan. Panduan ACR menyatakan secara eksplisit bahwa tidak ada penelitian yang mengevaluasi pemberian prednison secara profilaksis (pencegahan) untuk mencegah *flare* LES selama ART. Sebagai gantinya, panduan merekomendasikan pemantauan ketat pasien dan penanganan *flare* LES jika terjadi.⁹⁰

Terkait penggunaan obat-obatan, ACR juga tetap merekomendasikan kelanjutan terapi immunosupresif dan/atau biologik yang diperlukan (kecuali siklofosamid/CYC yang berdampak langsung pada folikel yang sedang matang) pada pasien yang kondisinya stabil saat tujuan stimulasi ovarium adalah pengambilan oosit untuk kriopreservasi (pembekuan). Jika kehamilan memang direncanakan, hanya obat-obatan yang kompatibel dengan kehamilan yang boleh dilanjutkan.⁹⁰

Risiko lain atas tindakan ART adalah trombosis, terutama pada pasien dengan antibodi antiphospholipid (aPL) atau sindrom antifosfolipid (APS). Protokol

stimulasi ovarium dapat meningkatkan risiko hiperkoagulasi dan trombosis vena dalam atau arteri, yang berpotensi fatal jika tidak dicegah. Oleh karena itu, pencegahan trombosis melibatkan skrining ketat terhadap status aPL dan penggunaan antikoagulan profilaksis, seperti heparin berat molekul rendah (LMWH), yang telah terbukti mengurangi risiko trombosis selama siklus ART.⁹³ Selain itu, aktivitas organ berat seperti nefritis atau gangguan hematologis harus sudah terkontrol.

Manajemen kesehatan reproduksi, termasuk indikasi dan pelaksanaan ART, pada pasien LES sangat kompleks karena melibatkan interaksi antara penyakit aktif/stabil, penggunaan obat, potensi risiko (seperti trombosis atau *flare*), dan kebutuhan reproduksi pasien. Oleh karena itu, kolaborasi erat dan komunikasi yang baik antar berbagai spesialis (reumatolog, endokrinologi reproduksi/infertilitas, obstetri-ginekologi, maternal-fetal, dll.) bersama dengan pasien adalah landasan utama untuk mencapai hasil yang optimal dan aman.

Daftar Pustaka

1. Otaduy C, Gobbi CA, Álvarez A, Albiero EH, Yorio MA, Alba Moreyra P. Is Lupus Nephritis a Prognosis Factor for Pregnancy? Maternal and Foetal Outcomes. *Reumatol Clin*. 2022;18(7):416–21.
2. Mokbel A, Attia DH, Zayed HS, Eesa Naeem N. Pregnancy outcomes among Egyptian women with systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study. *Lupus*. 2023;32(4):521–530.
3. Al-Riyami N, Salman B, Al-Rashdi A, Al-Dughaishi T, Al-Haddabi R, Hassan B. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus women a single tertiary centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021;21(2):e244–52.
4. Murashima A, Kaneko K, Oguro H, Mori Y. Pregnancy-related issues from the perspective of patients with inflammatory rheumatic diseases - Results from a survey of the members of the National Association for Inflammatory Rheumatic Diseases. *Mod Rheumatol*. 2024;34(6):1162–1169.
5. Mehta B, Jannat-Khah D, Glaser KK, Luo Y, Sammaritano LR, Branch DW, et al. Fetal and maternal morbidity in pregnant patients with Lupus: a 10-year US nationwide analysis. *RMD Open*. 2023;9(1):1–5.
6. Chandramouli S, Alvarez C, Englund TR, Gina Silverstein R, Sheikh SZ. Teratogenic medication use associated with favourable odds of contraception counselling in a cohort of women with systemic lupus erythematosus at a large tertiary academic medical centre. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):1–7.
7. Ntali S, Nikolopoulos D, Pantazi L, Emmanouilidou E, Papagoras C, Fanouriakis A, et al. Remission or low disease activity at pregnancy onset are linked to improved foetal outcomes in women with systemic lupus erythematosus: results from a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Aug 25;40(9):1769–1778.

8. Silver R, Craig S, Porter F, Osmundson SS, Kuller JA. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(3):B41–B60.
9. Radin M, Schreiber K, Cecchi I, Signorelli F, de Jesús G. Disease activity at conception predicts lupus flare up to two years after birth: A multicentre long term follow-up study. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57:152113.
10. Saavedra MÁ, Gracia-Aréchiga TS, Miranda-Hernández D, Sánchez A. Active but not quiescent lupus nephritis during pregnancy is associated with a higher rate of adverse obstetric outcomes: Analysis of a prospective cohort. *Int J Gynecol Obstet.* 2024;167(1):420–426.
11. Elahi T, Ahmed S, Mubarak M, Ahmed E. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated by pre-existing lupus nephritis: Insights from a developing country Pakistan. *Lupus.* 2024;33(7):728–36.
12. Limaye MA, Buyon JP, Cuneo BF, Mehta-Lee SS. A review of fetal and neonatal consequences of maternal systemic lupus erythematosus. *Prenat Diagn.* 2020;40(9):1066–1076.
13. Bikdeli A, Li D, Malide M, Nouri M, Sun H, Yang Q, et al. Studying Pregnancy Outcome Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Based on Cluster Analysis. *Biomed Res Int.* 2023;2023:3668689.
14. Galoppini G, Marangoni A, Cirilli F, Ruffilli F, Garaffoni C, Govoni M, et al. Optimizing Patient Care: A Systematic Review of Multidisciplinary Approaches for SLE Management. *J Clin Med.* 2023;12(12):4059.
15. Saulescu IC, Opris-Belinski D, Balanescu AR, Pavel B, Gica N, Panaitescu AM. Preparing for Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erythematosus—A Multidisciplinary Approach. *Med.* 2022;58(10):1–17.
16. Schmidt-Hansen M, Hawkins JE, Lord J, Williams K, Lohr PA, Hasler E, et al. Long-acting reversible contraception immediately after medical abortion: systematic review with meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020 Feb 28;26(2):141–60.
17. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen P-L. Not seeking yet trying long-acting reversible contraception: a 24-month randomized trial on continuation, unintended pregnancy and satisfaction. *Contraception.* 2018 Jun;97(6):524–32.
18. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: Challenges and solutions. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2017;9:37–53.
19. Yamamoto Y, Aoki S. Systemic lupus erythematosus: Strategies to improve pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2016;8:265–72.
20. Abd Rahman R, Min Tun K, Kamisan Atan I, Mohamed Said MS, Mustafar R, Zainuddin AA. New Benefits of Hydroxychloroquine in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Study in a Tertiary Centre. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2020;42(11):705–11.
21. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Felix R, Fine M, et al. Birth Outcomes in Women Who Have Taken Hydroxychloroquine During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):711–24.
22. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):498–502.

23. Beksac MS, Donmez HG. Impact of hydroxychloroquine on the gestational outcomes of pregnant women with immune system problems that necessitate the use of the drug. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):570–575.
24. Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(2):485.
25. Tian Y, Xu J, Chen D, Yang C, Peng B. The Additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(8):102121.
26. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;326(12):1192–1206.
27. Xiao Y, Ling Q, Yao M, Gu Y, Lan Y, Liu S, et al. Aspirin 75 mg to prevent preeclampsia in high-risk pregnancies: a retrospective real-world study in China. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):1–8.
28. ACOG Committee Opinion No. 743 Summary: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):254–6.
29. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6.
30. Choi YJ, Shin S. Aspirin Prophylaxis During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2021 Jul;61(1):e31–45.
31. Tarter L, Bermas BL. Expert Perspective on a Clinical Challenge: Lupus and Pregnancy. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2024;76(3):321–331.
32. Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011;57(12):1401–2.
33. Belizna C, Meroni PL, Shoenfeld Y, Devreese K, Alijotas-Reig J. In utero exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102525.
34. Gerosa M, Meroni PL, Cimaz R. Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1591–1599.
35. Vasi İ, Yıldırım D, Kardaş RC, Kaya B, Duran R. Calcineurin inhibitors in unplanned pregnancies with active lupus disease: A retrospective observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2024;62(7):326–333.
36. Bokström H, Holst RM, Hafström O, Swolin B, Johansson ML, Brunlöf G. Fetal hemolytic anemia associated with maternal sulfasalazine therapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006 Jan 31;85(1):118–21.
37. McNicholas M. Risks and Benefits of Disease-Modifying Antirheumatic Treatment for Systemic Lupus Erythematosus Exacerbations in Pregnant Women. *Sch Physician Assist Stud.* 2008;Paper 186.

38. Fernandes M, Bernardino V, Taulaigo A, Fernandes J, Lladó A, Serrano F. Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy. In: *Lupus - Need to Know*. IntechOpen; 2021.
39. Duparc A, Staumont-Sallé D, Broly F, Piette F, Delaporte E. Traitement du lupus érythémateux chronique par sulfasalazine (18 cas). *Presse Med*. 2006 Aug;35(7-8):1138-42.
40. Chakravarty EF, Utset TO, Kamen DL, Contreras G, McCune WJ. Mycophenolate mofetil withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(3):e168-77.
41. Bitencourt N, Bermas BL. Pharmacological Approach to Managing Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus During Conception, Pregnancy and Breastfeeding. *Paediatr Drugs*. 2018;20(6):511-521.
42. Ponticelli C, Moroni G. Immunosuppression in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(5):549-552.
43. Lai Y, Li B, Huang J, Du J, Yue M, Shen X, et al. Different pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab. *Lupus*. 2023 Jan 5;32(1):149-54.
44. Lee TJ, Tsai WH, Hsieh SC. AB0429 Safety and obstetric outcomes of belimumab in systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenic purpura patients with pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):1342-3.
45. Crisafulli F, Gerardi MC, Moschetti L, Fredi M, Nalli C, Urban ML, et al. POS0702 Pregnancy in SLE patients treated with belimumab: experience from 3 Italian centers. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun;80:600-1.
46. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 2014 Aug 1;53(8):1377-85.
47. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020 Jul;7(4).
48. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1499-506.
49. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
50. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017;69(2):376-386.
51. Rød BE, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Bø L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 Jan;94(1):38-41.
52. Krysko KM, LaHue SC, Anderson A, Rutatangwa A, Rowles W, Schubert RD, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020 Jan;7(1).
53. Blomjous BS, de Boer MA, van Weissenbruch MM, Laan KCJ, Rispens T, Voskuyl AE, et al. Concentrations of subcutaneously administered belimumab in human breast milk of a woman with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus Sci Med*. 2024 Mar;11(1):e001167.

54. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Förger F. Rituximab and Canakinumab Use During Lactation: No Detectable Serum Levels in Breastfed Infants. *Rheumatol Ther*. 2021 Jun 17;8(2):1043–8.
55. Götestam Skorpen C, Lydersen S, Gilboe IM. Disease Activity During Pregnancy and the First Year Postpartum in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1201–1208.
56. Yang MJ, Chen CY, Chang WH, Tseng JY, Yeh CC. Pregnancy outcome of systemic lupus erythematosus in relation to lupus activity before and during pregnancy. *J Chinese Med Assoc*. 2015;78(4):235–40.
57. Hong S, Banchereau R, Maslow BSL, Guerra MM, Cardenas J, Baisch J, et al. Longitudinal profiling of human blood transcriptome in healthy and lupus pregnancy. *J Exp Med*. 2019;216(5):1154–69.
58. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, Choi S-K, Park Y-G, Park IY, et al. Pregnancy Outcomes and Appropriate Timing of Pregnancy in 183 pregnancies in Korean Patients with SLE. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):577–83.
59. Cordeiro A, Lermann R, Ambrósio P, Nogueira I, Serrano F. Gravidez e anticorpos antifosfolípidos em doentes com lúpus eritematoso sistémico: uma avaliação do prognóstico [Pregnancy and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus patients: an outcome evaluation]. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(3):486–491.
60. Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Minopoli M, Schera GBL, Cagninelli G, et al. Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(3):342–9.
61. Oluklu D, Yildirim M, Menekse Beser D, Uyan Hendem D, Gulen Yildiz E. Effect of maternal autoimmune diseases on fetal pulmonary artery Doppler indices: A case-control study. *Echocardiography*. 2023;40(2):96–102.
62. Flanagan MF, Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, Li W. Added prognostic value of Doppler ultrasound for adverse perinatal outcomes: A pooled analysis of three cohort studies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2023;63(1):19–26.
63. Novac M V, Iliescu DG, Tudorache S, Manolea M, Meetesu RE, Vrabie S, et al. Ultrasound Evaluation of Fetal Biometry and Doppler Parameters in the Third Trimester of Pregnancy Suspected of Intrauterine Growth Restriction. *Curr Heal Sci J*. 2018;44(1):23–8.
64. Bedei IA, Kniess D, Keil C, Wolter A, Schenk J, Sachs UJ, et al. Monitoring of Women with Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Germany—Status Quo and Intensified Monitoring Concepts. *J Clin Med*. 2024;13(4):1142.
65. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: A survey of provider practices. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(April):V9–17.
66. Lai J, Clark TJ, Tan JH, Delaney S. Ultrasound findings in fetal congenital heart block associated with maternal anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB antibodies. *Ultrasound Q*. 2015;31(1):34–36.
67. Derdulska JM, Rudnicka L, Szykut-Badaczewska A. Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. *J Perinat Med*. 2021;49(5):529–538.

68. Sangah AB, Jabeen S, Hunde MZ, Devi S, Mumtaz H, Shaikh SS. Maternal and fetal outcomes of SLE in pregnancy: a literature review. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2023;43(1):2205513.
69. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Med (United States)*. 2020;99(16):E19797.
70. Zamani B, Shayestehpour M, Esfahanian F, Akbari H. The study of factors associated with pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):185.
71. Li W, Wang T. Breastfeeding Initiation, Duration, and Associated Factors in Mothers with Systemic Lupus Erythematosus. *Breastfeed Med*. 2022;17(11):958–963.
72. Bjerkaas Hanssen M, Malm Gulati A, Koksvik H, Wallenius M. Breastfeeding in women with systemic lupus erythematosus: results from a Norwegian quality register. *Int Breastfeed J*. 2023;18(1):1–9.
73. Singh M. Breastfeeding and Medication Use in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(6):516–24.
74. Huang L, Xu S, Chen X, Li Q, Lin L, Zhang Y, et al. Delayed Lactogenesis Is Associated with Suboptimal Breastfeeding Practices: A Prospective Cohort Study. *J Nutr*. 2020;150(4):894–900.
75. Sammaritano LR. Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23(12):1242–1245.
76. Cameron NA, Blyler CA, Bello NA. Oral Contraceptive Pills and Hypertension: A Review of Current Evidence and Recommendations. *Hypertension*. 2023;80(5):924–35.
77. Ambler WG, Kaplan MJ. Vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(4):251–265.
78. Weinstein A, Alexander R V., Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):4–11.
79. Shaukat F, Keeling S. Contraception in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Curr Treat Options Rheumatol*. 2019;5:346–362.
80. Bilgehan F, Dilbaz B, Karadag B, Deveci CD. Comparison of copper intrauterine device with levonorgestrel-bearing intrauterine system for post-abortion contraception. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1426–1432.
81. Imai A, Matsunami K, Takagi H, Ichigo S. Levonorgestrel-releasing intrauterine device used for dysmenorrhea: five-year literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(5):495–498.
82. Christelle K, Norhayati MN, Jaafar SH. Interventions to prevent or treat heavy menstrual bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(8):CD006034.
83. Joo J-K, Shin J-H, Lee JR, Kim M-R. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Use in Perimenopausal Women. *J Menopausal Med*. 2021;27(2):49–57.
84. Unlu O, Zuly S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(2):75–84.
85. Baldwin MK, Samuelson Bannow B, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths L V. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100161.

86. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476–85.
87. Sammaritano LR. Which Hormones and Contraception for Women with APS? Exogenous Hormone Use in Women with APS. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):44.
88. Fedotcheva TA. Clinical use of progestins and their mechanisms of action: Present and future (review). *Sovrem Tehnol v Med*. 2021;13(1):93–108.
89. Edward M, Ahmed, S. C. Progestins [Internet]. StatPearls Publishing. TreasureIsland; 2024.
90. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr 26;72(4):461–88.
91. Xiong W, Liang Q, Han X, Cheng Q, Liu Q, Zuo X, et al. The rationale, design of the Assisted reproductive technology cohort nested in a pre-pregnancy family cohort (APP-Cohort). *Ann Med*. 2025 Dec 31;57(1).
92. Sato A, Ogawa Y, Yabuki A, Sato G, Nemoto H, Ohira M. Estrogen receptors and platelet-activating acetylhydrolase activity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Pharmacology*. 2025 Jan 27;1–12.
93. Mauricio R, Sharma G, Lewey J, Tompkins R, Plowden T, Rexrode K, et al. Assessing and Addressing Cardiovascular and Obstetric Risks in Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2025 Feb 25;151(8).

Vaksinasi

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pasien LES direkomendasikan menerima vaksinasi sesuai indikasi dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko.	II	A	9,5
	Pasien LES yang mendapat terapi glukokortikoid dan/atau imunosupresan:			
a.	Vaksinasi influenza tetravalen direkomendasikan untuk diberikan.	II	B	9,6
b.	Vaksinasi pneumokokus direkomendasikan untuk diberikan.	II	C	9,5
2	c. Vaksinasi <i>recombinant varicella zoster virus</i> direkomendasikan pada pasien yang berusia >18 tahun untuk diberikan.	II	B	9,4
d.	Vaksinasi <i>human papiloma virus</i> (HPV) direkomendasikan untuk diberikan pada keadaan tertentu pada pasien berusia <45 tahun dan belum pernah mendapat vaksin human papiloma virus sebelumnya.	II	C	9,4
3	Vaksinasi hepatitis A, hepatitis B, meningitis, tetanus toksoid (TT), dan vaksin <i>non-live attenuated</i> lain pada pasien LES direkomendasikan sesuai dengan populasi umum.	II	B-D	9,5
4	Vaksinasi menggunakan vaksin jenis <i>live attenuated</i> tidak direkomendasikan pada pasien LES.	IV	D	9,6
5	Pasien LES yang mengonsumsi glukokortikoid, metotreksat, IVIG, dan rituksimab direkomendasikan diberikan dengan memerhatikan dosis obat, jenis vaksin, dan waktu pemberian vaksinasi.	II	A-C	9,6

Pasien dengan *Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases* (AIIRD) termasuk didalamnya Lupus Eritematosus Sistemik (LES) memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum yang disebabkan oleh gangguan fungsi sistem imun, terutama pada penderita LES yang menjalani terapi imunosupresan, seperti *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARDs) dan glukokortikoid.¹ Kerentanan terhadap infeksi pada pasien reumatik autoimun dipengaruhi oleh disfungsi sistem imun, tingkat keparahan penyakit, komorbiditas, serta pengobatan dengan imunosupresan.² Furer dkk melaporkan bahwa pasien dengan penyakit reumatik autoimun memiliki peningkatan risiko infeksi yang sebenarnya dapat dicegah melalui vaksinasi, termasuk infeksi influenza, pneumokokus, herpes zoster, dan *human papillomavirus* (HPV).³ Pemberian vaksin diharapkan dapat mencegah

terjadinya infeksi bakteri, virus dan lain lainnya menjadi sangat penting pada penderita dengan autoimun, terutama pada pasien autoimun seperti LES.^{3,4}

Pengambilan keputusan bersama mengenai vaksinasi antara dokter dan pasien menjadi kunci keberhasilan implementasi vaksinasi yang aman dan efektif.

1. Pasien LES direkomendasikan menerima vaksinasi sesuai indikasi dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko (II/A).

Risiko infeksi pada pasien LES meningkat 2-6 kali lipat untuk infeksi berat, tuberkulosis, pneumonia, dan herpes zoster dibandingkan dengan populasi umum atau kelompok kontrol yang sehat. Metaanalisis yang dilakukan Pego-Reigosa dkk melaporkan bahwa pasien LES memiliki risiko infeksi berat sebesar 2,96 kali dibandingkan individu normal.⁵ Risiko infeksi yang dominan pada pasien LES adalah pneumonia (2,58 kali), herpes zoster (2,5 kali), dan tuberkulosis (6,11 kali). Risiko infeksi herpes zoster pada pasien LES berusia 18-24 tahun 8,78 kali lebih tinggi dibandingkan individu sehat, namun lebih rendah 2,33 kali dibandingkan usia tua.⁶ Infeksi (pneumonia) dan sepsis merupakan penyebab utama kematian pasien LES di samping gagal ginjal dan penyakit kardiovaskular.⁷

Prevalensi HBV kronis karier pasien LES di Jepang, Israel, Taiwan, dan Cina masing-masing adalah 0,8%; 0,9%; 3,5%–4,2%; dan 2,3%–3,1%. Tingkat infeksi HCV di antara pasien LES dilaporkan sebesar 1,1%–16,5% jauh lebih tinggi daripada individu sehat. Herpes zoster lebih sering terjadi setelah usia 50 tahun, tetapi merupakan patogen virus yang paling umum pada pasien LES. Insiden herpes zoster lebih tinggi pada pasien LES dibandingkan dengan individu sehat yang sesuai usia. Infeksi tersebut terjadi terutama pada mereka yang diberikan siklofosfamid, azatioprin, atau setidaknya 60 mg/hari prednison. Pada infeksi sitomegalovirus, >90% pasien LES didapatkan hasil seropositif dimana hal tersebut lebih tinggi dibandingkan individu sehat yang berkisar 60%–70%. Tuberkulosis terjadi pada 10,0%–11,4% pasien LES di Asia.⁸

Pasien LES memiliki risiko tinggi mengalami kekambuhan (*flare*) setelah terinfeksi influenza. Sebuah studi menemukan bahwa risiko *flare* berat yang menyebabkan rawat inap meningkat lebih dari 25 kali lipat dalam 7 hari pertama setelah infeksi influenza, dibandingkan periode lainnya dalam tahun tersebut. Hal ini ditunjukkan oleh rasio insidensi (IR) sebesar 25,75 dengan interval kepercayaan 95% antara 17,63 hingga 37,59. Risiko ini meningkat tanpa memandang usia, jenis kelamin, pengobatan yang digunakan, maupun

adanya penyakit penyerta. Influenza harus dianggap sebagai salah satu pemicu penting flare pada semua pasien LES.⁹

European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2019 menyarankan agar pasien dengan LES menerima vaksinasi sesuai dengan indikasi standar dengan mempertimbangkan manfaat dan risiko secara cermat. Beberapa studi menunjukkan bahwa vaksin *non-live attenuated* umumnya aman untuk diberikan dan ditoleransi dengan baik. Vaksin influenza dan pneumokokus tetap efektif pada pasien LES yang menjalani terapi immunosupresif. Vaksinasi sebaiknya diberikan pada periode remisi (penyakit tidak aktif) atau derajat aktivitas rendah. Vaksin hidup yang dilemahkan umumnya harus dihindari atau dipertimbangkan dengan sangat hati-hati tergantung pada status immunosupresi pasien. Pedoman EULAR menekankan pentingnya evaluasi status vaksinasi secara tahunan dan pengambilan keputusan bersama antara tenaga kesehatan dan pasien. Rekomendasi ini sejalan dengan panduan dari *American College of Rheumatology* (ACR) yang juga mendukung vaksinasi pada pasien LES untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat infeksi tanpa meningkatkan aktivitas penyakit.^{3,10}

2. Pada pasien LES yang mendapat terapi glukokortikoid dan/ atau immunosupresan:

- a. **Vaksinasi influenza tetavalen direkomendasikan untuk diberikan (II/B).**
- b. **Vaksinasi pneumokokus direkomendasikan untuk diberikan (II/C).**
- c. **Vaksinasi recombinant varicella zoster virus direkomendasikan pada pasien yang berusia >18 tahun untuk diberikan (II/B).**
- d. **Vaksinasi Human Papiloma Virus (HPV) direkomendasikan untuk diberikan pada keadaan tertentu pada pasien berusia <45 tahun dan belum pernah mendapat vaksin HPV sebelumnya (II/C).**

Tujuan dari vaksinasi influenza adalah untuk merangsang respon imun sehingga tercapai imunogenisitas vaksin yang optimal dengan tetap mempertimbangkan aktivitas penyakit. Vaksinasi influenza disarankan pada pasien LES karena berisiko lebih tinggi terkena infeksi influenza dibandingkan dengan populasi umum. Vaksin ini telah terbukti dapat menurunkan insiden infeksi, mengurangi komplikasi pneumonia, serta menurunkan angka kematian terkait influenza. Pasien LES yang sedang mengonsumsi immunosupresan dianjurkan untuk menerima vaksin influenza baik tipe *trivalent* maupun *quadrivalent*.^{3,4} Studi yang dilakukan oleh Yingyounyong dkk¹¹ berupa *open-labeled* RCT terhadap 109 pasien LES, menunjukkan

bahwa subjek yang diberikan *boster* vaksin influenza *quadrivalent inactivated* (diberikan dua kali dengan interval 4 minggu) memiliki titer hemaglutinasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang menerima dosis standar. Pada pasien LES yang sedang dalam pengobatan rituksimab, vaksin influenza tetap dapat diberikan sesuai jadwal yang telah ditetapkan. Pemberian vaksin influenza dapat meningkatkan respons imun, terutama apabila diikuti pemberian dosis booster kedua. Efek samping vaksin influenza pada pasien LES secara umum serupa dengan yang terjadi pada populasi sehat.^{3,4}

Beberapa kondisi khusus yang perlu dipertimbangkan sebelum melakukan vaksinasi influenza pada pasien LES, antara lain adalah derajat aktivitas penyakit dan penggunaan metotreksat.

1) Derajat Aktivitas Penyakit

Vaksinasi influenza sebaiknya diberikan pada pasien LES dengan penyakit yang stabil, yaitu dalam kondisi remisi atau memiliki aktivitas penyakit yang rendah. Pada pasien dengan tingkat aktivitas sedang hingga tinggi, pemberian vaksin sebaiknya ditunda hingga penyakit mencapai fase remisi atau aktivitas rendah untuk menghindari risiko *flare* dan memastikan respons imun yang optimal.⁴

2) Penggunaan Metotreksat

Pasien LES yang akan menerima vaksin influenza dianjurkan untuk menghentikan sementara penggunaan Metotreksat selama 2 minggu setelah vaksinasi. Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa Metotreksat secara signifikan dapat menurunkan imunogenitas vaksin meskipun tidak sepenuhnya menghilangkannya. Penghentian sementara Metotreksat selama 2 minggu setelah dilakukan vaksinasi diharapkan dapat meningkatkan respon imun terhadap vaksin influenza. Pasien LES tetap dapat melanjutkan penggunaan DMARDs konvensional selain metotreksat, seperti siklosporin-A, azatioprin, sulfasalazin, hidroksiklorokuin, asam mikofenolat, dan mikofenolat mofetil dengan tetap mempertimbangkan kondisi klinis pasien secara keseluruhan.⁴

Pasien LES yang mengonsumsi obat immunosupresan memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi pneumokokus. Saat ini terdapat dua jenis vaksin pneumokokus yang tersedia, yaitu PPSV23 (vaksin polisakarida pneumokokus) dan PCV13 (vaksin konjugasi pneumokokus). Vaksinasi pneumokokus dapat diberikan dengan menggunakan vaksin konjugat pneumokokus (PCV13 atau PCV15) yang kemudian diikuti dengan pemberian vaksin polisakarida pneumokokus (PPSV23) dua bulan setelahnya. Menurut rekomendasi terbaru

dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), strategi vaksinasi pneumokokus yang dianjurkan adalah pemberian PCV15 diikuti oleh PPSV23, atau pemberian PCV20 tunggal yang saat ini telah disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat. Vaksin PCV20 berpotensi menggantikan pendekatan dua dosis ini pada orang dewasa dalam waktu dekat, karena telah terbukti efektif dalam menghasilkan respon imun yang adekuat.^{3,4,12}

Tabel 9.9 Vaksinasi Pneumokokus³

Riwayat vaksinasi sebelumnya	Vaksinasi yang bisa diberikan
Tidak pernah divaksin atau tidak diketahui	- Berikan PCV13 diikuti oleh PPSV23 dosis pertama setelah 8 minggu. - Berikan PPSV23 dosis kedua paling tidak 5 tahun setelah PPSV23 dosis pertama - Berikan PCV20 dosis tunggal
Hanya satu dosis PPSV23	- Berikan PCV13 paling tidak 1 tahun setelah PPSV23 dosis pertama. - Berikan PPSV23 dosis kedua paling tidak 5 tahun setelah PPSV23 dosis pertama dan paling tidak 8 minggu setelah PCV13
Hanya satu dosis PCV13	- Berikan PPSV23 dosis pertama paling tidak 8 minggu setelah PCV13 - Berikan PPSV23 dosis kedua paling tidak 5 tahun setelah PPSV23 dosis pertama
Satu dosis PPSV23 dan satu dosis PCV13	Berikan PPSV23 dosis kedua paling tidak 5 tahun setelah PPSV23 dosis pertama dan paling tidak 8 minggu setelah PCV13
Dua dosis PPSV23 tanpa PCV13	Berikan PCV13 paling tidak 1 tahun setelah PPSV23 dosis kedua

Vaksin herpes Zoster rekombinan bersifat non-live attenuated dan aman pada pasien LES remisi atau derajat aktivitas rendah. Pemberian vaksin herpes zoster rekombinan dianjurkan bagi pasien LES yang berusia ≥ 18 tahun yang sedang mengonsumsi obat imunosupresan. Pasien LES memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami herpes zoster dibandingkan populasi umum.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Jin Kyun Park dkk terhadap 65 pasien LES menunjukkan bahwa vaksin subunit herpes zoster mampu menginduksi respons imunitas humoral dan seluler terhadap infeksi herpes zoster dengan profil keamanan yang baik.¹⁴ Penelitian berskala lebih besar masih dibutuhkan untuk memastikan efektivitas vaksin dalam mencegah kejadian herpes zoster pada pasien LES. Meskipun penelusuran literatur belum menemukan publikasi yang secara khusus mengevaluasi vaksin rekombinan zoster (RZV) pada pasien dengan AIIRD di bawah usia 50 tahun, vaksin ini telah terbukti aman dan efektif pada kelompok pasien imunosupresi lainnya, seperti penerima

transplantasi ginjal, transplantasi sel punca autologus, dan pasien dengan keganasan hematologi.¹⁵⁻¹⁷ Berdasarkan rekomendasi dari *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), vaksin RZV dianjurkan bagi individu berusia 18-50 tahun yang mengalami gangguan imunitas serta masyarakat umum berusia ≥ 50 tahun.⁴

Vaksin herpes zoster rekombinan adalah *non-live attenuated vaccine* yang mengandung adjuvan telah mendapatkan izin edar di Eropa sejak Maret 2018 dan tersedia di Indonesia. Vaksin ini diberikan dalam dua dosis intramuskular dengan interval 2 hingga 6 bulan. Studi menunjukkan bahwa RZV memiliki efektivitas dan keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan vaksin hidup yang dilemahkan khususnya pada populasi lanjut usia. Walaupun data mengenai keamanan dan efektivitasnya pada pasien LES masih terbatas, sifatnya sebagai vaksin *non-live attenuated* menjadikan RZV lebih direkomendasikan dibandingkan vaksin hidup pada pasien yang menerima imunosupresan. Vaksinasi herpes zoster menawarkan perlindungan selama sekitar lima tahun pada pasien dengan penyakit autoimun. Dalam studi berskala kecil pada pasien LES yang mendapat terapi glukokortikoid, vaksin ini terbukti bersifat imunogenik dan aman. Selama pengamatan 42 hari setelah vaksinasi, tidak ditemukan efek samping serius, termasuk pada pasien yang sedang menggunakan terapi biologik.³

Penelitian RCT pada 65 pasien LES stabil yang pernah menggunakan imunosupresan ≥ 4 minggu terbukti aman. Vaksin subunit herpes zoster (injeksi 0,5 cc intramuskular) diberikan 2x pada minggu ke-0 dan ke-8. Antibodi anti-glikoprotein E (humoral) dan respons seluler spesifik glikoprotein E diperiksa pada minggu ke-0, ke-8, ke-12, ke-34, dan ke-60. Vaksin subunit herpes zoster menghasilkan respons imun humoral dan seluler yang kuat serta memiliki profil keamanan yang baik pada pasien LES. Sebanyak 98% pasien vaksin menunjukkan respons humoral positif sedangkan kelompok plasebo 0% ($p < 0,0001$). Lebih banyak kejadian lokal (reaksi di tempat suntikan, demam, dan kelelahan) pada kelompok vaksin, tetapi tidak ada perbedaan dalam aktivitas penyakit LES atau flare.¹⁴

Penelitian Park dkk¹⁴ secara *double blind* RCT terhadap 65 pasien LES stabil (≥ 19 tahun) yang telah menggunakan imunosupresan minimal 4 minggu diberikan vaksin herpes zoster sebanyak 2x pada bulan ke-0 dan ke-2. Empat minggu setelah dosis kedua, 98% pasien di kelompok vaksin menunjukkan respons imun humoral positif dibandingkan 0% pada kelompok plasebo ($p < 0,0001$). Respons imun seluler positif ditemukan pada 67% pasien yang divaksinasi dibandingkan 18% pada kelompok plasebo. Vaksin subunit herpes

zoster dengan adjuvan aman dan efektif dalam merangsang respons imun humoral dan seluler pada pasien LES tanpa meningkatkan aktivitas penyakit atau risiko *flare*.

Vaksinasi terhadap HPV direkomendasikan bagi pasien LES yang berusia 26 – 45 tahun yang mengkonsumsi obat immunosupresan dan belum pernah menerima vaksinasi sebelumnya. Pasien yang mengkonsumsi obat immunosupresan memiliki risiko lebih tinggi mengalami displasia serviks dan kanker serviks.¹⁸ Dua studi pada pasien muda dengan LES (dengan rata-rata usia masing-masing 38 tahun dan 26 tahun) menunjukkan bahwa vaksinasi HPV bersifat imunogenik dan dapat ditoleransi dengan baik. *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) merekomendasikan vaksinasi HPV untuk individu berusia 11–26 tahun. Bagi individu yang berusia 26–45 tahun yang belum pernah menerima vaksinasi sebelumnya, vaksinasi tetap direkomendasikan berdasarkan penilaian risiko individual. Manfaat vaksinasi di atas usia 45 tahun dianggap lebih rendah karena kemungkinan besar pasien telah terpapar HPV sebelumnya.^{3,4}

3. Vaksinasi hepatitis A, hepatitis B, meningitis, tetanus toksoid (TT), dan vaksin *non-live attenuated* lain pada pasien LES direkomendasikan sesuai dengan populasi umum (II/B).

a. Hepatitis A dan Hepatitis B

Vaksin Hepatitis A direkomendasikan untuk pasien LES dalam kondisi risiko dan situasi tertentu. Imunisasi *booster* atau imunisasi pasif diindikasikan pada pasien-pasien tertentu, terutama pasien HAV-seronegatif dan akan bepergian ke atau tinggal di daerah endemis.³ Data mengenai efikasi vaksinasi hepatitis B (HBV) pada pasien LES masih terbatas namun konsentrasi antibodi pasca vaksinasi dianggap berkorelasi baik dengan perlindungan terhadap infeksi. Vaksinasi hepatitis B bersifat imunogenik pada sebagian besar pasien dengan penyakit reumatik autoimun. Dua studi *open-label* berskala kecil melaporkan respons humoral yang suboptimal terhadap vaksin HBV pada pasien reumatik autoimun yang diobati dengan DMARDs biologik. Pemberian vaksinasi HBV dengan dosis tinggi tidak terbukti meningkatkan respons humoral secara signifikan.³

Vaksinasi HBV sebaiknya diberikan kepada pasien yang memiliki risiko tinggi, seperti pasien HBV-seronegatif yang bepergian ke atau tinggal di negara endemis, dan pasien dengan risiko tinggi terpapar HBV (misalnya,

petugas medis, kontak rumah tangga atau pasangan seksual dari orang yang diketahui memiliki infeksi HBV kronis, pengguna narkoba suntikan, pria yang berhubungan seks dengan pria). Jika terjadi paparan terhadap HBV (misalnya melalui tusukan jarum, laserasi, gigitan atau kontak mukosa) dan pasien belum divaksinasi atau memiliki respons vaksin yang tidak adekuat, maka pemberian vaksinasi *booster* atau imunisasi pasif dengan imunoglobulin hepatitis B diindikasikan, sesuai dengan rekomendasi CDC.^{19,20}

b. Meningitis

Meningokokus B dan Meningokokus ACWY

Vaksin meningitis direkomendasikan untuk pasien LES terutama dalam situasi di mana pasien memiliki risiko infeksi yang meningkat, seperti pada kondisi hiposplenial atau asplenia atau selama menjalani terapi imunosupresan. Vaksin meningokokus harus dimasukkan dalam rejimen vaksinasi untuk pasien dengan LES, terutama bagi mereka yang rentan terhadap infeksi yang disebabkan oleh bakteri, seperti *Neisseria meningitidis*. Vaksinasi meningitis juga dianggap penting dan direkomendasikan pada pasien LES terutama pasien yang akan melaksanakan ibadah haji dan mengunjungi daerah risiko tinggi terhadap infeksi meningokokus.³

c. Tetanus Toksoid

Pasien LES dianjurkan untuk menerima vaksin tetanus toksoid sebagaimana pada populasi umum. Vaksin tetanus toksoid merupakan vaksin yang mengandung toksoid (racun bakteri tetanus yang telah dilemahkan) yang berfungsi merangsang pembentukan antitoksin, yaitu antibodi spesifik terhadap toksin *Clostridium tetani*. Berbeda dengan pemberian imunoglobulin tetanus pasif, vaksin tetanus toksoid merangsang sistem imun pasien untuk membentuk antibodi sendiri sebagai respons terhadap toksoid tersebut. Pasien LES menunjukkan imunogenisitas yang memuaskan untuk vaksinasi toksoid tetanus yang sebanding dengan kontrol sehat. Efikasi vaksinasi diasumsikan menurun pada pasien LES yang diberikan rituksimab berdasarkan ekstrapolasi data dari vaksin lain. Imunisasi pasif dengan imunoglobulin tetanus harus dipertimbangkan jika terjadi paparan tetanus berisiko tinggi pada pasien yang diobati dengan rituksimab.^{3,18,21}

d. Haemophilus Influenza B

Vaksinasi Haemophilus Influenza B (HiB) aman diberikan pada pasien LES. Penelitian Battafarano dkk, pada 73 pasien LES didapatkan 64 subjek (88%) yang mendapatkan vaksinasi HiB memiliki kadar antibodi protektif. Vaksin tersebut ditoleransi dengan baik dan tidak berpengaruh terhadap aktivitas penyakit.²²

e. *Inactivated* polio

CDC merekomendasikan IPV (*inactivated poliovirus vaccine*) pada pasien imunodefisiensi termasuk LES. Orang dengan imunodefisiensi mungkin tidak merespons vaksin secara penuh, tetapi vaksin ini aman dan mungkin memberikan perlindungan. Vaksin polio oral tidak direkomendasikan pada pasien LES karena merupakan vaksin *live-attenuated*.³

f. Tifoid Injeksi

Vaksinasi tifoid pada LES direkomendasikan untuk diberikan dalam bentuk *inactivated* bukan dalam bentuk oral terkait keamanannya. Vaksin inaktif yang tersedia adalah dalam bentuk injeksi.³

4. Vaksinasi menggunakan vaksinasi jenis *live attenuated* tidak direkomendasikan pada pasien LES (IV/D).

Vaksin hidup dibuat dari mikroorganisme hidup atau virus yang dilemahkan, yang menyebabkan hilangnya virulensinya tetapi tetap mempertahankan kemampuannya untuk menginduksi kekebalan yang protektif dan tahan lama. Pemberian vaksin hidup mengandung risiko potensial infeksi invasif pada pasien yang mengalami immunosupresi. Risiko infeksi lebih tinggi pada vaksin hidup dengan potensi replikasi tinggi (misalnya vaksin *yellow fever*) daripada pada vaksin dengan risiko replikasi rendah (vaksin oral tifoid, vaksin varicella/herpes zoster). Dalam sebagian besar pedoman internasional, vaksin hidup dikontraindikasikan selama pengobatan dengan immunosupresan.²³

Vaksinasi *Yellow Fever* harus dihindari pada pasien LES karena berisiko memicu infeksi *Yellow Fever* akibat sifatnya sebagai vaksin hidup. Bagi pasien LES yang harus bepergian ke negara-negara endemis dapat dipertimbangkan penangguhan sementara terapi immunosupresan untuk memungkinkan pemberian vaksin secara aman atau dilakukan pemeriksaan serologi untuk menilai status kekebalan pada pasien yang sebelumnya mungkin terpapar virus. Durasi penangguhan terapi immunosupresan harus disesuaikan dengan farmakokinetik masing-masing agen yang digunakan tentunya dengan mempertimbangkan manfaat vaksin dan kemungkinan *flare*.³

CDC menyatakan salah satu kontraindikasi vaksin *dengue fever* pada anak-anak adalah pasien yang mendapatkan imunosupresan.²⁴ Guidelines APLAR 2019 maupun ACR 2022 tidak menjelaskan atau merekomendasikan vaksin *dengue fever* untuk pasien autoimun.^{3,4} Serum dari pasien LES yang seronegatif terhadap *dengue* menunjukkan kemampuan menetralkan tiga serotipe virus *dengue* (DENV-1, DENV-2, DENV-3), dengan efek yang terutama bergantung pada antibodi IgG. Temuan ini menunjukkan adanya antibodi *cross-reactive* pada pasien LES yang dapat menjelaskan mengapa kasus *dengue* berat jarang ditemukan pada pasien LES.²⁵ Vaksin *dengue* harus menghasilkan antibodi netralisasi yang kuat terhadap semua serotipe *dengue* untuk mencegah efek *antibody-dependent enhancement* (ADE). Vaksin Dengvaxia menunjukkan bahwa status serologi *dengue* sangat memengaruhi efektivitas dan keamanan vaksin. Strategi baru seperti penggunaan adjuvan yang menargetkan sel Tfh sedang diteliti untuk meningkatkan respons imun pada individu seronegatif.²⁶

Vaksin *live-attenuated* MMR juga tidak direkomendasikan pada pasien LES. Bila harus diberikan pada kondisi tertentu sebaiknya dalam kondisi pasien LES stabil dan imunosupresan yang rendah. Apabila sangat diperlukan, maka pemberiannya dianjurkan pemberiannya dalam keadaan sudah remisi tanpa penggunaan imunosupresan dan mempertimbangkan keamanan pasien untuk menghentikan obat 4 minggu sebelum hingga 4 minggu sesudah pemberian vaksin. Jika vaksin hidup diindikasikan pada pasien yang menjalani pengobatan imunosupresif, penilaian risiko/manfaat secara individual harus dilakukan. Penilaian tersebut mencakup aktivitas penyakit, pengobatan, potensi replikasi vaksin, dan risiko infeksi. Penilaian risiko oleh ahli penyakit menular atau vaksinasi dianjurkan.²³ Pada pasien LES yang sedang menjalani terapi imunosupresan, pemberian vaksin MMR direkomendasikan secara bersyarat. Penundaan vaksinasi dianjurkan dengan mempertimbangkan durasi terapi imunosupresan yang optimal, baik sebelum maupun sesudah vaksinasi, dengan interval waktu ideal hingga empat minggu pasca vaksinasi. Pasien dengan tingkat imunosupresi yang rendah terutama yang memiliki risiko tinggi terkena virus campak (seperti pelancong atau individu yang akan bepergian ke wilayah endemis) dapat dipertimbangkan untuk menerima vaksin MMR.⁴ Menurut CDC, pasien yang menerima imunoglobulin intravena (IVIG) dosis tinggi sebaiknya menunda vaksinasi selama 8 hingga 11 bulan, tergantung pada dosis IVIG yang diberikan. Namun, dalam situasi darurat, seperti saat terjadi wabah campak, pemberian vaksinasi lebih awal dapat diprioritaskan, mengingat bahwa kekebalan parsial dinilai lebih bermanfaat dibandingkan tidak memiliki perlindungan sama sekali.⁴ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi MMR pada dewasa dengan AIIRD tetap

menunjukkan efektivitas dan imunogenisitas yang baik, bahkan pada pasien yang sedang menjalani terapi dengan *conventional synthetic* DMARD (csDMARD) dan *biologic* DMARD (bDMARD).³ Batasan imunosupresan yang rendah menurut CDC adalah prednison < 20mg/hari, metotreksat < 0,4mg/kgBB/minggu, azatioprin <3 mg/kgBB/hari, dan 6-merkaptopurin < 1,5mg/kgBB/hari.³

Vaksin influenza, polio, maupun tifoid saat ini sudah tersedia dalam bentuk vaksin inaktif yang aman diberikan pada pasien LES. Vaksinasi ketiga vaksin tersebut direkomendasikan menggunakan vaksin inaktif bukan vaksin hidup yang dilemahkan. Vaksin hidup yang dilemahkan sebaiknya dihindari pada pasien yang menjalani terapi imunosupresan karena berisiko menyebabkan infeksi seperti pada populasi penderita LES yang rentan. Pada kondisi tertentu di mana manfaat vaksinasi dinilai lebih besar dibandingkan risiko kekambuhan (*flare*) LES, pemberian vaksin hidup tetap dapat dipertimbangkan dengan pendekatan yang sangat hati-hati. Beberapa vaksin virus hidup yang dilemahkan (*live attenuated vaccine*) seperti untuk polio oral, tifoid oral, dan influenza intranasal sebaiknya tidak diberikan pada pasien LES, namun diberikan alternatifnya yang berupa vaksin yang sudah tidak aktif.³

5. Pasien LES yang mengonsumsi glukokortikoid, metotreksat, IVIG, dan rituksimab direkomendasikan diberikan dengan memperhatikan dosis obat, jenis vaksin, dan waktu pemberian vaksinasi (II/A-C).

a. Glukokortikoid

Terdapat beberapa rekomendasi mengenai penggunaan atau penundaan glukokortikoid saat pasien LES menjalani vaksinasi, yaitu:

- 1) Pasien LES yang mengonsumsi glukokortikoid setara prednison ≤10 mg per hari direkomendasikan untuk menerima vaksin hidup yang dilemahkan (*non-live attenuated vaccination*).⁴
- 2) Pasien LES yang mengonsumsi glukokortikoid setara prednison 10-20 mg per hari direkomendasikan untuk menerima vaksin hidup yang dilemahkan (*non-live attenuated vaccination*) berdasarkan penilaian kondisi klinis.⁴
- 3) Pasien LES yang mengonsumsi glukokortikoid setara prednison ≥ 20 mg per hari direkomendasikan untuk menunda pemberian vaksin hidup yang dilemahkan (*non-live attenuated vaccination*) kecuali vaksin influenza yang tetap dapat dipertimbangkan untuk diberikan sesuai kondisi klinis.⁴

Mengingat pentingnya vaksinasi influenza dilakukan secara tepat waktu maka pada pasien yang mengkonsumsi prednisone setara ≥ 20 mg per hari, pemberian vaksin influenza tetap dianjurkan dengan pendekatan individualisasi. Vaksin selain influenza, direkomendasikan agar ditunda hingga dosis glukokortikoid diturunkan <20 mg per hari guna memastikan efikasi vaksin yang optimal.⁴

Wang dkk²⁷ menilai respons terhadap vaksin pneumokokus bisa menurun pada pasien yang menerima glukokortikoid dosis tinggi namun tetap layak diberikan karena masih dapat memberikan perlindungan sebagian. Evaluasi harus bersifat individual dengan mempertimbangkan dosis, durasi, dan kondisi penyakit dasar serta terapi lain yang sedang dijalani. Dosis tinggi glukokortikoid (setara prednisone ≥ 20 mg/hari) dapat menurunkan respon imun terhadap vaksin termasuk vaksin pneumokokus.

Borba dkk²⁸ menilai efektivitas dan keamanan vaksin influenza A (H1N1) 2009 pada pasien LES yang menjalani berbagai terapi. Sebanyak 555 pasien LES dan 170 orang sehat menerima satu dosis vaksin tanpa adjuvan. Kelompok terapi (480 subjek) selanjutnya dikategorikan berdasarkan jenis obat klorokuin, prednison ≥ 20 mg/hari, imunosupresan, dan kombinasi obat. Titer antibodi dan tingkat serokonversi dievaluasi sebelum dan 21 hari setelah vaksinasi. Respons imun terhadap vaksin H1N1 menurun pada pasien LES yang menjalani terapi imunosupresif tetapi penggunaan obat antimalaria seperti klorokuin dapat membantu mengembalikan efektivitas vaksin.

b. Metotreksat

Pasien LES yang mendapat pengobatan metotreksat boleh diberikan vaksinasi *Non-Live Attenuated Vaccine*. Sebaiknya metotreksat (MTX) dihentikan selama dua minggu setelah pemberian vaksin *Non-Live Attenuated Vaccine*. Data dari RCT menunjukkan penghentian MTX sementara meningkatkan imunogenisitas vaksin influenza tanpa meningkatkan *flare*. Penilaian risiko *flare* dan pengambilan keputusan bersama dengan pasien dianjurkan saat memutuskan apakah metotreksat harus diberhentikan. Vaksin *Live Attenuated Vaccine* tidak direkomendasikan pada pasien LES yang mendapatkan MTX.⁴

c. Rituksimab

Pasien LES yang mendapat pengobatan rituksimab boleh diberikan vaksinasi *Non-Live Attenuated Vaccine* dengan memperhatikan beberapa

hal. Vaksinasi sebaiknya dilakukan sebelum pengobatan rituksimab agar mendapatkan imunogenitas yang tinggi. Sesuai rekomendasi EULAR, jika vaksinasi tidak memungkinkan dilakukan sebelum rituksimab, maka waktu optimal vaksinasi adalah setidaknya 6 bulan setelah pemberian rituksimab dan minimal 4 minggu sebelum siklus rituksimab berikutnya. Hal tersebut ditujukan untuk meminimalkan dampak rituksimab terhadap respons imun humoral terhadap vaksin karena rituksimab secara signifikan mengurangi produksi antibodi terhadap vaksin seperti influenza dan pneumokokus.³ Adapun rekomendasi ACR, vaksin *non-live attenuated vaccine* seperti influenza, pneumokokus, tetanus, HAV, HBV, dan HPV boleh diberikan meskipun pasien sedang dalam pengobatan dengan rituksimab, tetapi efektivitasnya kemungkinan akan lebih rendah dibandingkan jika diberikan sebelum terapi. Waktu optimal vaksinasi setidaknya 6 bulan setelah pemberian rituksimab dan minimal 2 minggu sebelum siklus rituksimab berikutnya. Penelitian menunjukkan rituksimab juga diketahui menghambat respons terhadap vaksin pneumokokus polisakarida (PPSV23).^{4,29}

d. IVIG

Pasien LES yang mendapat pengobatan IVIG (immunoglobulin intravena) direkomendasikan penundaan vaksinasi *Non-Live Attenuated Vaccine* maupun *Live Attenuated Vaccine*. IVIG dapat mengandung antibodi antivirus yang dapat mengganggu replikasi vaksin hidup dan menurunkan efektivitas vaksin hidup. Penundaan ini bertujuan untuk meningkatkan efektivitas vaksin sehingga imunogenitas vaksinasi dapat tercapai. Dalam hal darurat tertentu misalnya wabah campak, vaksinasi diberikan setelah 8-11 bulan sejak diberikan IVIG dengan ketentuan dosis 300-400 mg/kgBB ditunda 8 bulan, 1 g/kg ditunda 10 bulan, dan 2 g/kg ditunda 11 bulan.⁴

Tabel 9.10 Daftar Obat Imunosupresan yang berhubungan dengan efektivitas vaksin⁴

Obat imunosupresan
Cs-DMARDs ● Metotreksat ● Leflunomid ● Azatioprin ● Mikofenolat mofetil/asam mikofenolat ● Penghambat kalsineurin (siklosporin, takrolimus, voklosporin) ● Siklofosfamid
b-DMARDs ● Penghambat Kostimulasi sel T (CTLA4-Ig/ abatacept) ● Anti CD-20 (rituksimab) ● Penghambat BLYS/BAFF (belimumab, tabalumab) ● Penghambat Reseptor interferon α (anifrolumab)
tsDMARDs ● Penghambat JAK (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, ruxolitinib)

Keterangan: TNF: *Tumor Necrosis Factor*; IL: *Interleukin*; BAFF: *B-cell activating factor*; BLYS: *B lymphocyte stimulator*; JAK: *Janus Kinase*

Tabel 9.11 Jenis-jenis vaksinasi⁴

Jenis Vaksin	
<i>Non-Live Attenuated Vaccine</i>	<i>Live- Attenuated Vaccine</i>
Influenza	Influenza (intranasal)
Dosis standar, dosis tinggi, adjuvan	MMR
Pneumokokus	Rotavirus
PPSV23, PCV13	Tifoid (oral)
Vaksin yang lain:	Varicella
Haemophilus influenza B	Yellow fever
Hepatitis A	
Hepatitis B	
Human Papillomavirus	
<i>Inactivated polio</i>	
Meningokokus B	
Meningokokus ACWY	
Tetanus toxoid/Td/Tdap	
Tifoid (injeksi)	
Rekombinan Zoster (subunit)	

Tabel 9.12 Daftar Istilah⁴

Istilah	Definisi
Adjuvan	Bahan yang digunakan dalam beberapa vaksin untuk membantu menciptakan respons imun yang lebih kuat pada pasien yang menerima vaksin.
Imunogenisitas	Kemampuan vaksin untuk memicu respons imun.
Reaktogenisitas	Gejala khas efek samping ringan yang umum terjadi (misalnya demam, nyeri pada lengan, nyeri otot) yang terjadi segera (beberapa hari) setelah pemberian vaksin, baik di tempat suntikan maupun secara sistemik.
Serokonversi	Menunjukkan bahwa vaksin telah berhasil memicu tubuh untuk memproduksi antibodi terhadap patogen.
Seroproteksi	Kondisi kadar antibodi dalam tubuh cukup tinggi untuk memberikan perlindungan dari infeksi.
Titer	Ukuran kuantitatif dari antibodi di dalam darah yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat kekebalan terhadap penyakit tertentu.

Tabel 9.13 Penggunaan vaksinasi untuk pasien LES²³

Vaksin	Tipe	Penggunaan	Skema Dosis
Influenza	Inaktivasi	Semua LES sesuai ketentuan	Setiap tahun
Pneumokokus - VPC13	Konjugat	Semua LES sesuai ketentuan	Sesuai tabel 9.9
Pneumokokus - PPSV23	Inaktivasi	Semua LES sesuai ketentuan	Sesuai tabel 9.9
Hepatitis B	Subunit	Serologi negatif Hepatitis B atau anti-HBc positif dengan viral load negatif	0, 1, dan 6 bulan Periksa anti-HBs 1–2 bulan setelah dosis terakhir Revaksinasi jika titer <10 IU/L
Hepatitis A	Inaktivasi	Semua LES sesuai ketentuan	0 dan 6 bulan
HPV	Subunit	Pasien LES < 45 tahun	0, 2, dan 6 bulan
Tetanus/difteri	Toksid	Semua LES sesuai ketentuan	Setiap 10 tahun
Poliomyelitis (parenteral)	Inaktivasi	Pasien yang belum atau belum lengkap vaksinasinya	0, 1, dan 6–12 bulan Booster tunggal ≥10 tahun setelah skema selesai
Herpes zoster	Subunit/rekombinan	Semua LES ≥18 tahun	2x pemberian Pada bulan ke-0 dan antara bulan ke-2 sampai bulan ke- 6

Tabel 9.14 Pemberian Vaksinasi pada Pasien LES dengan Pengobatan Glukokortikoid dan imunosupresan^{3,4}

Jenis Vaksin	Glukokortikoid		Metotreksat	c-DMARDS	Rituksimab	IVIg
	Dosis setara prednison <20mg/hari	Dosis setara prednison ≥20mg/hari				
Vaksin Influenza	Direkomendasikan	Direkomendasikan	Setelah vaksinasi influenza, metotreksat dihentikan selama 2 minggu	Direkomendasikan	Direkomendasikan	Direkomendasikan
Vaksin Pneumokokus	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan
Vaksin RZV (Rekombinan Varisela Herpes Zoster)	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan
Human Papillomavirus Vaccine (HPV)	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan
Vaksin Hepatitis A	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan
Vaksin Hepatitis B	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan
Vaksinasi Yellow Fever	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan

Jenis Vaksin	Glukokortikoid			Metotreksat	c-DMARDS	Rituksimab	IVIg
	Dosis setara prednison <20mg/hari	Dosis setara prednison ≥20mg/hari					
Vaksin Meningitis	Direkomendasikan	Tidak direkomendasikan hingga dosis prednison diturunkan <20mg/hari	Direkomendasikan	Direkomendasikan	6 bulan setelah pemberian rituksimab dan 4 minggu sebelum siklus rituksimab selanjutnya	Direkomendasikan	
Vaksin MMR	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 4 minggu sebelum pemberian vaksin	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 4 minggu sebelum pemberian vaksin	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 4 minggu sebelum pemberian vaksin	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 4 minggu sebelum pemberian vaksin	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 6 bulan sebelum pemberian vaksin	Tidak direkomendasikan. Apabila sangat diperlukan maka pemberiannya dianjurkan pasien LES remisi tanpa imunosupresan dengan penghentian obat 8-11 bulan sebelum dosis IVIg) hingga 4 minggu sesudah pemberian vaksin	
Vaksin Dengue	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	Tidak direkomendasikan	

Daftar Pustaka

1. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5(1):1–9.
2. Moon KW. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease: physicians' perspectives. *J Rheum Dis*. 2023;30(2):69–71.
3. 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;79(1):39–52.
4. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2023;75(3):333–348.
5. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, Langham S, Embleton N, Marjenberg Z, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021 Jan 5;60(1):60–72.
6. Chen H-H, Chen Y-M, Chen T-J, Lan J-L, Lin C-H, Chen D-Y. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics*. 2011 Jul;66(7):1177–82.
7. Souza DCC, Santo AH, Sato EI. Mortality Profile Related to Systemic Lupus Erythematosus: A Multiple Cause-of-death Analysis. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):496–503.
8. Suzuki K, Tanaka Y. Infections Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Tackling Two Devils in the Deep Blue Sea. *Indian J Rheumatol*. 2023 May;18(1S).
9. Joo Y Bin, Kim K-J, Park K-S, Park Y-J. Influenza infection as a trigger for systemic lupus erythematosus flares resulting in hospitalization. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):4630.
10. Yildirim R, Oliveira T, Isenberg DA. Approach to vaccination in systemic lupus erythematosus on biological treatment. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1123–1129.
11. Yingyounyong S, Ngamjanyaporn P, Pisitkun P, Boonnak K, Suangtamai T, Thongpradit S, et al. A study of booster dose influenza vaccination responses compared to standard dose in lupus patients: an open-labeled, randomized controlled study. *Clin Exp Med*. 2025 Apr 9;25(1):109.
12. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):1174–81.
13. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2016;68(9):2328–37.
14. Park JK, Kim M, Jung JI, Kim JY. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus

- in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(6):e352–e360.
15. Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS, Kim SJ, Kim S Il, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: A phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):181–90.
 16. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123–33.
 17. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, Salaun B, Alonso Alonso A, Andreadis C, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccines Immunother*. Taylor & Francis; 2021;17(11):4144–54.
 18. Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*. 2017 Jun;26(7):682–9.
 19. Haykir Solay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 May 4;15(5):1177–82.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B Vaccination in Autoimmune Diseases. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2021.
 21. Avery RK. Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. *Cleve Clin J Med*. 2001 Apr 1;68(4):337–48.
 22. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):632–643.
 23. Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Gonçalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM, et al. Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta Reumatol Port*. 2016;41(2):112–30.
 24. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, McNally V, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Reports*. 2021 Dec 17;70(6):1–16.
 25. Zainal N, Tan K, Johari J, Hussein H, Wan Musa WR, Hassan J, et al. Sera of patients with systemic lupus erythematosus cross-neutralizes dengue viruses. *Microbiol Immunol*. 2018 Oct 21;62(10):659–72.
 26. Izmirly AM, Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Haddad EK. Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11.

27. Wang X, Patel C, Giles ML, Burns P, Macartney K, Teh B, et al. Glucocorticoid Dosing and Implications for Vaccination: Evolution of Global Definitions. *Clin Infect Dis*. 2024 Dec 18;
28. Borba EF, Saad CGS, Pasoto SG, Calich ALG, Aikawa NE, Ribeiro ACM, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology*. 2012 Jun 1;51(6):1061–9.
29. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan 28;62(1):64–74.

Perioperatif

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pada pasien LES yang menjalani operasi elektif, direkomendasikan dilakukan pada kondisi remisi atau aktivitas penyakit derajat ringan.	I	A	9,6
2	Pada pasien LES yang akan menjalani prosedur operasi elektif direkomendasikan mendapat penyesuaian dosis obat rutin untuk menghindari komplikasi intraoperasi dan pasca operasi.	II-III	B-C	9,5

1. Pada pasien LES yang menjalani operasi elektif, direkomendasikan dilakukan pada kondisi remisi atau aktivitas penyakit derajat ringan (I/A).

Rekomendasi perioperatif untuk pasien yang dijadwalkan operasi ortopedi atau operasi lain yang mempunyai risiko serupa seperti laparaskopi (apendektomi, kolesistektomi) menurut *Mexican College of Rheumatology* adalah:¹

- 1) Nilai SLEDAI sebelum operasi adalah antara 0-3.
- 2) Pasien yang mempunyai risiko operasi dengan nilai ASA (*American Society of Anesthesiologist*) IV atau V, sebaiknya tidak dioperasi sampai kondisi umumnya membaik.
- 3) Sebelum dilakukan operasi, pasien LES sebaiknya tidak ada tanda dan gejala infeksi yang aktif.

2. Pada pasien LES yang akan menjalani prosedur operasi elektif direkomendasikan mendapat penyesuaian dosis obat rutin untuk menghindari komplikasi intraoperasi dan pasca operasi (II-III/B-C).

Pasien yang mendapat obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang bersifat menghambat COX-2 dapat melanjutkan terapi sedangkan pasien yang mendapat OAINS yang bersifat menghambat COX-1 harus menghentikan terapi 4-5 kali waktu paruh menjelang operasi dan dapat dimulai kembali 2-3 hari paska operasi.

Tabel 9.15 Penyesuaian dosis OAINS pada pasien LES yang mendapat OAINS penghambat COX 1 sebelum operasi

Jenis OAINS	Waktu Paruh (jam)	Waktu pemberhentian sebelum operasi
Naproxen	12-15	3 hari
Ibuprofen	1.6-1.9	10 jam
Diklofenac	2	10 jam
Indometasin	4.5	1 hari
Celecoxib	11	Dosis harian dapat dilanjutkan
Piroksikam	50 (14-158)	

Risiko perdarahan saat operasi meningkat pada pasien yang mendapat terapi aspirin karena obat ini menghambat agregasi platelet setara dengan lama umur trombosit (7-10 hari). Hal tersebut menyebabkan aspirin harus dihentikan 7-10 hari sebelum operasi kecuali pada pasien yang menggunakan aspirin dengan tujuan untuk pencegahan sekunder kejadian serebrovaskular. Alternatif pengobatan anti nyeri dan anti radang perioperatif pada kondisi ini dapat menggunakan paracetamol, prednison dan obat non OAINS seperti tramadol.² Aspirin dapat dimulai kembali 3 hingga 4 hari pasca operasi.³

Penggunaan antikoagulan seperti warfarin pada pasien sindrom antifosfolipid dapat dihentikan 5 hari sebelum tindakan dan diganti dengan heparin dengan berat molekular rendah (*low molecular weight heparin/LMWH*). Heparin berat molekul rendah ini dihentikan pada pagi hari sebelum tindakan. Antikoagulan bisa segera dimulai lagi apabila hemodinamik pasien stabil serta mempunyai risiko perdarahan yang minimal.³

Pada operasi elektif, glukokortikoid harus diturunkan serendah mungkin pada periode 2-3 bulan sebelum operasi sampai dengan dosis < 10 mg prednisolon per hari atau setara. Dosis tersebut harus stabil pada 1-2 minggu sebelum dan saat operasi dilakukan. Penurunan dosis glukokortikoid jangka pendek perioperatif akan menyebabkan terjadinya ketidakstabilan hemodinamik atau hipotensi akibat insufisiensi adrenal. Selain itu ketidakstabilan hemodinamik juga bisa terjadi karena adanya peningkatan kebutuhan kortisol secara fisiologis yang diakibatkan oleh stress pada saat operasi. Pada pasien yang mendapatkan glukokortikoid harian > 20 mg/ hari (belum bisa mencapai <10 mg/hari) menjelang hari operasi direkomendasikan untuk melanjutkan dosis tersebut dan tidak perlu diberikan hidrokortison dosis stress profilaksis maupun pengukuran kadar kortisol.⁴ Rekomendasi ACR 2017 menyebutkan bahwa operasi elektif lutut dan panggul tidak memerlukan dosis GC tambahan selama perioperatif. Pada jenis operasi besar atau kondisi stres fisiologis

(infeksi atau trauma), direkomendasikan pemberian dosis steroid tambahan untuk mencegah komplikasi insufisiensi adrenal.²

Tabel 9.16 Pemberian *stress dose* glukokortikoid perioperatif²

Tingkat stres operasi	Dosis suplementasi glukokortikoid yang diberikan
Prosedur superfisial Biopsi kulit	Tidak diperlukan Pertahankan dosis harian
Minor:	
a. Prosedur dengan anestesi lokal dan durasi <1 jam (contoh: ekstraksi gigi)	Melanjutkan dosis glukokortikoid harian Pada kondisi mendesak bisa ditambahkan hidrokortison saat menuju ruang operasi
b. Kolonoskopi, operasi katarak, <i>carpal tunnel syndrome release</i> , tenosinovektomi, artroplasti lutut	
c. Prosedur ortopedi pada kaki (koreksi <i>hammer toe</i> , <i>toe fusion</i>)	
Sedang: ^a	
a. Penggantian sendi total satu sisi	Hidrokortison 50-100 mg IV intraoperatif di ruang operasi, dilanjutkan dengan dosis 50 mg/8 jam IV pada 24 jam pertama. Pada hari ke-2 operasi, lanjutkan penurunan dosis hingga 24 jam berikutnya atau langsung memulai kembali dosis steroid oral sebelum operasi
b. Rekonstruksi kaki kompleks	
c. Operasi vaskular ekstremitas bawah	
d. Apendektomi tanpa komplikasi	
e. Pengangkatan kandung empedu	
Mayor:	
a. Trauma multipel	Hidrokortison 100 mg IV intraoperatif selama di ruang operasi, selanjutnya berturut-turut dilakukan penurunan dosis yaitu 100 mg /8 jam IV selama 24 jam pertama, 50 mg /8 jam IV pada 24 jam berikutnya, dan melanjutkan dosis oral steroid sebelum operasi pada hari ke-3.
b. Reseksi kolon, penggantian sendi bilateral, revisi artroplasti, fusi spinal multipel	
c. Semua operasi yang memerlukan <i>bypass</i> kardiopulmonar	

^a Pertimbangkan penggunaan steroid sesuai dosis harian sebelum operasi

- Monitor tanda-tanda insufisiensi adrenal (hipotensi) pada periode perioperatif dan pada saat diperlukan penyesuaian dosis stress.
- Lanjutan ke pemberian per oral tergantung pada apakah pasien sudah dapat makan dan minum pasca operasi (pada pasien operasi abdomen, mual).
- Jika terjadi hipotensi pasca operasi, lakukan pelacakan selain insufisiensi adrenal seperti dehidrasi, penyakit kardiovaskular, emboli paru, atau infeksi.

Pada pasien yang mendapat steroid dosis *stress*, pengembalian ke dosis awal sebelum operasi seharusnya dilakukan dalam 48 hingga 72 jam bila memungkinkan, untuk mencegah infeksi atau gangguan penyembuhan luka.²

Metotreksat dapat dilanjutkan selama periode perioperatif tanpa mengganggu penyembuhan atau meningkatkan risiko infeksi. Hidroksiklorokuin pada pasien lupus bisa menurunkan aktivitas penyakit, risiko kardiovaskular, resistensi insulin, kejadian tromboemboli, risiko infeksi dan mortalitas sehingga dapat dilanjutkan selama periode perioperative (**Tabel 9.17**).⁵

Tabel 9.17 Penyesuaian dosis DMARD pada pasien LES sebelum operasi

Jenis imunosupresan (DMARD)	Waktu paruh	Waktu pemberhentian sebelum operasi
Metotreksat	3-10 jam	Pertahankan dosis biasanya
Hidroksiklorokuin	32-50 jam	Pertahankan dosis biasanya
Siklosporin	5-18 jam	Hentikan 1 minggu sebelum dan setelah operasi
Azatioprin	1-3 jam	Pertahankan dosis biasanya
Mikofenolat mofetil	16-18 jam	Hentikan 1 minggu sebelum operasi, mulai lagi 1-2 minggu setelah operasi

American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons pada tahun 2022 mengeluarkan rekomendasi pada pasien yang akan menjalani artroplasti tulang panggul atau lutut. Panduan yang diberikan adalah melanjutkan pemberian DMARD konvensional seperti metotreksat, hidroksiklorokuin, sulfasalazin, dan di mana obat ini tidak meningkatkan risiko infeksi serta dapat menimbulkan *flare* jika dihentikan. Pemberian DMARD biologi harus dihentikan sebelum operasi karena meningkatkan risiko infeksi. Sedangkan DMARD sintetis seperti janus kinase inhibitor harus dihentikan 3 hari sebelum operasi karena dapat meningkatkan risiko infeksi. Pasien yang mendapat glukokortikoid untuk LES, rekomendasi terbaru menyarankan tetap menggunakan dosis rutin harian dibandingkan menaikkan dosis di hari operasi.⁶

Tabel 9.18 Obat-obatan yang masuk dalam panduan ACR 2022 (*update*)⁶

Interval dosis		Rekomendasi waktu operasi sejak pemberian obat yang terakhir
Obat dilanjutkan selama operasi		
DMARDs: lanjutkan obat-obat di bawah ini selama operasi (pada semua pasien)		
Metotreksat	setiap minggu	kapan saja
Hidroksiklorokuin	sekali atau dua kali sehari	kapan saja
Terapi spesifik untuk LES berat: lanjutkan obat-obat di bawah ini selama periode perioperatif serta tetap berkonsultasi dengan ahli reumatologi yang merawat ^a		
Mofetil mikofenolat	dua kali sehari	kapan saja
Azatioprin	sekali atau dua kali sehari	kapan saja
Siklosporin	dua kali sehari	kapan saja
Takrolimus	dua kali sehari (IV atau PO)	kapan saja
Rituximab	IV setiap 4 hingga 6 bulan	bulan ke 4 hingga 6 ^b
Belimumab (SC)	setiap minggu	kapan saja ^b

	Interval dosis	Rekomendasi waktu operasi sejak pemberian obat yang terakhir
Belumimab i.v.	setiap bulan	minggu ke 4 ^b
Anifrolumab ^d	IV setiap 4 minggu	minggu ke 4 ^b
Voklosporin ^d	dua kali sehari	lanjutan ^b
Obat ditunda selama operasi ^c		
Agen biologi: tunda selama operasi		
Rituksimab	2 dosis dalam 2 minggu terpisah setiap 4-6 bulan	bulan ke-7
LES tidak berat: tunda terapi 1 minggu sebelum operasi		
Mofetil mikofenolat	sehari dua kali	satu minggu sdt
Azatioprin	sekali atau dua kali sehari	satu minggu sdt
Siklosporin	dua kali sehari	satu minggu sdt
Takrolimus	dua kali sehari (IV dan PO)	satu minggu sdt
Rituksimab	setiap 4 hingga 6 bulan	bulan ke-7
Belimumab SC	setiap bulan	minggu ke-5
Belimumab IV	setiap minggu	minggu ke-2

DMARDs: *disease modifying antirheumatic drugs*; LES: lupus eritematosus sistemik; IV: intravena; PO: peroral; SC: subkutan; sdt: setelah dosis terakhir

^a LES berat mengindikasikan adanya kondisi yang mengancam organ

^b Rekomendasi berubah dibandingkan 2017

^c Untuk pasien LES yang terapi antireumatik-nya dihentikan sebelum operasi, terapi dimulai kembali ketika luka bekas operasi menunjukkan penyembuhan, jahitan sudah dilepas, tidak ditemukan adanya pembengkakan, kemerahan, rembesan signifikan, maupun tanda infeksi pasca operasi. Biasanya berlangsung 14 hari pasca operasi.

^d Obat ditambahkan 2022

Rekomendasi terapi obat anti reumatik pada LES yang menjalani operasi penggantian sendi panggul dan sendi lutut elektif:⁶

- Melanjutkan dosis metotreksat dan hidroksiklorokuin selama operasi
- Pada pasien LES tidak berat, menunda pemberian mikofenolat mofetil, asam mikofenolat, azatioprin, siklosporin, takrolimus 1 minggu sebelum operasi
- Pada pasien LES tidak berat, menunda pemberian belimumab maupun rituksimab sebelum operasi
- Pada LES berat, melanjutkan dosis mikofenolat mofetil, asam mikofenolat, azatioprin, siklosporin, takrolimus, anifrolumab, dan voklosporin selama pembedahan ^a
- Pada LES berat, melanjutkan belimumab dan merencanakan pelaksanaan operasi pada bulan terakhir dari siklus pengobatan rituksimab ^a

- Semua pasien LES yang mendapat terapi glukokortikoid untuk mengatasi aktifitas penyakitnya, melanjutkan dosis glukokortikoid sebelum operasi lebih baik dibandingkan menaikkan dosis sampai dengan suprafisiologis pada hari operasi

^a Indikasi berubah dari rekomendasi sebelumnya

Daftar Pustaka

1. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2019;15(1):3–20.
2. Deane KD, Tyler KN. Perioperative Management of Patients with Rheumatic Diseases. In: Kolfenbach J, editor. *Rheumatology Secrets*. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2019. p. 106–15.
3. Mak A. Orthopedic surgery and its complication in systemic lupus erythematosus. *World J Orthop*. 2014;5(1):38–44.
4. Albrecht K, Poddubnyy D, Leipe J, Sewerin P, Iking-Konert C, Scholz R, et al. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases: Updated recommendations of the German Society for Rheumatology. *Z Rheumatol*. 2023;82(December 2021):1–11.
5. Franco AS, Iuamoto LR, Pereira RMR. Perioperative management of drugs commonly used in patients with rheumatic diseases: a review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(6):386–390.
6. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, Davis M, Fernandez DR, Figgie M, et al. 2022 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 Care Res (Hoboken)*. 2022 Sep;74(9):1399–408.

BAB X

Pemantauan LES

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pemantauan pasien LES direkomendasikan meliputi aktivitas penyakit, keterlibatan dan kerusakan organ, efek samping dan toksisitas obat, penyakit komorbid, serta kualitas hidup.	II	B	9,6
2	Waktu pemantauan aktivitas LES direkomendasikan berdasarkan tingkat aktivitas penyakit.	II	B	9,7
3	Tujuan pemantauan aktivitas LES direkomendasikan mencapai remisi atau LLDAS, mencegah kekambuhan, dan menurunkan perburukan kerusakan organ.	II	B	9,7
4	Monitor densitas massa tulang / <i>bone mass density</i> (BMD) direkomendasikan untuk mencegah osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid.	I	A	9,6

Perjalanan LES sangat fluktuatif ditandai dengan periode kekambuhan dan remisi. Setiap gejala kekambuhan perlu dideteksi dan ditatalaksana dengan cepat dan tepat untuk mencegah komplikasi yang lebih buruk. Pencapaian ini dilakukan melalui pemantauan pasien secara berkala dan bersifat jangka panjang. Pemantauan pasien LES perlu melibatkan kerja sama tim yang terdiri atas dokter di fasilitas kesehatan primer, dokter spesialis khususnya dengan kompetensi yang sesuai sebagai dokter pemerhati lupus, paramedis, ahli farmasi, dan keluarga pasien. Pemantauan secara tim dapat mendeteksi temuan gejala kekambuhan atau toksisitas obat pada tahap lebih awal serta gejala lain yang memerlukan tatalaksana yang berbeda.^{1,2}

Pemantauan pasien LES meliputi aktivitas penyakit, keterlibatan dan kerusakan organ, efek samping dan toksisitas obat, penyakit komorbid, serta kualitas hidup. Pemantauan dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium secara berkala (**Tabel 10.1**). Frekuensi pemantauan didasarkan atas aktivitas penyakit, tingkat keparahan, keterlibatan organ, serta jenis dan respon terapi. Pasien LES aktif memerlukan pemantauan setiap empat minggu pada periode awal dan dilanjutkan setiap tiga bulan seiring dengan perbaikan aktivitas penyakit. Sebagian besar pasien LES dengan aktivitas ringan tetapi secara serologi aktif, pemantauan cukup setiap tiga bulan, sedangkan pasien tanpa aktivitas penyakit, riwayat keterlibatan ginjal sebelumnya, atau riwayat kerusakan organ dapat dipantau setiap 6-12 bulan.²⁻⁵

Tabel 10.1 Poin umum pemantauan pasien LES²

Anamnesis	Demam, perubahan berat badan, kelelahan, ruam baru, peningkatan kerontokan rambut, nyeri dada pleuritik, nyeri dan radang sendi
Pemeriksaan fisik	Radang sendi, ruam/lesi diskoid, alopesia, ulkus membran mukosa, lesi vaskulitis, pemeriksaan funduskopi, edema, dan temuan lain sesuai anamnesis <i>review of system</i>
Pemeriksaan penunjang (rutin)	Hematologi, kimia darah, urinalisis, serologi, radiologi

A. Pemantauan aktivitas penyakit LES

Pemantauan aktivitas penyakit diperlukan untuk menentukan pilihan terapi pada pasien LES.⁵ Pemantauan aktivitas penyakit dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan evaluasi indeks aktivitas penyakit.²⁻⁵ Hal yang perlu diketahui dari anamnesis adalah riwayat perburukan gejala atau munculnya gejala baru. Sementara itu, pemeriksaan fisik terdiri atas tanda vital (tekanan darah, frekuensi denyut nadi, berat badan) dan pemeriksaan lain sesuai dengan manifestasi klinis pada pasien. Pemeriksaan penunjang meliputi pemeriksaan hematologi, serologi, urine, radiologi, dan lain-lain sesuai dengan indikasi (**Tabel 10.2**).³⁻⁵ ACR 1997 merekomendasikan jika terdapat keterlibatan ginjal maka disarankan pemeriksaan laboratorium berupa kolesterol, alkalin fosfat, kalsium, fosfor, natrium, dan kalium dilakukan setiap bulan atau lebih.²

Salah satu instrumen pemantauan aktivitas penyakit LES adalah SLEDAI dan MEX-SLEDAI. Instrumen ini mengelompokkan LES menjadi tanpa aktivitas (0), aktivitas ringan (1-5), aktivitas sedang (6-10), aktivitas tinggi (11-19), dan aktivitas sangat tinggi (≥ 20). SLEDAI juga digunakan untuk menentukan luaran penyakit yaitu kambuh (peningkatan skor >3), membaik (penurunan skor >3), persisten aktif (perubahan skor $\pm 1-3$), dan remisi (skor 0).⁶⁻⁹

Tabel 10.2 Pemantauan pasien LES sesuai aktivitas penyakit³⁻⁵

Pemeriksaan	Pemantauan (penyakit aktif)	Pemantauan (penyakit stabil)	Kehamilan
Riwayat Penyakit dan Pemeriksaan			
Anamnesis	√	√	riwayat kehamilan
Pemeriksaan klinis	√	√ ^a	√
Tanda vital	√	√	√
Evaluasi terapi	√	√	√
Pemeriksaan darah			
Darah perifer lengkap	√	√	√
Penapisan anemia	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Fungsi ginjal (ureum/kreatinin serum, eGFR)	√	√	√
Kalsium	√ ^a	√ ^a	√
Fungsi hati	√ ^a	√ ^a	√
Kreatin kinase	√ ^a	√ ^a	√ ^a
CRP	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Vitamin D3	√ ^a	Setiap tahun	√
Fungsi tiroid	√ ^a	√ ^a	√
Serologi			
Anti-dsDNA, komplemen C3/C4	√	√	√
APL (LA, ACA, anti-beta2- gliko-protein)	√ ^a	√ ^a	Diulang bila sebelumnya (-)
Antibodi anti-Ro/La, anti-RNP, anti-SM	-	-	Diulang bila sebelumnya (-)
Imunoglobulin	√ ^a	Setiap tahun ^a	√ ^a
Test Coombs direk	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Urine			
Urinalisis (proteinuria, hematuria, leukosituria, nitrit untuk mengeksk-lusi infeksi)	√	√	√
Rasio protein/kreatinin atau protein 24 jam	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Urine mikroskopik (dan kultur)	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Pemeriksaan lain			
Mikrobiologi (lainnya)	√ ^a	√ ^a	√ ^a

Pemeriksaan	Pemantauan (penyakit aktif)	Pemantauan (penyakit stabil)	Kehamilan
Biopsi (kulit, ginjal)	√ ^a	√ ^a	√ ^b
Faal paru	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Neurofisiologi	√ ^a	√ ^a	√ ^a
EKG	√ ^a	√ ^a	√ ^a
Radiologi			
Foto polos toraks	√ ^a	√ ^a	√ ^b
Radiologi lain (USG, CT, MRI, BMD)	√ ^a	√ ^a	√ ^b
Skor aktivitas penyakit dan kerusakan			
BILAG (Indeks BILAG 2004) atau	√ ^a	Setiap tahun	BILAG2004P ^c
SLEDAI (SLEDAI-2K atau SELENA SLEDAI); MEX-SLEDAI	√ ^a	Setiap tahun	SLEPDAI ^d
Indeks Kerusakan SLICC/ACR	√ ^a	Setiap tahun	√

Keterangan: ^a bila terdapat indikasi; ^b bila terdapat indikasi dan manfaat lebih besar dibandingkan dengan risiko; ^c BILAG2004 untuk kehamilan; ^d SLEPDAI untuk kehamilan; LA: *Lupus anticoagulant*, ACA: *Anti Cardiolipin Antibody*

B. Pemantauan keterlibatan dan kerusakan organ pada LES

Pasien LES berisiko terhadap kerusakan organ yang disebabkan oleh aktivitas penyakit, terapi, dan faktor lain. Kerusakan organ dapat bersifat permanen dan memburuk seiring dengan perjalanan waktu. Risiko kerusakan organ dapat dipantau melalui instrumen *SLICC/ACR Damage*. Suatu manifestasi klinis dianggap sebagai kerusakan jika muncul setelah awitan penyakit lupus dan menetap minimal selama 6 bulan.^{4-6,9} Pemantauan kerusakan organ dengan SLICC/ACR dilakukan setiap tahun untuk pasien dewasa dan anak.⁴ **Lihat Bab XIII Lampiran 7**

C. Pemantauan penyakit komorbid pada LES

Pasien LES berisiko tinggi terhadap penyakit komorbid seperti infeksi, penyakit kardiovaskular pembuluh darah perifer prematur, osteoporosis, nekrosis avaskular, dan keganasan. Penyakit komorbid perlu dideteksi dan ditatalaksana sebagai bagian dari penatalaksanaan pasien LES secara terintegrasi. Penyakit komorbid dapat dicegah dengan memodifikasi faktor risikonya seperti status vaksinasi, hipertensi, dislipidemia, diabetes, obesitas, kebiasaan merokok, serta asupan kalsium dan vitamin D. Pasien LES juga memerlukan pemeriksaan mata setiap 1-5 tahun, terutama menilai efek samping hidroklorokuin.

Evaluasi faktor risiko dilakukan pada saat diagnosis awal dan minimal setiap tahun setelahnya.^{3,4}

D. Pemantauan efek samping dan toksisitas obat pada LES

Penggunaan terapi LES memerlukan kecermatan untuk memastikan keamanannya.² Terapi LES berisiko menyebabkan kelainan seperti sitopenia, kelainan fungsi ginjal, dan kelainan fungsi hati. Risiko kelainan tersebut juga dapat disebabkan oleh perjalanan penyakit LES itu sendiri sehingga sulit ditentukan penyebabnya.³ Pencatatan regimen obat yang pernah diterima oleh pasien sangat penting mengingat obat bersifat polifarmasi banyaknya obat dari sejumlah spesialis akibat keterlibatan berbagai organ dan tingginya risiko efek samping obat (**Tabel 10.3**).⁵

Tabel 10.3 Strategi pemantauan obat pada penyakit LES^{2,10-17}

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
Salisilat, OAINS	Perdarahan saluran cerna, hepatotoksitas, toksisitas ginjal, hipertensi	Tekanan darah, DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT, SGPT	Tekanan darah (secara berkala), feses gelap/ hitam, dispepsia, mual/ muntah, nyeri abdomen, sesak napas, edema	• DPL dan kreatinin serum, SGOT, SGPT
Kortikosteroid	Hipertensi, hiperglikemia, diabetes, hiperlipidemia, hipokalemia, osteoporosis, nekrosis avaskular, katarak, penambahan berat badan, infeksi, retensi cairan	Tekanan darah, kepadatan tulang, glukosa, kalium, kolesterol, trigliserida	Poliuria, polidipsi, edema, sesak, tekanan darah (secara berkala), perubahan fungsi penglihatan, nyeri tulang	• Glukosa urine (tiap 3-12 bulan) atau glukosa darah (tiap tahun) • Kolesterol total (tiap tahun) • Kepadatan tulang (tiap tahun) • Mata (tekanan intraokular/ katarak)

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
HCQ	Kerusakan makula ireversibel, alergi kulit, hiperpigmentasi kulit, intoleransi saluran cerna (dosis tinggi)	Funduskopi jika usia >40 tahun atau riwayat penyakit mata, DPL, SGOT, SGPT, albumin, kreatinin serum, panel kimia	Funduskopi dan lapang pandang (dalam 1 tahun pertama penggunaan obat) ^a	• SD OCT jika ada makulopati^b
AZA	Mielosupresi, hepatotoksitas, kelainan limfoproliferasi	DPL, kreatinin serum, SGOT, SGPT, albumin, panel kimia, uji TPMT ^c	Gejala mielosupresi	• DPL (tiap 4-12 minggu atau 1-2 minggu jika ada perubahan dosis) • Kreatinin serum (tiap 6 bulan) • SGOT, SGPT • <i>Pap smear</i> (secara berkala)
CYC	Mielosupresi, kelainan mieloproliferasi, keganasan, imunosupresi, sistitis hemoragik, infertilitas sekunder	DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT/SGPT	Gejala mielosupresi, hematuria, infertilitas	• DPL • Urinalisis (tiap bulan selama pengobatan) • Sitologi urine jika ada hematuria • <i>Pap smear</i> (tiap tahun)
MTX	Mielosupresi, fibrosis hati, sirosis, infiltrat pulmonal, Fibrosis	DPL, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, albumin, bilirubin, panel kimia, alkalin fosfatase, radiologi toraks (dalam 1 tahun), serologi hepatitis B dan C (pada pasien berisiko tinggi)	Gejala mielosupresi, sesak napas, mual/muntah, ulkus oral	• DPL (tiap 2-4 minggu dalam 3 bulan pertama dan setelah perubahan dosis, selanjutnya tiap 8-12 minggu) • Albumin (tiap 4-12 minggu) • Urinalisis • Alkalin fosfatase (tiap 12 minggu)

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
MMF/MPA	Hepatotoksisitas, infeksi (dosis tinggi)	DPL, panel kimia, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, radiografi toraks	Gejala infeksi dan hepatotoksisitas	DPL, SGOT/SGPT (tiap 2 minggu selama 1 bulan, dilanjutkan tiap 1-2 bulan, dan dilanjutkan berkala)
Takrolimus	Toksisitas ginjal, hipertensi, hiperkoles-terolemia, toksisitas saraf, diabetes melitus, hiperkalemia, hipomagnesemia, kardiomiopati	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	Sistem saraf	- Tekanan darah (secara berkala) - Profil lipid - Kreatinin serum (tiap 2 minggu selama 3 bulan pertama, dilanjutkan tiap 4 minggu) - SGOT dan SGPT - Bilirubin
Siklosporin	Hipertensi, hiperlipidemia, hiperplasia gingiva, toksisitas ginjal, disfungsi hati, hipertrikosis, hiperurisemia, parastesia		Pemeriksaan gingiva, kulit, tekanan darah (secara berkala)	
Rituksimab	Reaksi infus, neutro-penia, infeksi berat	DPL	Gejala infeksi	DPL
Belimumab	Infeksi, reaksi infus, hipersensitivitas, insomnia, depresi, ide bunuh diri, keganasan, <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> (PML)	Riwayat gangguan jiwa sebelumnya, DPL	Gejala infeksi, pemeriksaan psikiatri	DPL

Obat	Pemantauan Toksisitas	Evaluasi awal	Pemantauan	
			Penilaian sistem	Laboratorium
Anifrolumab	Infeksi, reaksi infus, hipersensitivitas	DPL, urinalisis, SGOT atau SGPT Kreatinin, (tidak direkomendasi untuk nefritis atau Neuropsikiatrik LES	Gejala infeksi terutama saluran napas, saluran kencing atau herpes Zoster	• DPL
Voclosporin	Nefrotoksik akut/kronis, Hipertensi, neurotoksik, liver injury (jaundice)	DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT atau SGPT, tekanan darah	Penurunan LFG ginjal, peningkatan tekanan darah	• DPL, kreatinin, SGOT, SGPT, kalium, magnesium
IVIG	<i>Acute kidney injury</i>	DPL, kreatinin serum, BUN	Riwayat penyakit ginjal	• BUN dan kreatinin serum selama dan beberapa hari setelah terapi
Plasmaferesis	<i>Rebound phenomenon</i> , infeksi di area pemasangan akses vena			

Keterangan: AZA: azatioprin, CYC: siklofosamid, CQ: klorokuin, HCQ: hidroksiklorokuin, IA: intraartikular, IM: intramuskular, MMF: mofetil mikofenolat, MPA: asam mikofenolat, MTX: metotreksat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IVIG: *intravenous immunoglobulin*; DPL: darah perifer lengkap

^aRekomendasi AAO: pemeriksaan selanjutnya dilakukan setiap tahun setelah lima tahun penggunaan obat atau lebih awal jika terdapat faktor risiko mayor (lihat **Tabel 6.4** pada **Pengelolaan Pasien LES**)

^bSD OCT = *spectral-domain optical coherence tomography*

^cTPMT = Thiopurine Methyltransferase

Daftar Pustaka

1. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(25):423–32.
2. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1785–96.
3. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1–e45.

4. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015;67(10):1440–1452. Available from: <https://doi.org/10.1002/acr.22591>
5. Fernando MM, Isenberg DA. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005;64(4):524–527. Available from: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.015248>
6. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):100–4.
7. Mkdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015;17(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>
8. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011;50(5):982–988. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq376>
9. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685–708.
10. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;40(6):559–575. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.07.010>
11. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–1394.
12. Frangou EA, Bertsias G, Boumpas DT. Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment. In: *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 533–41.
13. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017;13(1):35–41. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212659>
14. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus* [Internet]. 2001;10(3):165–70. Available from: <https://doi.org/10.1191/096120301672970034>
15. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015;18(2):154–163. Available from: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12463>
16. Hui-Yuen JS, Li XQ, Askanase AD. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2015;7(4):115–121. Available from: <https://doi.org/10.1177/1759720X15588514>
17. Heyneman CA, Gudger CA, Beckwith J V. Intravenous immune globulin for inducing remissions in systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1997;31(2):242–244. Available from: <https://doi.org/10.1177/106002809703100218>

BAB XI

Prognosis

Selama lima dekade terakhir, angka kesintasan pasien dengan LES dalam 5 tahun dan 10 tahun meningkat secara global. Peningkatan ini dinilai cukup signifikan dari 74,8% dan 63,3% pada tahun 1950-an menjadi 94,8% dan 91,4% pada tahun 2000-an. Adapun angka kesintasan 5 tahun di beberapa negara yaitu 92,6% di Eropa, 88,1% di Amerika Utara, 87,9% di Asia, 86,2% di Amerika Latin dan Karibia, 74,8% di Afrika, dan 59,1% di Oseania.¹ Tiga negara di Asia yang memiliki angka kesintasan 5 tahun tertinggi yaitu Cina (98%), Hongkong (97%), dan Korea Selatan (94%).² Kelainan ginjal menjadi prediktor negatif terhadap angka kesintasan 5 tahun. Sementara itu, kelainan neuropsikiatri menjadi prediktor negatif pada angka kesintasan 5 tahun dan 10 tahun.¹

Sebuah penelitian kohort retrospektif menggunakan data tahun 2014-2019 menunjukkan kesintasan lima tahun pasien LES di RS Cipto Mangunkusumo sebesar 88%, dengan rerata kesintasan 56 bulan (95%CI 55-57).³ Data *Hasan Sadikin Lupus Registry* antara tahun 2008 hingga 2020 menunjukkan kesintasan selama 1, 5, dan 10 tahun berturut-turut sebesar 95,6%; 89,7%; dan 82,1%. Infeksi menjadi penyebab kematian terbanyak (40,8%).⁴

Perbaikan angka kesintasan ini antara lain disebabkan oleh perbaikan tatalaksana penyakit dan komorbidnya. Perbaikan tatalaksana meliputi penggunaan imunosupresan lebih agresif, penggunaan antimalaria, serta penggunaan kortikosteroid yang lebih rasional untuk menurunkan aktivitas penyakit dan mencegah kerusakan organ.⁵

Meskipun angka kesintasannya meningkat, angka mortalitas LES dinilai masih cukup tinggi. Angka mortalitas LES mencapai 2,6-3 kali lebih tinggi dibandingkan populasi secara umum.^{5,6} Menurut etiologinya, kematian pasien LES karena infeksi adalah 5 kali, kelainan ginjal 4-8 kali, kelainan serebrovaskular 2-3 kali, dan kelainan kardiovaskular 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Di antara penyebab kematian tersebut, infeksi dan kelainan kardiovaskular masih cenderung tinggi di negara-negara Asia dibandingkan dengan Eropa-Amerika.^{1,2}

Kerusakan organ merupakan luaran LES yang memengaruhi prognosis jangka panjang dan meningkatkan risiko mortalitas. Wang dkk (2018) menemukan peningkatan kerusakan organ dari 13,4% pada awal penelitian menjadi 28,4% pada tahun keenam penelitian. Kerusakan organ tersering melibatkan sistem

muskuloskeletal (32,14%), neuropsikiatri (17,86%), paru (10,71%), pembuluh darah perifer (9,52%), dan mata (9,52%). Onset yang terjadi pada usia >50 tahun serta adanya kerusakan organ sebelumnya merupakan prediktor yang dapat digunakan untuk memprediksi kerusakan organ lebih lanjut. Risiko kerusakan organ pada LES dapat meningkat karena kekambuhan (RR 2,184; $p=0,014$). Kekambuhan seringkali melibatkan renal (30,40%), mukokutaneus (29,52%), hematologi (14,10%), artikular (12,77%), dan neuropsikiatri (3,52%).⁷

Mengontrol aktivitas penyakit sampai dengan remisi atau LLDAS, mencegah kekambuhan, dan menurunkan perburukan kerusakan organ harus menjadi tujuan penatalaksanaan pasien LES untuk memperbaiki prognosisnya.⁸ Definisi LLDAS⁹ meliputi:

1. Skor SLEDAI-2K ≤ 4 tanpa disertai aktivitas pada sistem organ mayor (ginjal, sistem saraf pusat, jantung paru, vaskulitis, demam) dan tanpa adanya anemia hemolitik atau aktivitas gastrointestinal
2. Tidak ditemukan manifestasi baru dari aktivitas penyakit lupus dibandingkan dengan penilaian sebelumnya
3. *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI PGA ≤ 1 (skala 0-3)
4. Dosis prednisolon saat ini $\leq 7,5$ mg/hari atau setara
5. Pengobatan imunosupresan dan/atau agen biologis yang telah disetujui, dapat ditoleransi dengan baik pada dosis standar pemeliharaan

Pasien yang mencapai LLDAS terbukti memiliki kualitas hidup yang lebih baik dan kerusakan organ yang lebih sedikit.^{8,9} Definisi remisi menurut konsensus *Definition of Remission in SLE* (DORIS) adalah tidak ditemukan aktivitas penyakit secara klinis (cSLEDAI=0) (tanpa melihat hasil anti-dsDNA atau komplemen), PGA $<0,5$ (0-3), prednisolon ≤ 5 mg/hari dan stabil dengan obat antimalaria, imunosupresan atau agen biologik.¹⁰

Daftar Pustaka

1. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):830-9.
2. Jakes RW, Bae S, Louthrenoo W, Mok C, Navarra S, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res*. 2012;64(2):159-68.
3. Utomo WN, Hidayat R, Wibowo RSA, Koesnoe S, Rinaldi I, Purnamasari R. D, et al. 5 Year Survival of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients at RSCM and Predispose Factors: A Retrospective Cohort Study. *Indones J Rheumatol*. 2025;17(1):823-31.

4. Ghassani NG, Sofiatin Y, Susandi E, Hamijoyo L. Risk of mortality in systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: A retrospective cohort study. *Lupus*. 2025;0(0). doi:10.1177/09612033251367248
5. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2014;66(4):608–16.
6. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727–734.
7. Wang Z, Li M, Wang Y, Xu D, Wang Q, Zhang S. Long-term mortality and morbidity of patients with systemic lupus erythematosus: a single-center cohort study in China. *Lupus*. 2018;27(5):864–869.
8. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):342–350.
9. Franklyn K, Lau CS, Navarra S V, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615–21.
10. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: Final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):1–8.

BAB XII

Sistem Rujukan dan Fungsi Konsultatif

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Pengenalan tanda dan gejala LES, serta menjalankan sistem rujukan ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut (FKTL) direkomendasikan untuk dilakukan dokter umum.	IV	D	9,5
2	Penegakan diagnosis, evaluasi aktivitas dan derajat penyakit, perencanaan pengobatan, dan pemantauan aktivitas penyakit direkomendasikan untuk dilakukan oleh dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi atau subspecialis lain yang terkait.	IV	D	9,7
3	LES yang refrakter/mengancam nyawa/kambuh (<i>flare</i>) direkomendasikan untuk dirujuk ke subspecialis reumatologi dan/atau subspecialis yang terkait.	IV	D	9,8
4	Pasien LES yang sudah mengalami remisi selama 6 bulan direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk dirujuk balik ke fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) yang memiliki ketersediaan hidroksiklorokuin.	IV	D	9,2
5	Pasien LES dalam keadaan remisi yang telah dirujuk balik ke FKTP direkomendasikan untuk dilanjutkan terapinya oleh dokter umum.	IV	D	9,2

1. Pengenalan tanda dan gejala LES, serta menjalankan sistem rujukan ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut (FKTL) direkomendasikan untuk dilakukan dokter umum (IV/D).

Sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa median keterlambatan diagnosis untuk LES di Eropa adalah ≈ 2 tahun dan ≈ 1 tahun di Prancis.^{1,2} Hal ini sebagian besar disebabkan oleh kelangkaan penyakit ini, gejala awal yang sangat beragam atau polimorfik, dan kurangnya biomarker yang sangat spesifik untuk membantu menegakkan diagnosis. Keterlambatan dalam diagnosis LES dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain adalah latar belakang etnis dan/atau latar belakang sosial ekonomi.² Secara umum, diagnosis dini LES sangat bermanfaat, dengan intervensi dini pada pasien LES dapat meningkatkan keberhasilan tatalaksana jangka pendek dan jangka panjang. Namun, bukti yang mendukung asumsi ini, masih sangat terbatas.² Sebuah analisis basis data administrative pada pasien LES menunjukkan bahwa pasien LES yang

dapat diagnosis secara dini (onset LES hingga terdiagnosis < 6 bulan) memiliki tingkat *flare* dan rawat inap yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan diagnosis pada fase lanjut (≥ 6 bulan).^{2,3}

Pada kelompok studi berpasangan dari 4.166 pasien per kelompok, didapatkan pada kelompok diagnosis dini memiliki tingkat *flare* ringan dengan nilai RR 0,95 (95% CI 0,93–0,96), mengalami *flare* sedang dengan RR 0,96 (95% CI 0,94–0,99), dan mengalami *flare* berat RR 0,87 (95% CI 0,82–0,93), yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok diagnosis lanjut. Tingkat rawat inap yang lebih rendah dengan nilai RR 0,80 (95% CI 0,75–0,85) pada kelompok diagnosis dini dibandingkan kelompok diagnosis lanjut.³

Studi multisenter yang dilakukan oleh SIG LES oleh *India Rheumatology Association* mendapatkan bahwa keterlambatan dalam diagnosis LES didapatkan pada pasien dengan strata sosial ekonomi rendah dan juga pada pasien yang mengalami gejala pada satu organ saja, dan tidak dipengaruhi dengan jarak dengan pusat layanan kesehatan.⁴ Sebuah fokus grup diskusi yang melakukan identifikasi terhadap hal-hal yang memengaruhi atau mendisrupsi alur pelayanan pasien untuk menegakan diagnosis LES di negara-negara Eropa, mendapatkan bahwa kurangnya pelatihan umum atau layanan primer di bidang penyakit autoimun serta kompleksitas interpretasi ANA memengaruhi alur rujukan pasien-pasien terduga LES.² Sedangkan di Amerika Serikat didapatkan bahwa melakukan pemeriksaan ANA seringkali dikaitkan dengan sumber daya pasien dan sistem asuransi kesehatan yang memerlukan beberapa jenis pemeriksaan atau persyaratan tertentu untuk dapat melanjutkan ke pemeriksaan ANA ataupun intervensi tertentu.^{2,5}

Kendala signifikan terhadap rujukan tepat waktu adalah kurangnya kesadaran dokter layanan kesehatan primer tentang reumatologi sebagai spesialisasi dan kebutuhan spesifik pasien lupus. Kurangnya pengetahuan ini dapat menyebabkan kesalahan diagnosis dan penatalaksanaan yang tidak tepat oleh non-spesialis, sehingga menunda perawatan yang tepat. Pada sebuah studi yang melibatkan 786 dari 833 pasien yang memenuhi kriteria *Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria* (SLICC), nilai median keterlambatan dalam rujukan ke spesialis adalah 1 bulan, dengan rentang keterlambatan antara 1 hingga 192 bulan. Penyebab utama keterlambatan rujukan adalah penatalaksanaan LES oleh spesialis lain, bukan oleh ahli reumatologi (93%). Selain itu, lebih dari 25% praktisi perawatan primer tidak menyadari reumatologi sebagai spesialisasi, dan persentase pasien yang serupa menerima diagnosis yang salah dari dokter umum mereka. Rujukan dini (dalam 6 bulan) dikaitkan dengan prevalensi komplikasi sistemik yang lebih rendah, termasuk

keterlibatan paru, gastrointestinal, pembuluh darah perifer, sistem saraf pusat, dan oftalmik. Prediktor signifikan untuk rujukan dini meliputi keluhan berupa nyeri sendi, rambut rontok, dan penurunan berat badan. Sebaliknya, gejala seperti keterlibatan paru, fenomena Raynaud, dan trombositopenia, lebih mungkin mengarah pada rujukan ke spesialis lain.⁶

Lupus adalah gangguan kompleks dengan presentasi, perjalanan penyakit, dan prognosis yang bervariasi. Walaupun insidennya yang meningkat tiga kali lipat selama periode tahun 50-90 an, sebagian besar dokter umum dan dokter spesialis penyakit dalam tidak memiliki pengalaman yang memadai dalam penanganan penyakit LES yang mengancam jiwa dengan tingkat keparahan sedang hingga berat. Berdasarkan ACR 1999, tugas utama dokter umum dalam diagnosis dan penanganan pasien LES meliputi diagnosis dini, rujukan yang tepat, pemantauan pasien dengan penyakit ringan dan stabil, serta kolaborasi dengan spesialis dalam penanganan penyakit LES berat.^{7,8} Berdasarkan pertimbangan tersebut pasien LES membutuhkan pelayanan berbagai tingkat disiplin ilmu, termasuk dokter umum, Spesialis Penyakit Dalam, Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis Reumatologi atau Subspesialis lain, serta spesialis lain yang terkait. Mekanisme rujukan pasien LES bisa terjadi timbal balik antara dokter umum dengan Spesialis Penyakit Dalam/ Subspesialis Reumatologi/ subspesialis lain serta spesialis lain. Dokter umum melakukan rujukan ke Spesialis Penyakit Dalam/Subspesialis Reumatologi/ subspesialis lain atas indikasi:

- 1) Memastikan diagnosis LES.
- 2) Menentukan derajat aktivitas LES.
- 3) Menilai hasil pemeriksaan penunjang/laboratorium, seperti pemeriksaan serologi/ imunologi.

2. Penegakan diagnosis, evaluasi aktivitas dan derajat penyakit, perencanaan pengobatan, dan pemantauan aktivitas penyakit direkomendasikan untuk dilakukan oleh dokter spesialis penyakit dalam atau subspesialis reumatologi atau subspesialis lain yang terkait (IV/D).

Mengevaluasi aktivitas penyakit pada pasien LES sangat penting untuk perencanaan pengobatan yang efektif dan meningkatkan luaran pasien. Penilaian aktivitas penyakit membantu memahami tingkat keparahan dan perkembangan penyakit, yang selanjutnya memengaruhi keputusan pengobatan dan strategi manajemen pasien. Mengevaluasi aktivitas penyakit memungkinkan penyesuaian rencana perawatan. Pasien dengan aktivitas

penyakit tinggi seringkali memerlukan perawatan yang lebih agresif, dan juga memerlukan terapi yang lebih intensif untuk mencegah *flare* dan kerusakan organ, dibandingkan dengan pasien dengan aktivitas penyakit rendah.

Sebuah studi kohort yang bertujuan untuk membandingkan pendekatan diagnostik dan strategi pengobatan untuk pasien LES yang ditangani oleh dokter spesialis reumatologi dibandingkan dengan pasien yang ditangani oleh dokter spesialis lain mendapatkan dari total 325 pasien LES yang ikut serta dalam penelitian ini, 227 pasien ditangani secara eksklusif oleh dokter spesialis reumatologi, 34 pasien ditangani sepenuhnya hanya ditangani oleh dokter spesialis lainnya seperti nefrologi, hematologi, atau penyakit menular dan 64 pasien menerima perawatan dari multidisiplin ilmu dokter spesialis reumatologi dan spesialis lainnya. Pada kelompok non-reumatologi dan kelompok multidisiplin menunjukkan karakteristik penyakit yang serupa dengan kelompok reumatologis. Perbedaan signifikan diamati dalam pengujian diagnostik dan pola pengobatan, dimana Pemeriksaan Antibodi Antifosfolipid (aPL) pada kelompok pasien non-reumatologi secara signifikan lebih jarang menjalani pemeriksaan aPL (68%) dibandingkan dengan kelompok reumatologi (94%), dengan signifikansi statistik $P = 0,001$. Terapi HCQ secara substansial lebih jarang pada kelompok non-reumatologi (12%) dibandingkan dengan kelompok reumatologi (78%), secara signifikansi ($P < 0,001$). Studi ini menyimpulkan bahwa, dokter bukan subspecialis reumatologi tidak secara rutin memeriksa aPL pada semua pasien LES dan jarang meresepkan HCQ. Temuan ini menyoroti kebutuhan penting untuk meningkatkan komunikasi dan kesepakatan di antara berbagai spesialis medis yang terlibat dalam perawatan pasien LES.⁹ Manifestasi klinis LES yang beragam menimbulkan tantangan dalam penilaian aktivitas penyakit. Indeks yang berbeda mungkin diperlukan untuk menangkap spektrum penuh aktivitas penyakit di berbagai sistem organ.¹⁰

Penilaian aktivitas penyakit secara berkala membantu dalam menyesuaikan pengobatan, seperti glukokortikoid dan imunosupresan, untuk meminimalkan efek samping dan mempertahankan pengendalian penyakit. Sebuah studi yang dilakukan pada unit reumatologi di Pisa-Italia, mendapatkan bahwa *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) pada pasien LES tidak dipengaruhi secara signifikan oleh perjalanan penyakit jangka panjang. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas penyakit bukanlah penentu utama persepsi pasien terhadap status Kesehatan, namun demikian, evaluasi diri pasien terhadap aktivitas penyakit dipengaruhi oleh pola penyakit dari waktu ke waktu. Periode aktivitas penyakit *relaps* dan remisi yang bergantian tampaknya dipengaruhi

oleh kurangnya evaluasi mandiri pasien terhadap status penyakit mereka pada pasien yang mengalami remisi atau gejala ringan dalam waktu yang lama. Jadi, meskipun pengukuran HRQoL objektif mungkin tidak berbeda secara signifikan di berbagai pola aktivitas penyakit pada LES, persepsi subjektif terhadap aktivitas penyakit sangat berpengaruh, terutama pada pasien yang mengalami pola kambuh-remisi.¹¹

Sebuah studi kohort yang bertujuan untuk menilai dampak aktivitas penyakit di dunia nyata terhadap luaran yang dilaporkan pasien/*patient-reported outcomes* (PROs) dan pemanfaatan sumber daya layanan kesehatan/*healthcare resource utilization* (HCRU) pada individu dengan LES mendapatkan hasil bahwa pasien dengan aktivitas penyakit tinggi memiliki kemungkinan 2,6 kali lebih tinggi untuk mengalami *flare* dalam 12 bulan terakhir, dan pasien dengan tingkat aktivitas penyakit yang lebih tinggi memiliki 28% lebih banyak konsultasi layanan kesehatan dan 3,4 kali lipat lebih tinggi untuk kemungkinan dirawat di rumah sakit dalam 12 bulan dibandingkan dengan mereka yang tingkat aktivitas penyakitnya rendah.¹²

Kesimpulannya, diagnosis LES, evaluasi aktivitas penyakit pada LES merupakan bagian integral dari optimalisasi strategi pengobatan dan peningkatan luaran pasien direkomendasikan untuk dilakukan oleh dokter spesialis penyakit dalam atau subspesialis reumatologi atau subspesialis lain yang terkait. Evaluasi komprehensif ini tidak hanya membantu dalam menyusun rencana pengobatan tetapi juga meningkatkan kualitas hidup pasien LES secara keseluruhan. Dokter umum melakukan rujukan ke Spesialis Penyakit Dalam/ Subspesialis Reumatologi/subspesialis lain atas indikasi:

- 1) Untuk mendapatkan pedoman serta melanjutkan penatalaksanaan pasien LES yang sudah mengalami remisi.
- 2) Untuk menatalaksana LES dengan komplikasi atau LES yang mengancam kehidupan.
- 3) Untuk mencegah efek samping penggunaan obat.
- 4) Pada LES dengan keadaan khusus seperti kehamilan, preoperasi dan lain lain.
- 5) Tidak tersedia glukokortikoid atau HCQ di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP)

3. LES yang refrakter/mengancam nyawa/kambuh (*flare*) direkomendasikan untuk dirujuk ke subspesialis reumatologi dan/ atau subspesialis yang terkait (IV/D).

Merujuk pasien LES yang mengancam jiwa atau refrakter ke dokter spesialis reumatologi atau spesialis lain yang berhubungan sangat penting untuk

mendapatkan penanganan yang optimal dan luaran yang lebih baik. Kriteria rujukan didasarkan pada tingkat keparahan penyakit, keterlibatan sistem organ utama, dan adanya komplikasi atau efek samping pengobatan. Dokter spesialis reumatologi berperan penting dalam mengoordinasikan perawatan, terutama dalam kasus-kasus di mana penyakitnya parah atau tidak responsif terhadap pengobatan standar.

Beberapa pedoman diagnosis dan tatalaksana pasien LES merekomendasikan, pasien LES yang menunjukkan gejala yang memengaruhi sistem organ utama seperti ginjal, neuropsikiatri, kardiovaskular, atau paru harus dirujuk ke ahli reumatologi. Manifestasi ini seringkali memerlukan strategi penanganan dan pengobatan khusus yang berada di luar cakupan perawatan primer.¹³⁻¹⁵ Pasien dengan peningkatan aktivitas penyakit, yang ditandai dengan seringnya kambuh atau gejala yang menetap meskipun telah menjalani pengobatan, harus dirujuk. Hal ini termasuk mereka yang tidak mencapai remisi atau kondisi aktivitas penyakit rendah dengan terapi standar.^{14,16} Pada pasien LES yang mengalami komplikasi atau efek samping akibat pengobatan, seperti glukokortikoid atau obat imunosupresan, rujukan diperlukan. Hal ini memastikan bahwa rejimen pengobatan dapat disesuaikan dengan tepat.^{13,14} Kasus LES refrakter yang tidak respon terhadap pengobatan konvensional, memerlukan intervensi spesialis, karena kondisi ini dapat melibatkan penggunaan obat biologis, rejimen kombinasi, atau terapi lanjutan lainnya yang memerlukan evaluasi subspecialis reumatologis dan/atau subspecialis lainnya yang terkait.^{15,17}

Pasien LES dengan manifestasi organ mayor seringkali memerlukan imunosupresi induksi yang diikuti dengan terapi pemeliharaan. Pada kasus LES yang mengancam jiwa atau refrakter, terapi biologis seperti rituksimab atau belimumab, *plasma exchange*, dan imunoglobulin intravena dapat dipertimbangkan. Perawatan ini biasanya diperuntukkan untuk kasus berat dan memerlukan pengawasan spesialis.^{15,16} Pendekatan kolaboratif dan multidisiplin yang melibatkan ahli reumatologi, ahli nefrologi, ahli saraf, dan spesialis lainnya seringkali diperlukan untuk menangani kasus LES yang kompleks, membutuhkan perawatan komprehensif, dan mengatasi sifat penyakit yang kompleks.¹⁴

Meskipun kriteria rujukan telah ditetapkan dengan baik, keputusan untuk merujuk juga harus mempertimbangkan kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan, komorbiditas, dan kondisi pribadi. Rujukan dini dapat mencegah kerusakan organ ireversibel dan meningkatkan luaran jangka panjang. Namun, di wilayah dengan akses terbatas ke spesialis, dokter layanan primer mungkin

perlu menangani kasus ringan bekerja sama dengan ahli reumatologi melalui *telemedicine* atau metode konsultasi jarak jauh lainnya. Hal ini menyoroti pentingnya pendekatan yang fleksibel dan berpusat pada pasien dalam menangani LES, memastikan bahwa semua pasien menerima perawatan yang mereka butuhkan terlepas dari keterbatasan geografis atau sumber daya. Dokter umum melakukan rujukan ke Spesialis Penyakit Dalam/Subspesialis Reumatologi/subspesialis lain atas indikasi:

- 1) Peningkatan aktivitas penyakit/ perburukan kondisi LES.
- 2) Memerlukan obat tambahan selain glukokortikoid atau hidroksiklorokuin (HCQ).
- 3) Tidak tersedia glukokortikoid atau HCQ di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP)

4. Pasien LES yang sudah mengalami remisi selama 6 bulan direkomendasikan dalam kondisi tertentu untuk dirujuk balik ke fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) yang memiliki ketersediaan hidroksiklorokuin.

Para ahli reumatologi mempertimbangkan berbagai faktor klinis dan non-klinis ketika memutuskan untuk merujuk pasien lupus remisi kembali ke layanan kesehatan primer. Secara klinis, fokusnya adalah memastikan pasien berada dalam kondisi remisi yang stabil, sebagaimana didefinisikan oleh kriteria DORIS atau *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS). Faktor non-klinis meliputi status sosial ekonomi pasien, akses terhadap layanan kesehatan, dan kemampuan penyedia layanan kesehatan primer untuk mengelola penyakit secara efektif. Pertimbangan-pertimbangan ini memastikan bahwa transisi dari layanan kesehatan spesialis ke layanan kesehatan primer tidak membahayakan luaran kesehatan pasien.

Pendekatan *Treat-to-Target* (T2T) pada LES merupakan proses bertahap. Langkah awal adalah pencapaian remisi klinis atau *low diseases activity* (LDA) untuk mengendalikan aktivitas penyakit, terlepas dari obat yang digunakan. Langkah selanjutnya berfokus pada pengurangan atau penghentian dosis glukokortikoid (GC). Mengidentifikasi target yang perlu dicapai dalam pengobatan LES seperti remisi dan LDA sangat penting untuk meningkatkan manajemen LES, yang bertujuan untuk mengurangi progresi kerusakan organ, perburukan kondisi dan meningkatkan kualitas hidup.¹⁸ Faktor klinis utama untuk dapat menilai apakah pasien LES dapat dirujuk balik ke FKTP adalah tingkat aktivitas penyakit pasien. Para ahli reumatologi menggunakan definisi standar remisi atau aktivitas rendah menurut kriteria DORIS dan LLDAS.

Definisi-definisi ini membantu memprediksi kemungkinan *flare* dan kerusakan jangka panjang, sehingga memandu keputusan untuk merujuk kembali ke layanan kesehatan.^{18,19}

Sebuah studi mengenai peran penting dokter ahli reumatologi dalam mengelola pasien dengan LES bahkan ketika penyakit tersebut tampak tenang, didapatkan dari 142 pasien LES yang teridentifikasi, 70 pasien tetap tidak aktif (SLEDAI = 0) pada kunjungan ketiga, sementara 72 pasien mengalami *flare* (SLEDAI > 0). Mayoritas pasien, 74%, memerlukan beberapa bentuk intervensi oleh ahli reumatologi, terlepas dari status aktivitas penyakit mereka. Sebagian besar intervensi berkaitan dengan manajemen LES: 96% pada pasien dengan *flare* klinis, 72% dengan *flare* serologis, dan 63% bahkan pada pasien dengan penyakit tidak aktif. Peningkatan pengobatan merupakan intervensi terkait LES yang paling sering dilakukan pada pasien yang mengalami *flare* klinis. Sebaliknya, pasien LES inaktif, penurunan dosis obat merupakan intervensi yang paling umum. Studi ini menyimpulkan bahwa bahkan setelah periode inaktivitas penyakit, sebagian besar pasien lupus masih memerlukan intervensi aktif selama kunjungan klinik rutin berikutnya. Mayoritas intervensi ini berkaitan langsung dengan penanganan LES, yang menggarisbawahi pentingnya pemantauan berkelanjutan oleh ahli reumatologi dalam perawatan lupus. Studi ini menjelaskan penanganan LES merupakan proses berkelanjutan yang membutuhkan pengawasan ahli reumatologi yang berkelanjutan, bahkan selama periode penyakit tampak tenang, karena intervensi seringkali diperlukan dan terutama berkaitan dengan penyakit itu sendiri, namun, jika pasien tetap stabil dengan intervensi minimal, mereka dapat untuk ditangani di layanan kesehatan primer.²⁰

Faktor sosial ekonomi secara signifikan memengaruhi penatalaksanaan LES. Pasien dari latar belakang sosial ekonomi rendah mungkin memiliki akses yang lebih terbatas terhadap sumber daya layanan kesehatan, sehingga memengaruhi kemampuan mereka untuk mempertahankan remisi tanpa pengawasan spesialis. Jenis sistem layanan kesehatan dan sumber daya yang tersedia dapat memengaruhi keputusan untuk merujuk. Dalam sistem dengan akses terbatas ke spesialis atau pengobatan yang mahal, mempertahankan remisi mungkin lebih menantang.¹⁸ Pengetahuan dan kemampuan penyedia layanan kesehatan primer untuk mengelola LES sangat penting. Ahli reumatologi mempertimbangkan apakah dokter layanan kesehatan primer siap untuk menangani potensi komplikasi dan melanjutkan penatalaksanaan yang efektif.⁶ Berdasarkan beberapa literatur yang ada direkomendasikan dokter Spesialis Penyakit Dalam/Subspesialis Reumatologi/Subspesialis lain

direkomendasikan untuk merujuk balik pasien LES ke FKTP pada keadaan:

- 1) Telah mengalami remisi minimal selama 6 bulan
- 2) Hanya memerlukan pengobatan glukokortikoid dosis rendah (prednison < 5 mg/hari atau yang setara) atau hanya memerlukan HCQ.

5. Pasien LES dalam keadaan remisi yang telah dirujuk balik ke FKTP direkomendasikan untuk dilanjutkan terapinya oleh dokter umum (IV/D).

Sebuah studi kohort restrospektif yang melibatkan 324 pasien LES aktif (didefinisikan berdasarkan *SLE disease activity index* (SLEDAI)-2K ≥ 6 dan/atau *Physician Global Assessment* ≥ 1.5) yang bertujuan mengidentifikasi prediktor klinis dan dampak gabungannya terhadap *flare-up* pada pasien LES yang berhenti mengonsumsi glukokortikoid (GC). Risiko *flare* dalam 1 tahun secara keseluruhan pada pasien LES yang dihentikan pengobatan GC adalah 50% dan *flare* berat adalah 25%, dibandingkan dengan pasien yang tidak menghentikan GC. Pasien yang menghentikan GC memiliki risiko *flare* keseluruhan yang lebih tinggi (HR: 1,48; 95% CI: 1,12 hingga 1,96) dan *flare* berat (HR: 1,52; 95% CI: 1,03 hingga 2,25).²¹

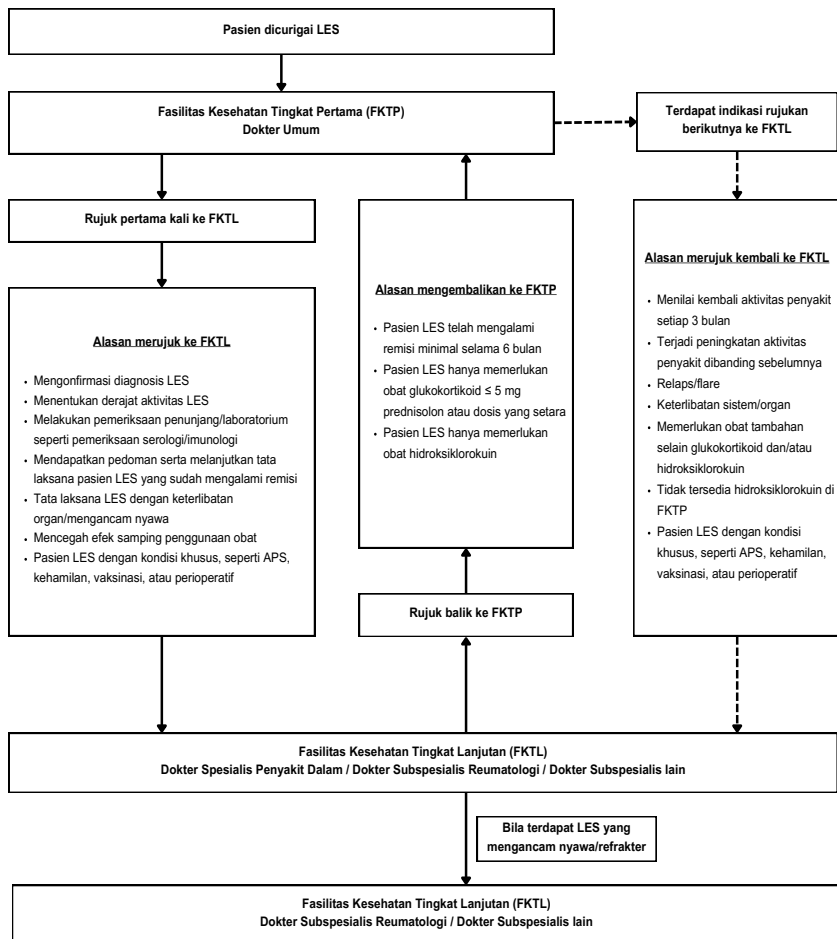
Risiko *flare* berkurang secara signifikan ketika penghentian GC terjadi selama remisi (DORIS) atau LLDAS. Secara spesifik, HR untuk *flare* berat adalah 0,23 (0,12 hingga 0,43) untuk DORIS dan 0,30 (0,18 hingga 0,50) untuk LLDAS. Hidroksiklorokuin efektif dalam mencegah *flare* total (HR: 0,37; 0,26 hingga 0,53) dan *flare* berat (HR: 0,33; 0,21 hingga 0,52). Mikofenolat dan azatioprin juga mengurangi keseluruhan *flare*. Mengurangi dosis prednison dari 7,5 mg/hari menjadi 0 selama lebih dari enam bulan meningkatkan luaran dengan mengurangi *flare* berat (HR: 0,57; 0,37 hingga 0,90). Penggunaan hidroksiklorokuin, dan pengurangan dosis GC secara perlahan merupakan predictor berkurangnya *flare* paling signifikan. Studi ini menyimpulkan bahwa mencapai aktivitas penyakit yang rendah atau remisi, menerapkan jadwal pengurangan dosis GC secara perlahan, dan menggunakan hidroksiklorokuin merupakan faktor krusial yang meminimalkan risiko *flare*, sehingga memudahkan penghentian glukokortikoid yang berhasil pada pasien LES. Hal ini merupakan tujuan utama dalam manajemen LES. Kemampuan untuk mengurangi atau menghentikan glukokortikoid tanpa memicu *flare* sangatlah penting. Keberhasilan penghentian glukokortikoid, yang seringkali difasilitasi oleh hidroksiklorokuin, merupakan indikator kunci bahwa pasien dapat ditangani di layanan kesehatan primer.²¹ Selama di FKTP, pasien LES melakukan kontrol secara teratur setiap bulan, direkomendasikan untuk mendapatkan

tatalaksana secara non farmakologi seperti:

- Edukasi pola hidup sehat/ menghindari paparan sinar matahari
- Edukasi tentang kepatuhan pengobatan.
- Program diet dan aktivitas fisik.
- Monitoring kepatuhan pengobatan oleh petugas FKTP.

Sedangkan tatalaksana secara farmakologi di FKTP meliputi:

- Melanjutkan pengobatan sesuai dengan yang direkomendasikan dokter di FKTL.
- Mencegah terjadinya putus pengobatan.



Bagan 12.1 Alur sistem rujukan dan konsultatif pasien LES

Daftar Pustaka

1. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: A European patient survey. *Lupus Sci Med*. 2021 Apr;8(1):e000469.
2. Schlencker A, Messer L, Ardizzzone M, Blaison G, Hinschberger O, Dahan E, et al. Improving patient pathways for systemic lupus erythematosus: a multistakeholder pathway optimisation study. *Lupus Sci Med*. 2022 May 13;9(1):e000700.
3. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S, Suthoff ED. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Heal Econ Heal Policy*. 2014;12(2):179–90.
4. Shobha V, Preet Singh Y, Malviya S, Ponniah Subramanian AR, Rajasekhar L, Gupta R, et al. Early diagnosis of lupus: A possibility. A multicentric study from SLE Special Interest Group (SIG) of Indian Rheumatology Association (IRA). *Lupus*. 2024 Nov 10;33(13):1416–23.
5. Tritter JQ, Lutfey K, McKinlay J. What are tests for? The implications of stuttering steps along the US patient pathway. *Soc Sci Med*. 2014 Apr;107:37–43.
6. Ghosh A, Chandrashekara S, Shenoy P, Kumar U, Pandya S, Khare A, et al. Blockades in the Pathway of Speciality Care in Systemic Lupus Erythematosus: A Report Based on Indian Rheumatology Association Database. *Indian J Rheumatol*. 2025 Jun 24;20(2):117–23.
7. Gergianaki I, Bertsias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med*. 2018 May 29;5.
8. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785–96.
9. Lerang K, Gilboe I-M, Gran JT. Differences between rheumatologists and other internists regarding diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012 Apr 1;51(4):663–9.
10. Arora S, Isenberg DA, Castrejon I. Measures of Adult Systemic Lupus Erythematosus: Disease Activity and Damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Oct 22;72(S10):27–46.
11. Gualtieri L, Elefante E, Schilirò D, Stagnaro C, Signorini V, Zucchi D, et al. AB0621 Disease activity patterns over time in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Impact on health-related quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82:1512–3.
12. Touma Z, Costenbader KH, Hoskin B, Atkinson C, Bell D, Massey O, et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization in systemic lupus erythematosus: Impact of disease activity. 2022.
13. Lam N-C V, Ghetu M V, Bieniek ML. Systemic Lupus Erythematosus: Primary Care Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;94(4):284–294.
14. Lam N-C V, Sharma R. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2023;107(4):383–395.
15. Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, Chen DY, Chen S, Yamaoka K, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e517–31.

16. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. FRI0193 2019 Update of The EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78:774.
17. Yang H, Liu H, Zhou Z, Zhao L, Fei Y, Chen H, et al. Management of Severe Refractory Systemic Lupus Erythematosus: Real-World Experience and Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Feb 7;60(1):17–30.
18. Zen M, Gatto M, Doria A. Defining the targets in SLE management: insights and unmet gaps. *Ann Rheum Dis.* 2022 Nov;81(11):1483–5.
19. Pawlak-Buś K, Leszczyński P. 2022 Systemic lupus erythematosus remission in clinical practice. Message for Polish rheumatologists. *Rheumatology.* 2022 Apr 30;60(2):125–32.
20. Urowitz MB, Kagal A, Rahman P, Gladman DD. Role of specialty care in the management of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Jun;29(6):1207–10.
21. Katechis S, Pitsigavdaki S, Nikoloudaki M, Silvagni E, Repa A, Marangoni A, et al. Combination of clinical factors predicts successful glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus (SLE): results from a multicentre, retrospective cohort study. *RMD Open.* 2025 Jan 6;11(1):e005118.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Penilaian aktivitas penyakit LES (SLEDAI 2000)¹

Deskriptor	Definisi	Skor
Kejang	Onset baru. Tidak termasuk penyebab metabolik, infeksi, atau obat-obatan.	8
Psikosis	Perubahan kemampuan melakukan aktivitas normal karena gangguan persepsi berat terhadap realita. Termasuk halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar yang nyata, isi pikir yang sempit, cara pikir yang tidak logis, perilaku aneh yang tidak terkoordinasi atau katatonik. Tidak termasuk akibat uremia dan obat-obatan.	8
Sindrom otak organik	Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi atau memori atau fungsi intelektual lainnya disertai onset yang cepat dan karakteristik klinis yang fluktuatif. Termasuk kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas konsentrasi dan ketidakmampuan mempertahankan atensi terhadap lingkungan disertai ≥ 2 keadaan berikut: gangguan persepsi, bicara tidak koheren, insomnia atau kantuk di siang hari, peningkatan atau penurunan aktivitas psikomotor. Tidak termasuk penyebab metabolik, infeksi, dan obat-obatan.	8
Visual	Perubahan retina karena LES (termasuk pembentukan badan sitoid, perdarahan retina, eksudat serosa atau perdarahan koroid, neuritis optik (tidak disebabkan hipertensi, obat-obatan, atau infeksi)).	8
Nervus kranialis	Onset neuropati sensorik atau motorik yang baru dengan keterlibatan nervus kranialis	8
Nyeri kepala lupus	Nyeri kepala berat dan persisten (dapat berupa migren, tetapi tidak respon dengan analgesik narkotika)	8
Serebrovaskular	Stroke baru. Tidak termasuk arteriosklerosis.	8
Vaskulitis	Ulserasi, gangren, nodul yang nyeri di jari, infark periungual, <i>splinter hemorrhages</i> , vaskulitis dibuktikan dengan biopsi atau angiogram.	8
Artritis	≥ 2 sendi dengan keluhan nyeri dan tanda inflamasi. (adanya nyeri tekan, bengkak atau efusi)	4
Miositis	Nyeri atau kelemahan otot bagian proksimal yang berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin fosfokinase/aldolase, perubahan elektromiografi, atau hasil biopsi yang menunjukkan miositis.	4
Silinder	Besi (<i>heme</i>), granular, atau eritrosit cast dalam urin	4
Hematuria	Eritrosit >5 /LPB. (Tidak termasuk penyebab lain, seperti batu atau infeksi).	4
Proteinuria	Protein $>0,5$ gram dari ekskresi urine/24 jam. Onset baru atau kenaikan $>0,5$ gram per 24 jam.	4
Piuria	Leukosit >5 /LPB. Tidak termasuk penyebab infeksi.	4
Ruam malar baru	Onset ruam tipe inflamasi yang baru atau berulang.	2

Deskriptor	Definisi	Skor
Alopesia	Onset kebotakan abnormal dan difus yang baru atau berulang.	2
Ulkus	Onset ulkus oral atau nasal yang baru atau berulang.	2
Pleuritis	Nyeri dada pleuritik dengan <i>pleural rub</i> atau efusi atau penebalan pleura.	2
Perikarditis	Nyeri perikardial dengan <i>pericardial rub</i> atau efusi (minimal 1), atau dibuktikan dengan EKG atau ekokardiografi.	2
Kadar komplemen rendah	Penurunan kadar CH50, C3, atau C4 (hingga di bawah rentang nilai normal).	2
Peningkatan anti-dsDNA	Lebih dari 25% pengikatan dengan pemeriksaan <i>Farr</i> (hingga di atas rentang nilai normal yaitu 25%)	2
Demam	Lebih dari 38°C setelah mengeksklusi penyebab infeksi.	1
Trombositopenia	Platelet <100.000/mm ³	1
Leukopenia	Hitung leukosit <3.000/mm ³ (tidak disebabkan obat-obatan)	1

Keterangan: Pemeriksa menentukan setiap variabel (deskriptor) “ada” atau “tidak ada” pada pasien; dan skor total didapatkan dari penjumlahan skornya.

Lampiran 2. Penilaian aktivitas penyakit LES Menggunakan Mexican-SLEDAI (MEX-SLEDAI)²

Deskriptor	Definisi	Skor
Gangguan neurologi	Psikosis. Perubahan kemampuan melaksanakan aktivitas normal akibat gangguan persepsi yang berat terhadap realita. Termasuk: halusinasi, tidak koheren, asosiasi longgar, miskin isi pikir, berfikir tidak logis, perilaku aneh/disorganisasi/katatonik. Eksklusi: uremia dan akibat dari obat. CVA (Cerebrovascular Accident). Sindrom baru. Eksklusi: arteriosklerosis. Kejang. Onset baru. Eksklusi metabolik, infeksi, atau akibat dari obat. Sindrom Otak Organik. Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi, memori, atau fungsi intelektual lain dengan onset cepat dan gambaran klinis fluktuatif. Misalnya: a) kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas berkonsentrasi dan ketidakmampuan mempertahankan atensi terhadap lingkungan. Disertai minimal 2 dari b) gangguan persepsi; bicara tidak koheren; insomnia atau kantuk di siang hari; peningkatan atau penurunan aktivitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi, atau akibat penggunaan obat. Mononeuritis. Onset baru dari defisit sensorik atau motorik pada satu atau beberapa saraf kranial atau perifer. Mielitis. Onset baru paraplegia dan/atau gangguan kontrol buang air besar/buang air kecil. Eksklusi penyebab lainnya	8
Gangguan renal	Silinder. Granular heme atau eritrosit. Hematuria. >5 eritrosit/LPB. Eksklusi penyebab lainnya (batu, infeksi). Proteinuria. Onset baru, >0,5 g/L pada spesimen acak. Peningkatan kreatinin (>5 mg/dL).	6
Vaskulitis	Ulserasi, gangren, nodul yang nyeri pada jari, infark periungual, <i>splinter hemorrhages</i>. Data vaskulitis dari biopsi atau angiogram.	4
Hemolisis atau Trombositopenia	Hb<12,0 g/dL dan retikulosit terkoreksi >3%, atau Trombositopenia <100.000/mm³. Tidak disebabkan oleh obat.	3
Miositis	Nyeri dan kelemahan otot proksimal, yang berhubungan dengan peningkatan <i>creatinine phosphokinase</i> (CPK)	3
Artritis	Nyeri lebih dari 2 sendi disertai pembengkakan atau efusi	2
Gangguan mukokutan	Ruam malar. Onset baru atau berulang eritema malar yang menonjol. Ulkus mukosa. Onset baru atau berulang ulserasi oral atau nasofaring. Alopesia. Bercak abnormal kerontokan rambut secara difus atau rambut mudah rontok.	2
Serositis	Pleuritis. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleural rub</i> atau efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Perikarditis. Riwayat nyeri perikardial atau terdengar <i>rub</i>. Peritonitis. Nyeri abdomen difus dengan nyeri lepas (<i>rebound</i>) (eksklusi penyakit intra-abdomen)	2
Demam atau Kelelahan	>38°C setelah mengeksklusi penyebab infeksi, atau Kelelahan yang tidak dapat dijelaskan	1
Leukopenia atau Limfopenia	Leukosit <4.000/mm³, tidak disebabkan obat, atau Limfosit <1.200/mm³, tidak disebabkan obat	1

Keterangan: Pemeriksa menentukan setiap variabel (deskriptor) “ada” atau “tidak ada” pada pasien pada saat pemeriksaan atau dalam 10 hari terakhir; dan skor total didapatkan dari penjumlahan skornya

Lampiran 3. Protokol pemberian *pulse* metilprednisolon

A. Definisi

Pemberian *pulse* metilprednisolon (MP) adalah suatu prosedur pemberian obat metilprednisolon dalam dosis tinggi, yang diberikan 1x sehari dengan cara diinfus selama 3 hari berturut-turut

B. Indikasi

1. Lupus neuropsikiatri berat (kejang, penurunan kesadaran, mielitis transversa, *cerebrovascular accident*, psikosis, sindrom otak organik, mononeuritis multipleks)
2. Nefritis lupus WHO kelas III, IV, atau V dengan progresivitas aktivitas penyakit
3. Gangguan hematologi (trombositopenia refrakter berat dengan perdarahan, anemia hemolitik)
4. Hemoragik pulmonal yang berat
5. Vaskulitis generalisata

C. Kontraindikasi

1. Diketahui hipersensitivitas/alergi terhadap terapi metilprednisolon
2. Sedang mengalami infeksi akut (merupakan kontraindikasi relatif), jika sangat dibutuhkan, pemberian terapi *pulse* MP dilakukan segera setelah pemberian antibiotik
3. Hipertensi (jika tekanan darah sudah diturunkan dengan obat antihipertensi pemberian *pulse* MP dapat dilakukan)

D. Prosedur tindakan:

1. Periksa penderitanya dengan seksama, jika terdapat infeksi, pastikan antibiotik inisial telah diberikan.
2. Periksa tanda vital dan keadaan pasien sebelum pemberian terapi *pulse* MP.
3. Jelaskan kepada penderitanya tentang makna pemberian *pulse* MP dan kemungkinan efek sampingnya, jika pasien/keluarga menyetujui mintalah tanda tangan pada surat persetujuan tindakan (*informed consent*).
4. Pasang infus pada penderitanya sesuai prosedur.
5. Masukkan metilprednisolon (500 atau 1000 mg) ke dalam NaCl 0,9% 100 ml dan diberikan dalam 1 jam.
6. Pantau tekanan darah dan tanda vital lain setiap 15 menit selama pemberian terapi *pulse* MP.

7. Jika didapatkan tekanan darah meningkat atau menurun drastis, pemberian dihentikan sementara, atasi tekanan darah. Jika tekanan darah telah teratasi pemberian dapat dilanjutkan dengan kecepatan yang lebih perlahan, dan tetap dipantau.
8. Bilas dengan NaCl 0,9% 10-20 ml setelah infus selesai.
9. Pemberian diulang pada hari berikutnya dengan cara dan dosis yang sama, total pemberian 3 hari berturut-turut.

Lampiran 4. Protokol pemberian siklofosamid³⁻⁵

Kriteria Persiapan

1. Periksa pasien dengan seksama, tanda vital dan keadaan pasien secara keseluruhan, pastikan tidak ada infeksi pada saat pemberian siklofosamid.
2. Periksa kembali hasil laboratorium pasien setiap kali akan memberikan terapi siklofosamid
3. Siapkan alat dan obat sesuai dengan protokol yang digunakan

Prosedur Tindakan

A. Prosedur terapi sesuai protokol NIH (CYC dosis Standar)

1. Dosis awal siklofosamid berdasarkan GFR/perhitungan klirens kreatinin:
 - a) Jika $GFR > 30$ ml/menit dosis: 750 mg/m^2 luas permukaan tubuh dan
Jika $GFR \leq 30$ ml/menit dosis: 500 mg/m^2 luas permukaan tubuh
 - b) Atau menggunakan dosis 500-1.000 mg/m^2 luas permukaan tubuh, dengan penyesuaian dosis sebagai berikut:
 - jika klirens kreatinin 25-50 ml/menit: dosis dikurangi 25%
 - jika klirens kreatinin < 25 -50 ml/menit: dosis dikurangi 30-50%
 - jika pasien dialisis, obat diberikan 8-12 jam sebelum hemodialisis
 - jika pasien berusia > 65 tahun, dosis diberikan separuhnya
2. Berikan premedikasi:
 - a) Parasetamol 500 mg/tab 2 tablet
 - b) Deksametason 10 mg/IV
 - c) Ondansetron (8 mg/IV) atau metoklopramid 10 mg/IV
3. Rehidrasi pasien dengan Dextrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 750 ml dalam 1-2 jam (250 ml/jam).
4. Berikan 2-mercaptoethane sulfonate Na (MESNA) dengan dosis 20% dosis siklofosamid dalam NaCl 0,9% 50 ml drip IV selama 15 menit (opsional), untuk mencegah sistitis hemoragik
5. Berikan siklofosamid dalam 250 ml NaCl 0,9% selama 1-2 jam.
6. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian terapi.
7. Ulangi pemberian Mesna sebanyak 3 kali setiap 3 jam dengan dosis yang sama (opsional).
8. Jika pasien mempunyai masalah gagal jantung pertimbangkan pemberian furosemid 20-40mg/IV.
9. Jika tidak ada kontraindikasi, anjurkan pasien untuk banyak minum (> 2 liter) dalam 24 jam sesudah terapi, dan jangan menahan untuk buang air kecil.

10. Mintakan kepada pasien untuk periksa darah rutin (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit, SGPT) dalam 10-14 hari setelah pemberian terapi siklofosamid.
11. Ondansentron 8 mg/tablet PO dapat diberikan 3x sehari selama 1-2 hari jika terdapat mual.
12. Dosis untuk terapi berikutnya ditentukan berdasarkan hasil laboratorium yang diperiksa 10-14 hari setelah pemberian siklofosamid sebelumnya:

Nilai Leukosit:

- a) Jika jumlah leukosit nadir $<1.500/\text{mm}^3$ (atau nilai absolut neutrofil $<500/\text{mm}^3$) dosis selanjutnya dikurangi sebesar 50 %
- b) Jika jumlah leukosit $1.500-4.000/\text{mm}^3$: dosis dipertahankan sama dengan dosis sebelumnya
- c) Jika jumlah leukosit $>4.000/\text{mm}^3$: dosis terapi berikutnya dinaikkan bertahap dari dosis sebelumnya (10-20%), dosis maksimum $1.000 \text{ mg}/\text{m}^2$ luas permukaan tubuh

Nilai Hemoglobin:

- Jika Hb $<8.3 \text{ g/dL}$ (tanpa ada penyebab lain anemia): dosis dikurangi 25%

Nilai Trombosit:

- Jika Trombosit $<80.000/\text{mm}^3$ (tanpa penyebab lain trombositopenia) maka dosis dikurangi 50%

Nilai Transaminase/ Bilirubin:

- Jika transaminase $> 3 \times$ batas atas rujukan: dosis dikurangi 25% dosis sebelumnya
- Jika bilirubin $3,1-5 \text{ g/dL}$: dosis selanjutnya dikurangi 25% dari dosis sebelumnya
- Jika Bilirubin $> 5 \text{ g/dL}$: dosis selanjutnya tidak diberikan

13. Pemberian siklofosamid ini dilakukan setiap bulan sampai 6 kali (fase induksi) dilanjutkan dengan setiap 3 bulan sampai minimum 1 tahun setelah remisi tercapai (rata-rata 6-8 kali pemberian dosis tiap 3 bulan).
14. Prevensi untuk toksin gonad (opsional): diskusikan hal ini dengan pasien, karena ada kemungkinan sterilitas yang tidak *reversible*
 - a) leuprolide 3,75 mg SC, 2 minggu sebelum tiap dosis (pada perempuan)
 - b) testosterone 100 mg IM setiap 2 minggu (pada laki-laki)

B. Prosedur terapi sesuai protokol EUROLUPUS (CYC dosis rendah)

1. Berikan premedikasi:
 - a) Parasetamol 500 mg/tablet 2 tablet
 - b) Deksametason 10 mg/IV
 - c) Ondansetron (8 mg/IV) atau metoclopramide 10 mg/IV
2. Rehidrasi pasien dengan Dextrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 500 ml dalam 1 jam.
3. Berikan MESNA dengan dosis 200 mg dalam NaCl 0,9% 50 ml drip IV selama 15 menit (opsional), untuk mencegah sistitis hemoragik
4. Berikan siklofosamid 500 mg dalam 250 ml NaCl 0,9% selama 1-2 jam.
5. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian terapi.
6. Ulangi pemberian MESNA dengan dosis dan cara yang sama setelah 3 jam dari dosis yang pertama (opsional).
7. Jika pasien mempunyai masalah gagal jantung pertimbangkan pemberian furosemide 20-40 mg IV
8. Jika tidak ada kontraindikasi, anjurkan pasien untuk banyak minum (>2 liter) dalam 24 jam sesudah terapi, dan jangan menahan untuk buang air kecil.
9. Pemberian dosis siklofosamid dengan dosis yang sama (500 mg) dilakukan setiap 2 minggu selama 6 kali sebagai terapi induksi.
10. Terapi pemeliharaan dimulai dua minggu setelah terapi siklofosamid yang terakhir dengan: azatioprin 50-100 mg/hari atau mofetil mikofenolat (MMF) 1.000-3.000 mg/hari atau asam mikofenolat (MPA) dengan dosis setara.
11. Terapi dilanjutkan sampai 3-5 tahun setelah tercapai remisi.

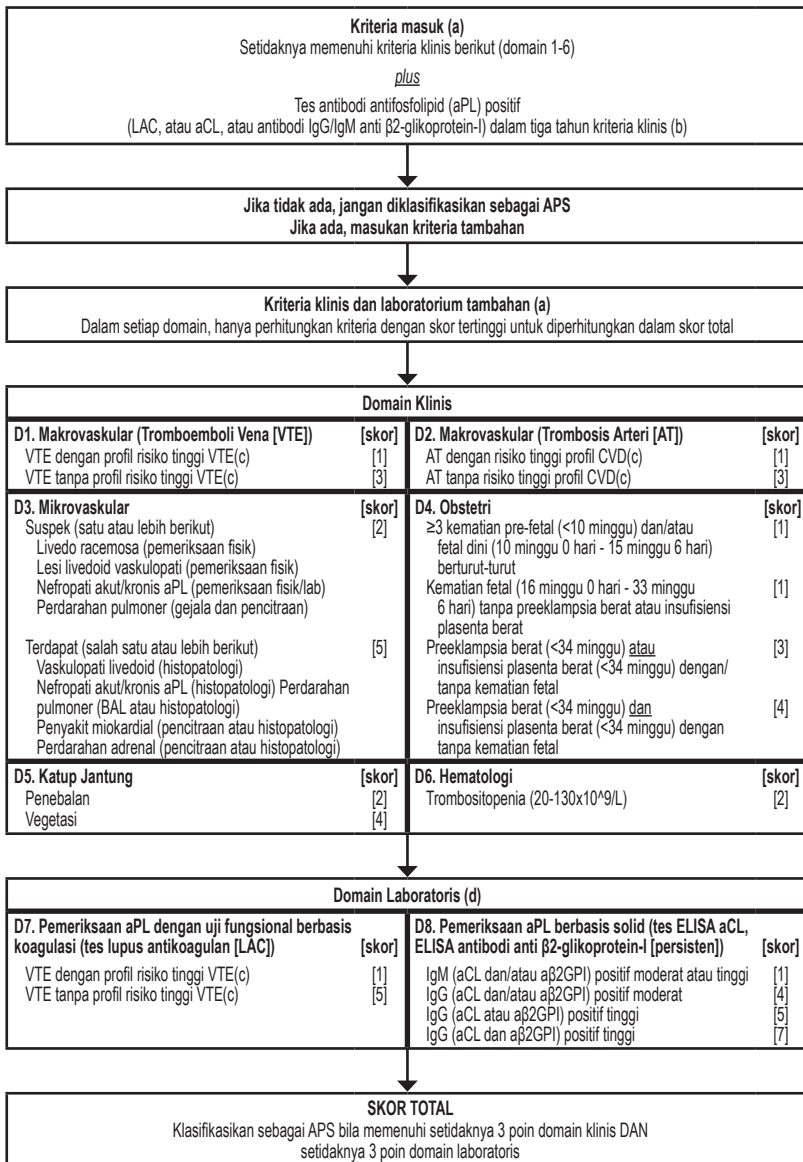
Lampiran 5. Jenis obat yang digunakan pada LES beserta dosisnya⁶⁻¹⁶

Jenis obat	Dosis	Evaluasi awal	Penggunaan
Steroid oral dosis rendah: Prednisolon	≤5 mg/hari atau 0,1-0,2 mg/kgBB/hari	Tekanan darah, kepadatan tulang, glukosa, kalium, kolesterol, trigliserida	Terapi pemeliharaan dan lupus derajat ringan
Steroid oral dosis sedang: Prednisolon	0,2-≤ 0,5 mg/kgBB/hari		Lupus derajat sedang dan berat
Steroid oral dosis tinggi: Prednisolon	0,5-1 mg/kg/hari		Lupus derajat berat
Injeksi IV Metilprednisolon	125-250 mg/hari selama 3 hari		Lupus derajat sedang
<i>Pulse therapy</i> Injeksi IV Metilprednisolon	250 mg-1 g/hari selama 3 hari		Lupus derajat berat
OAINS	Tergantung jenis	Tekanan darah, DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT, SGPT	Artralgia, mialgia, nyeri dada, dan demam.
Antimalaria: HCQ CQ	≤5 mg/kgBB/hari ≤3 mg/kgBB/hari	Funduskopi (usia >40 tahun atau riwayat penyakit mata), DPL, SGOT, SGPT, albumin, kreatinin serum, panel kimia	Kulit, muskuloskeletal, mialgia, demam, <i>fatigue</i> , pleuritis, mencegah perburukan ginjal, <i>steroid-sparing agent</i>
MTX	7,5-25 mg/minggu	DPL, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, albumin, bilirubin, panel kimia, alkaline fosfatase, radiologi toraks (dalam setahun), serologi hepatitis B dan C (pada pasien berisiko tinggi)	Artritis, ruam kulit, vaskulitis, serositis, miositis, dan gejala konstitusional. Diikuti dengan asam folat 1 x 5 mg pada 24 jam setelah pemberian MTX atau 1 mg/hari di luar hari pemberian MTX.
AZA	2-3 mg/kgBB/hari	DPL, kreatinin serum, SGOT, SGPT, albumin, panel kimia, uji TPMT***	Lupus derajat sedang, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> . Dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk lupus derajat berat yang telah remisi/perbaikan
MMF	2-3 g/hari	DPL, panel kimia, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, radiografi toraks	Lupus derajat sedang/berat, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i>
MPA	1,44-2,16 g/hari	DPL, panel kimia, kreatinin serum, SGOT atau SGPT, radiografi toraks	Diberikan untuk pasien yang intoleran (gangguan saluran cerna) terhadap MMF
Siklosporin	≤2,5 mg/kgBB/hari	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkaline fosfatase	Lupus derajat sedang/berat termasuk sitopenia, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i>

Jenis obat	Dosis	Evaluasi awal	Penggunaan
Takrolimus	1-3 mg/hari	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin serum, SGOT, SGPT, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	Nefritis lupus
CYC <i>pulse therapy</i> injeksi IV	500 mg setiap 2 minggu, diberikan sebanyak 6 dosis* (dosis rendah) atau 500-1000 mg/m ² setiap bulan dalam 6 bulan** (dosis standar)	DPL, kreatinin serum, urinalisis, SGOT atau SGPT setiap 1-2 minggu di awal	Lupus derajat berat, termasuk LES neuropsikiatri, mencegah kekambuhan, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> .
Rituksimab	375mg/m ² per minggu sebanyak 4 kali	DPL	Lupus derajat sedang dan berat refrakter, sebagai <i>steroid-sparing agent</i> .
Belimumab	10 mg/kgBB/4 minggu	Riwayat gangguan jiwa sebelumnya, DPL	Lupus derajat sedang dan berat refrakter, mencegah kekambuhan sebagai <i>steroid-sparing agent</i> (bukan pada LES neuropsikiatri)
Anifrolumab	300 mg IV (30 menit) tiap 4 minggu	SGOT,SGPT, DPL, Kreatinin	Lupus derajat sedang /berat refrakter (bukan nefritis/ LES neuropsikiatri)
Voklosporin	23,7 mg PO 2x sehari Jika LFG<45 mL/ mnt Voklosporin tidak direkomendasikan	Kreatinin, SGOT, SGPT, tekanan darah	Nefritis lupus
IVIG	400 mg/kgBB/hari selama 5 hari setiap bulan selama 6-24 bulan atau 2x1 g/kg dilanjutkan 400 mg/kgBB/bulan selama 6 bulan atau sampai remisi	DPL, kreatinin serum, BUN	LES derajat berat refrakter (termasuk sindrom antifosfolipid katastrofik).
Plasmaferesis	3x60 mL/kg****	-	LES derajat berat yang refrakter, TTP, APS katastrofik
Tabir surya (UV-A dan UV-B)	SPF ≥30	-	Mencegah ruam kulit akibat sinar UV (termasuk lupus disoid dan <i>subacute cutaneous lupus</i>).

Keterangan: AZA: azatioprin, CYC: siklofosamid, CQ: klorokuin, HCQ: hidroksiklorokuin, MMF: mofetil mikofenolat, MPA: asam mikofenolat, MTX: metotreksat, OAINS: obat antiinflamasi non-steroid, IVIG: *intravenous immunoglobulin*, IA: intraartikular, IM: intramuscular. *EURO Lupus (CYC dosis rendah); **Berdasarkan rekomendasi *British Society for Rheumatology* (BSR) (CYC dosis standar); ***TPMT: Thiopurine Methyltransferase; ****Berdasarkan protokol tersinkronasi dari *Lupus Plasmapheresis Study Group*. DPL: Darah perifer Lengkap. SPF: Sun Protection Factors, PO -Per oral, LFG= laju filtrasi glomerulus

Lampiran 6. Kriteria APS ACR/EULAR 2023¹⁷



Keterangan: aPL: antifosfolipid; LAC: lupus antikoagulan; aCL: anticardiolipin; VTE: *venous thromboembolism*; AT: *arterial thrombosis*; CVD: *cardiovascular disease*

Lampiran 7. Instrumen pemantauan kerusakan organ SLICC/ACR¹⁸

Area	Skor	Catatan
Mata (salah satu atau kedua mata, berdasarkan penilaian klinis)		
Pernah terjadi katarak	1	
Perubahan retina atau atrofi optik	1	
Neuropsikiatri		
Gangguan kognitif	1	Contohnya defisit memori, kesulitan berhitung, sulit berkonsentrasi, kesulitan berbicara atau menulis, dan penurunan tingkat kinerja.
atau psikosis mayor	1	
Kejang	1	Bila memerlukan terapi selama 6 bulan
<i>Cerebral vascular accident (CVA)</i> (pernah) ATAU Reseksi tapi bukan keganasan	1/2	Skor 2 jika > 1
Neuropati kranial atau perifer	1	Kecuali optik
Myelitis transversal	1	
Renal		
Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) < 50%	1	Estimasi atau pengukuran LFG
Proteinuria 24 jam $\geq$ 3,5 g	1	
Penyakit ginjal stadium akhir/ <i>end stage renal disease</i> (ESRD)	3	Tanpa memandang dialisis atau transplantasi
Paru		
Hipertensi pulmonal	1	Prominen ventrikel kanan, atau P2 yang keras
Fibrosis paru	1	Pemeriksaan fisik dan radiografi
<i>Shrinking lung</i>	1	Radiografi
Fibrosis pleura	1	Radiografi
Infark paru	1	Radiografi atau reseksi tapi bukan karena keganasan
Kardiovaskular		
Angina atau <i>bypass</i> arteri koroner	1	
Infark miokard (pernah)	1/2	Nilai 2 jika > 1
Kardiomiopati	1	Disfungsi ventrikel
Penyakit katup	1	Murmur diastolik, atau murmur sistolik >3/6
Perikarditis selama 6 bulan atau perikardiektomi	1	
Vaskular Perifer		
Klaudikasio selama 6 bulan	1	

Area	Skor	Catatan
Kehilangan jaringan minor (ruang pulpa)	1	
Kehilangan jaringan yang signifikan (pernah)	1/2	Misalnya kehilangan jari atau anggota tubuh; skor 2 jika > 1 lokasi
Trombosis vena dengan pembengkakan, ulserasi atau stasis vena	1	
Gastrointestinal		
Infark atau reseksi usus di bawah duodenum, limpa, hati, atau kantong empedu, (pernah), karena sebab apa pun,	1/2	Skor 2 jika > 1 lokasi.
Insufisiensi mesenterika	1	
Peritonitis kronis	1	
Striktur atau operasi gastrointestinal bagian atas (pernah)	1	
Pankreatitis: insufisiensi membutuhkan penggantian enzim atau dengan Pseudokista	1	
Muskuloskeletal		
Atrofi atau kelemahan otot	1	
Artritis deformasi atau erosi	1	Termasuk deformitas yang dapat direduksi tetapi tidak termasuk nekrosis avaskular
Nekrosis avaskular	1/2	Nilai 2 jika > 1
Osteoporosis dengan fraktur atau kolaps vertebra	1	tidak termasuk nekrosis avaskular
Osteomielitis	1	
Tendon ruptur	1	
Kulit		
Alopesia kronis dengan jaringan parut (scar)	1	
Jaringan parut yang luas atau panikulom	1	Selain pada kulit kepala dan ruang pulpa
Ulserasi kulit selama > 6 bulan	1	Bukan karena trombosis
Kegagalan gonad prematur	1	
Diabetes	1	Tanpa memandang pengobatan
Keganasan	1/2	Eksklusi displasia; skor 2 jika >1 lokasi
SKOR TOTAL SLICC		

Keterangan: episode berulang minimal 6 bulan kecuali pada komponen yang memiliki skor 2; lesi yang sama tidak dihitung 2 kali

Daftar Pustaka

1. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685–708.
2. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1551–1558.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8822):741–5.
4. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135(4):248–57.
5. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121–2131.
6. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45.
7. American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1999;42(9):1785–96.
8. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(1):53–58.
9. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1263–1272.
10. Hui-Yuen JS, Li XQ, Askanase AD. Belimumab in systemic lupus erythematosus: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(4):115–121.
11. Heyneman CA, Gudger CA, Beckwith J V. Intravenous immune globulin for inducing remissions in systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother*. 1997;31(2):242–244.
12. Schmajuk G, Yazdany J. Drug monitoring in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):559–575.
13. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386–1394.
14. Frangou EA, Bertsias G, Boumpas DT. Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment. In: *Systemic lupus erythematosus: basic, applied and clinical aspects*. Oxford: Elsevier; 2016. p. 533–41.
15. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):35–41.
16. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus*. 2001;10(3):165–70.

17. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258–70.
18. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Sanchez-Guerrero J, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar 15;39(3):363–9.

ISBN 978-979-3730-49-3

9



789793

730493