

Diagnosis dan Pengelolaan
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK



REKOMENDASI

Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2011



Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik

ISBN 978-979-3730-16-5

viii + 46 Halaman
150 x 210 mm

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang :

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

Diterbitkan oleh :

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik atau lebih dikenal dengan sebutan SLE atau LES berbagai istilah lainnya seperti penyakit dengan seribu wajah, merupakan salah satu penyakit reumatik autoimun yang memerlukan perhatian khusus baik dalam mengenali tampilan klinis penyakitnya hingga pengelolannya.

Kedua jender dapat diserang oleh penyakit ini, dimana predominansi lebih menonjol pada perempuan di usia reproduktif. Juga mengenai semua ras walau lebih banyak terlihat pada perempuan di Asia, atau mereka yang berkulit hitam di Amerika.

Perjalanan penyakit LES ini sangatlah dinamis sehingga seringkali menyulitkan diagnosis manakala profesional medik dihadapi pada tampilan gejala atau keluhan yang tidak lengkap. Pengenalan dini akan kemungkinan seseorang terkena penyakit ini sangatlah penting, mengingat angka kematian dapat terjadi dengan cepat terkait aktivitas penyakitnya di tahun-tahun pertama. Sementara itu, penyulit lanjut terutama pada sistim kardiovaskular dan terganggunya berbagai fungsi organ seiring dengan melajunya perjalanan alamiah penyakit ini pun memberikan kontribusi yang besar bagi morbiditas maupun mortalitas pasien dengan LES atau sering disebut sebagai orang dengan lupus (ODAPUS).

Manifestasi yang beragam, seringkali tidak disadari oleh profesional medik yang menghadapi pasien tersebut. Tidak jarang, selama sehari-hari, berminggu-minggu hingga berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun pasien didiagnosis berdasarkan manifestasi yang dominan terlihat seperti anemia, glomerulonefritis, dermatitis acneiform, dan sebagainya. Manifestasi yang muncul dapat terjadi dengan rentag waktu yang panjang. Kelambatan dalam menegakkan diagnosis akan berpengaruh pada tingkat keberhasilan pengelolaan maupun kesintasan pasien dengan LES.

Pengelolaan yang paripurna akan menentukan keluaran yang baik. Manfaat yang dirasakan pasien juga akan lebih nyata. Berbagai penyulit yang dapat dicegah tentunya meningkatkan kesintasan hidup ODAPUS, dihindarinya pemakaian obat yang tidak diperlukan atay bahkan mengurangi biaya pengobatan serta pemanfaatan fasilitas kesehatan.

Para ahli yang tergabung dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia atau IRA menyadari betapa kompleksnya penyakit LES ini dan minimnya pengetahuan para profesional medik di tanah air. Akibatnya tidak jarang terjadi kesalahan dalam diagnosis yang berdampak pada pengobatannya. Para dokter menyatakan kurangnya akses terhadap protokol pengobatan yang mampu laksana, terutama mengingat geografi

negara kita yang sangat luas dan tidak jarang terdapat wilayah-wilayah yang sangat terpencil.

Melalui berbagai upaya dan sebagai revisi dari panduan mengenai diagnosis dan pengelolaan LES tahun 2004, maka IRA menerbitkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Rekomendasi ini dibuat sedemikian rupa agar terlihat seberapa besar peran yang dapat diberikan mulai dari dokter umum, spesialis terutama ahli penyakit dalam hingga para konsultan reumatologi di tanah air. Telah pula disiapkan sistim rujukan yang dapat diterapkan mulai dari periferi hingga ke rumah sakit rujukan nasional. Memang perlu disadari bahwa pemahaman yang paripurna akan penyakit ini sangat menentukan keberhasilan pengelolaan pasien dengan LES.

Rekomendasi ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Ahli Penyakit Dalam Indonesia atau PAPDI dan akan disampaikan sebagai salah satu bentuk rekomendasi bagi penatalaksanaan penyakit khusus kepada Departemen Kesehatan Indonesia untuk selanjutnya dapat dikeluarkan sebagai Panduan Nasional dalam Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik.

Salam,

Tim Penyusun

KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr. Wb.,

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE – *Systemic Lupus Erythematosus*) adalah penyakit dengan berbagai manifestasi serta membutuhkan upaya yang komprehensif, upaya pencegahan diagnosis hingga penanganan berbagai komplikasi. Karena itulah, diperlukan pendekatan yang melibatkan semua subspecialisasi dibidang ilmu penyakit dalam. Pada penyakit ini kita melihat contoh yang paling tegas akan perlunya pendekatan holistik terhadap penanganan suatu penyakit. Sebuah visi yang sudah dicanangkan sejak lahirnya ilmu kedokteran, sebuah kebenaran yang tidak lekang oleh maraknya fragmentasi sekarang ini.

Sehubungan dengan visi di atas, perkenankan saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) atas karya yang besar dan komprehensif ini, yaitu “Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus”. Harapan saya rekomendasi ini akan menjadi panduan yang amat bermanfaat bagi tatalaksana penyakit ini dan memperkaya khasanah ilmu kedokteran Indonesia.

Semoga karya ini dapat menjadi acuan bagi semua spesialis penyakit dalam dan professional maupun pemerhati lupus lainnya dalam pelayanan terhadap pasien-pasien di seluruh negeri tercinta ini.

Sekali lagi terimalah salut dari kami.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB PAPDI

Aru W. Sudoyo

DAFTAR ISI

ABSTRAK	1
LATAR BELAKANG	2
METODA	3
Kewaspadaan Akan Penyakit SLE	4
Diagnosis SLE	5
Pemeriksaan Penunjang Minimal Lain yang Diperlukan untuk Diagnosis dan Monitoring	6
Pemeriksaan Serologi pada SLE	7
Diagnosis Banding	8
Derajat Berat Ringannya Penyakit SLE	8
Penilaian Aktivitas Penyakit SLE	9
PENGELOLAAN.....	9
Tujuan	9
Pilar Pengobatan	9
SLE pada Keadaan Khusus	20
Pengelolaan	28
Vaksinasi Penyakit Lain pada SLE	31
Pengelolaan Perioperatif pada Pasien dengan SLE	31
Lampiran 1. Penilaian Aktivitas Penyakit SLE Menggunakan MEX-SLEDAI	35
Lampiran 2. Pulse Metilprednisolon	37
Lampiran 3. Protokol Pemberian Terapi Pulse Siklofosamid	38
Lampiran 4. Pemeriksaan Laboratorium dan Penunjang pada Lupus Serebral ...	41
DAFTAR PUSTAKA	42

REKOMENDASI PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA UNTUK DIAGNOSIS DAN PENGELOLAAN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Yoga I Kasjmir¹, Kusworini Handono², Linda Kurniaty Wijaya³, Laniyati Hamijoyo⁴, Zuljasri Albar¹, Handono Kalim⁵, Hermansyah⁶, Nyoman Kertia⁷, Deddy Nur Wachid Achadiono⁷, Ida Ayu Ratih Wulansari Manuaba⁸, Nyoman Suarjana⁹, Sumartini Dewi⁴, Jeffrey Arthur Ongkowijaya¹⁰

¹Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Laboratorium Patologi Klinik, FK Universitas Brawijaya/RSU Dr. Syaiful Anwar, Malang

³SMF Penyakit Dalam, RS Sari Asih, Ciputat

⁴Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
FK Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin, Bandung

⁵Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
FK Universitas Brawijaya/RSU Dr.Syaiful Anwar, Malang

⁶ Divisi Reumatologi, departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK UNSRI-Palembang

⁷Subbagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK UGM-RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta

⁸SMF Ilmu Penyakit Dalam, RS Manuaba-Denpasar

⁹SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK Unlam-RSUD Ulin, Banjarmasin

¹⁰Divisi Reumatologi, SMF/Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRAT/RSUP Prof.Dr. R.D.Kandou-Manado

ABSTRAK

Latar Belakang:

Lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus*) (SLE) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis yang belum jelas penyebabnya, memiliki sebaran gambaran klinis yang luas serta tampilan perjalanan penyakit yang beragam. Kekeliruan dalam mengenali penyakit ini sering terjadi. Terkait dengan kemampuan diagnosis para dokter umum, internis maupun ahli reumatologi dan ahli lainnya dengan latar belakang yang sangat berbeda, maka diperlukan suatu rekomendasi yang diawali bagaimana mendiagnosis SLE dan dilanjutkan dengan pengelolaannya, pada berbagai tingkatan kemampuan dokter tersebut.

Tujuan:

Ditetapkannya rekomendasi Perhimpunan Ahli Penyakit Reumatik Indonesia dalam melakukan diagnosis serta pengelolaan pasien dengan SLE.

Metoda:

Tim penyusun terdiri dari 12 orang ahli reumatologi dan 1 ahli patologi klinik. Beberapa langkah dalam pembuatan rekomendasi ditempuh guna mendapatkan hasil yang mendekati kekinian (*updated*). Berbagai pertanyaan kunci diajukan guna menetapkan butir-butir fokus rekomendasi dan memakai teknik Delphi. Penelusuran kepustakaan dilakukan terkait dengan pertanyaan yang telah disepakati dan mencakup masalah diagnosis, kewaspadaan dini terhadap SLE, prognosis, pemantauan hingga

pengelolaan penyakit. Pada rekomendasi ini dibahas beberapa topik yang baru seperti sindroma antibodi antifosfolipid, dan penatalaksanaan pasien SLE perioperatif. *Evidence based medicine* (EBM), dipakai dalam penguatan alasan atau pernyataan walaupun belum diberikan kategorinya maupun kekuatan rekomendasinya.

Hasil:

Sebelas pertanyaan muncul dalam curah pendapat dan melalui diskusi antar ahli ditetapkan yaitu kewaspadaan akan penyakit SLE (1), diagnosis (1), pemantauan (1), pengelolaan (6), prognosis (1) dan rujukan (1). Kesepakatan diambil berdasarkan data yang ada di Indonesia maupun melalui publikasi ilmiah dari negara lain. Belum dilakukan pembobotan. Rekomendasi akhir ditetapkan melalui panel di hadapan para ahli reumatologi seluruh Indonesia dan ahli dari perhimpunan lain yang terlibat dalam pengelolaan SLE. Tingkat persetujuan diantara para ahli adalah 9,7 dari angka maksimal 10. Bahasan disesuaikan dengan tingkat kemampuan target populasi pengguna rekomendasi ini, yaitu dokter umum, ahli penyakit dalam, ahli reumatologi maupun ahli lain yang terkait dan peran aktif pasien maupun *care givernya*.

Ringkasan:

Rekomendasi diagnosis dan pengelolaan SLE ditetapkan dan dipublikasikan setelah mempertimbangkan berbagai data EBM dan hasil akhir ditetapkan melalui pertemuan panel para ahli dengan tingkat persetujuan yang 9,7 dari 84,4% total ahli reumatik di Indonesia.

LATAR BELAKANG

Lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus*) (SLE) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis dengan etiologi yang belum diketahui serta manifestasi klinis, perjalanan penyakit dan prognosis yang sangat beragam.¹⁻⁹ Penyakit ini terutama menyerang wanita usia reproduksi dengan angka kematian yang cukup tinggi. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi SLE.^{1-5,8}

Insiden tahunan SLE di Amerika serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk, sementara prevalensi SLE di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk,¹⁰ dengan rasio jender wanita dan laki-laki antara 9-14:1.^{10,11} Belum terdapat data epidemiologi SLE yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1,4% kasus SLE dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam¹², sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 Pasien SLE atau 10,5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010¹³.

Manifestasi klinis SLE sangat luas, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Dilaporkan bahwa pada 1000 pasien SLE di Eropa yang diikuti selama 10 tahun, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah artritis sebesar 48,1%, ruam malar 31,1%, nefropati 27,9%, fotosensitiviti 22,9%, keterlibatan neurologik 19,4% dan demam 16,6% sedangkan manifestasi klinis yang jarang dijumpai adalah miositis 4,3%, ruam diskoid 7,8 %, anemia hemolitik 4,8%, dan lesi subkutaneus akut 6,7%¹⁴.

Morbiditas dan mortalitas pasien SLE masih cukup tinggi. Berturut-turut kesintasan (*survival*) SLE untuk 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, dan 20 tahun adalah 93-97%¹⁵⁻¹⁷, 84-95%^{15-16,18-19}, 70-85%^{15-16,18-19}, 64-80%^{15,19}, dan 53-64%^{15,20}. Kesintasan 5 tahun pasien SLE di RSCM adalah 88% dari pengamatan terhadap 108 orang pasien SLE yang berobat dari tahun 1990-2002²¹ Angka kematian pasien dengan SLE hampir 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.^{15,22} Pada tahun-tahun pertama mortalitas SLE berkaitan dengan aktivitas penyakit dan infeksi (termasuk infeksi *M. tuberculosis*, virus, jamur dan protozoa, sedangkan dalam jangka panjang berkaitan dengan penyakit vaskular aterosklerosis^{14,23-25}.

Mengingat manifestasi klinis, perjalanan penyakit SLE sangat beragam dan risiko kematian yang tinggi maka diperlukan upaya pengenalan dini serta penatalaksanaan yang tepat. Rekomendasi ini dibuat dengan tujuan agar kualitas penatalaksanaan pasien SLE menjadi lebih baik, yakni penyakit SLE lebih mudah didiagnosis khususnya oleh sejawat dokter umum pada pusat pelayanan kesehatan primer dan sebagai panduan untuk semua dokter atau profesi lain yang terlibat pada pengobatan SLE. Sejawat dokter umum dapat mengenal secara dini kemungkinan adanya penyakit SLE di antara pasien-pasien yang lain yang ditanganinya dan selanjutnya diupayakan untuk dapat segera dirujuk kepada dokter konsultan reumatologi. Kekecualian diberikan manakala belum terdapat ahli reumatologi di daerah tersebut, maka pasien dirujuk kepada

dokter ahli penyakit dalam. Setelah diagnosis ditegakkan dan terapi diberikan oleh dokter konsultan reumatologi / ahli penyakit dalam. Jika derajat penyakit ringan serta keadaan pasien stabil pemantauan selanjutnya dapat dilakukan oleh dokter umum. Semua pasien SLE perlu dilakukan pemeriksaan secara berkala oleh dokter konsultan reumatologi / ahli penyakit dalam. Dokter keluarga dapat dilibatkan bersama-sama dokter ahli penyakit dalam dalam pemantauan aktivitas penyakit. Pada SLE derajat moderat dan berat pemantauan dan pemberian terapi diberikan oleh dokter ahli penyakit dalam/konsultan reumatologi. Seiring dengan meningkatnya kewaspadaan serta pengetahuan dokter terhadap SLE diharapkan prognosis pasien SLE di Indonesia akan menjadi lebih baik.

METODA

Rekomendasi IRA mengenai diagnosis dan pengelolaan SLE diawali dengan penyiapan *draft* oleh sekelompok ahli (Kelompok Kerja Penyusun Rekomendasi IRA, yang terdiri dari 12 orang ahli reumatologi dan 1 ahli patologi klinik) setelah format rekomendasi disepakati. Para ahli tersebut melakukan pertemuan untuk menyepakati terlebih dahulu fokus perhatian, menetapkan batasan operasional dari diagnosis, pengelolaan, pemantauan dan prognosis. Kesepakatan akan pertanyaan kunci yang harus dijawab ditetapkan melalui metoda Delphi. Kemudian dilakukan penelusuran kepustakaan untuk mencari dukungan data (*evidence based medicine*) dari publikasi penelitian serta data Indonesia guna menjawab atau mendasari rekomendasi pada topik tersebut. Tidak dilakukan pembobotan maupun penetapan kekuatan rekomendasi mengingat belum lengkapnya data asli Indonesia. Para ahli yang menyusun rekomendasi ini bersepakat bahwa terdapat 11 (sebelas) pertanyaan yang akan dibuatkan rekomendasinya oleh Perhimpunan Ahli Reumatik Indonesia. Kesebelas rekomendasi terkait pertanyaan di atas adalah kewaspadaan akan SLE (1), diagnosis (1), pengelolaan (6), pemantauan (1) prognosis (1), dan rujukan (1). Pada rekomendasi ini dibahas beberapa topik yang baru seperti sindroma antibodi antifosfolipid, dan penatalaksanaan pasien SLE perioperatif. Dilakukan penyusunan *draft* akhir, di mana rekomendasi ini selanjutnya dipresentasikan pada panel ahli reumatologi dan ahli lain yang terkait guna mendapatkan konsensus ahli. Hasil akhir akan dipublikasikan guna sosialisasi rekomendasi tersebut serta sebagai materi dalam pengajuan penatalaksanaan yang akan digunakan di seluruh sentra rumah sakit pemerintah.

Kewaspadaan Akan Penyakit SLE

Kecurigaan akan penyakit SLE perlu dipikirkan bila dijumpai 2 (dua) atau lebih kriteria sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu ²⁶

1. Wanita muda dengan keterlibatan dua organ atau lebih.
2. Gejala konstitusional: kelelahan, demam (tanpa bukti infeksi) dan penurunan berat badan.
3. Muskuloskeletal: artritis, artralgia, miositis

4. Kulit: ruam kupu-kupu (*butterfly* atau *malar rash*), fotosensitivitas, lesi membrana mukosa, alopesia, fenomena Raynaud, purpura, urtikaria, vaskulitis.
5. Ginjal: hematuria, proteinuria, silinderuria, sindroma nefrotik
6. Gastrointestinal: mual, muntah, nyeri abdomen
7. Paru-paru: *pleurisy*, hipertensi pulmonal, lesi parenkhim paru.
8. Jantung: perikarditis, endokarditis, miokarditis
9. Retikulo-endotel: organomegali (limfadenopati, splenomegali, hepatomegali)
10. Hematologi: anemia, leukopenia, dan trombositopenia
11. Neuropsikiatri: psikosis, kejang, sindroma otak organik, mielitis transversus, gangguan kognitif neuropati kranial dan perifer.

Kecurigaan tersebut dilanjutkan dengan melakukan eksklusi terhadap penyakit lainnya.

Bagi dokter umum yang menemukan gejala-gejala di atas dimintakan untuk mewaspadai kemungkinan penyakit SLE dan dilanjutkan dengan melakukan rujukan (lihat sistim rujukan)

Rekomendasi

Kecurigaan terhadap SLE perlu dipikirkan pada penderita yang memiliki 2 atau lebih kriteria kewaspadaan SLE

Diagnosis SLE

Batasan operasional diagnosis SLE yang dipakai dalam rekomendasi ini diartikan sebagai terpenuhinya minimum kriteria (definitif) atau banyak kriteria terpenuhi (klasik) yang mengacu pada kriteria dari *the American College of Rheumatology* (ACR) revisi tahun 1997.^{7,9} Namun, mengingat dinamisnya keluhan dan tanda SLE dan pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropsikiatrik lupus (NPSLE), maka dapat saja kriteria tersebut belum terpenuhi.

Terkait dengan dinamisnya perjalanan penyakit SLE, maka diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. SLE pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya. Ketepatan diagnosis dan pengenalan dini penyakit SLE menjadi penting.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik^{7,9}

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipas nasolabial.
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis	Artritis non erosit yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia.
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. <i>atau</i>
Perikarditis	b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan 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 ketidak-seimbangan elektrolit). <i>atau</i> b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologi	a. Anemia hemolitik dengan retikulosit <i>atau</i> b. Lekopenia <4.000/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i> c. Limfopenia <1.500/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i> d. Trombositopenia <100.000/mm ³ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologi ^b	a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang abnormal <i>atau</i> b. Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm <i>atau</i> c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.
Antibodi antinuklear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.

Keterangan:

- a. Klasifikasi ini terdiri dari 11 kriteria dimana diagnosis harus memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.
- b. Modifikasi kriteria ini dilakukan pada tahun 1997.

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas, diagnosis SLE memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin SLE dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan SLE. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu SLE, dan observasi jangka panjang diperlukan.

Pemeriksaan Penunjang Minimal Lain yang Diperlukan untuk Diagnosis dan Monitoring

1. Hemoglobin, lekosit, hitung jenis sel, laju endap darah (LED)*
2. Urin rutin dan mikroskopik, protein kuantitatif 24 jam, dan bila diperlukan kreatinin urin.
3. Kimia darah (ureum, kreatinin, fungsi hati, profil lipid)*
4. PT, aPTT pada sindroma antifosfolipid
5. Serologi ANA[§], anti-dsDNA[†], komplemen [†](C3,C4)
6. Foto polos thorax
 - [§] pemeriksaan hanya untuk awal diagnosis, tidak diperlukan untuk monitoring.
 - * Setiap 3-6 bulan bila stabil
 - † Setiap 3-6 bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif.

ANA, antibodi antinuklear; PT/PTT, *protrombin time/partial tromboplastin time*

Pemeriksaan tambahan lainnya tergantung dari manifestasi SLE. Waktu pemeriksaan untuk monitoring dilakukan tergantung kondisi klinis pasien.

Rekomendasi

Diagnosis SLE di Indonesia mengacu pada kriteria diagnosis ACR 1997 revisi.

Diagnosis SLE dapat ditegakkan jika memenuhi minimal 4 dari 11 kriteria ACR untuk SLE

Pemeriksaan Serologi pada SLE

Tes imunologik awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis SLE adalah tes ANA generik.(ANA IF dengan Hep 2 Cell). Tes ANA dikerjakan/diperiksa hanya pada pasien dengan tanda dan gejala mengarah pada SLE. Pada penderita SLE ditemukan tes ANA yang positif sebesar 95-100%, akan tetapi hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain yang mempunyai gambaran klinis menyerupai SLE misalnya

infeksi kronis (tuberkulosis), penyakit autoimun (misalnya *Mixed connective tissue disease* (MCTD), artritis rematoid, tiroiditis autoimun), keganasan atau pada orang normal.²⁷

Jika hasil tes ANA negatif, pengulangan segera tes ANA tidak diperlukan, tetapi perjalanan penyakit reumatik sistemik termasuk SLE seringkali dinamis dan berubah, mungkin diperlukan pengulangan tes ANA pada waktu yang akan datang terutama jika didapatkan gambaran klinis yang mencurigakan. Bila tes ANA dengan menggunakan sel Hep-2 sebagai substrat; negatif, dengan gambaran klinis tidak sesuai SLE umumnya diagnosis SLE dapat disingkirkan.

Beberapa tes lain yang perlu dikerjakan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, Sm, nRNP, Ro(SSA), La (SSB), Scl-70 dan anti-Jo. Pemeriksaan ini dikenal sebagai profil ANA/ENA. Antibodi anti-dsDNA merupakan tes spesifik untuk SLE, jarang didapatkan pada penyakit lain dan spesifitasnya hampir 100%. Titer anti-dsDNA yang tinggi hampir pasti menunjukkan diagnosis SLE dibandingkan dengan titer yang rendah. Jika titernya sangat rendah mungkin dapat terjadi pada pasien yang bukan SLE.²⁷

Kesimpulannya, pada kondisi klinik adanya anti-dsDNA positif menunjang diagnosis SLE sementara bila anti ds-DNA negatif tidak menyingkirkan adanya SLE. Meskipun anti-Sm didapatkan pada 15% -30% pasien SLE, tes ini jarang dijumpai pada penyakit lain atau orang normal. Tes anti-Sm relatif spesifik untuk SLE, dan dapat digunakan untuk diagnosis SLE. Titer anti-Sm yang tinggi lebih spesifik untuk SLE. Seperti anti-dsDNA, anti-Sm yang negatif tidak menyingkirkan diagnosis.

Rekomendasi

- **Test ANA merupakan test yang sensitif, namun tidak spesifik untuk SLE**
- **Test ANA dikerjakan hanya jika terdapat kecurigaan terhadap SLE**
- **Test Anti dsDNA positif menunjang diagnosis SLE, namun jika negatif tidak menyingkirkan diagnosis SLE**

Diagnosis Banding

Beberapa penyakit atau kondisi di bawah ini seringkali mengacaukan diagnosis akibat gambaran klinis yang mirip atau beberapa tes laboratorium yang serupa, yaitu.^{26,28}

- a. *Undifferentiated connective tissue disease*
- b. Sindroma Sjögren
- c. Sindroma antibodi antifosfolipid (APS)
- d. Fibromialgia (ANA positif)
- e. Purpura trombositopenik idiopatik
- f. Lupus imbas obat

- g. Arthritis reumatoid dini
- h. Vaskulitis

Derajat Berat Ringannya Penyakit SLE

Seringkali terjadi kebingungan dalam proses pengelolaan SLE, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, berapa dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan ditetapkannya gambaran tingkat keparahan SLE.

Penyakit SLE dapat dikategorikan ringan atau berat sampai mengancam nyawa.

Kriteria untuk dikatakan SLE ringan adalah:²⁶

1. Secara klinis tenang
2. Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa
3. Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit.

Contoh SLE dengan manifestasi arthritis dan kulit.

Penyakit SLE dengan tingkat keparahan sedang manakala ditemukan:

1. Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II)
2. Trombositopenia (trombosit $20-50 \times 10^3 / \text{mm}^3$)
3. Serositis mayor

Penyakit SLE berat atau mengancam nyawa apabila ditemukan keadaan sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu:²⁶

- a. Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
- b. Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, *shrinking lung*.
- c. Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
- d. Ginjal: nefritis proliferatif dan atau membranous.
- e. Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).
- f. Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindroma demielinasi.
- g. Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $< 1.000 / \text{mm}^3$), trombositopenia $< 20.000 / \text{mm}^3$, purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

Penilaian Aktivitas Penyakit SLE

Perjalanan penyakit SLE yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Indeks untuk menilai aktivitas penyakit seperti SLEDAI, MEX-SLEDAI, SLAM, BILAG Score, dsb. Dianjurkan untuk menggunakan MEX-SLEDAI atau SLEDAI. MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih. Lihat lampiran 1.²⁹

PENGELOLAAN

Batasan operasional pengelolaan SLE dapat diartikan sebagai digunakannya/diterapkannya prinsip-prinsip umum pengelolaan SLE yang bukan hanya terbatas pada pemakaian obat saja, namun perlu pendekatan yang lebih holistik yaitu berlandaskan pendekatan bio-psiko-sosial.

Tujuan

Meningkatkan kesintasan dan kualitas hidup pasien SLE melalui pengenalan dini dan pengobatan yang paripurna. Tujuan khusus pengobatan SLE adalah a). mendapatkan masa remisi yang panjang, b) menurunkan aktivitas penyakit seringan mungkin, c).mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ agar aktivitas hidup keseharian tetap baik guna mencapai kualitas hidup yang optimal.

Pilar Pengobatan

Baik untuk SLE ringan atau sedang dan berat, diperlukan gabungan strategi pengobatan atau disebut pilar pengobatan. Pilar pengobatan SLE ini seyogyanya dilakukan secara bersamaan dan berkesinambungan agar tujuan pengobatan tercapai. Perlu dilakukan upaya pemantauan penyakit mulai dari dokter umum di perifer sampai ke tingkat dokter konsultan, terutama ahli reumatologi.

Pilar Pengobatan Lupus Eritematosus Sistemik

- I. Edukasi dan konseling
- II. Program rehabilitasi
- III. Pengobatan medikamentosa
 - a. OAINS
 - b. Antimalaria
 - . Steroid
 - d. Imunosupresan / Sitotoksik
 - e. Terapi lain

I. Edukasi / Konseling

Pada dasarnya pasien SLE memerlukan informasi yang benar dan dukungan dari sekitarnya dengan maksud agar dapat hidup mandiri. Perlu dijelaskan akan perjalanan penyakit dan kompleksitasnya. Pasien memerlukan pengetahuan akan masalah aktivitas fisik, mengurangi atau mencegah kekambuhan antara lain melindungi kulit dari paparan sinar matahari (ultra violet) dengan memakai tabir surya, payung atau topi; melakukan latihan secara teratur. Pasien harus memperhatikan bila mengalami infeksi. Perlu pengaturan diet agar tidak kelebihan berat badan, osteoporosis atau terjadi dislipidemia. Diperlukan informasi akan pengawasan berbagai fungsi organ, baik berkaitan dengan aktivitas penyakit ataupun akibat pemakaian obat-obatan. Butir-butir edukasi pada pasien SLE terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Butir-butir edukasi terhadap pasien SLE

-
1. Penjelasan tentang apa itu lupus dan penyebabnya.
 2. Tipe dari penyakit SLE dan peragai dari masing-masing tipe tersebut.
 3. Masalah yang terkait dengan fisik: kegunaan latihan terutama yang terkait dengan pemakaian steroid seperti osteoporosis, istirahat, pemakaian alat bantu maupun diet, mengatasi infeksi secepatnya maupun pemakaian kontrasepsi.
 4. Pengenalan masalah aspek psikologis: bagaimana pemahaman diri pasien SLE, mengatasi rasa lelah, stres emosional, trauma psikis, masalah terkait dengan keluarga atau tempat kerja dan pekerjaan itu sendiri, mengatasi rasa nyeri.
 5. Pemakaian obat mencakup jenis, dosis, lama pemberian dan sebagainya. Perlu tidaknya suplementasi mineral dan vitamin. Obat-obatan yang dipakai jangka panjang contohnya obat anti tuberkulosis dan beberapa jenis lainnya termasuk antibiotikum.
 6. Dimana pasien dapat memperoleh informasi tentang SLE, adakah kelompok pendukung, yayasan yang bergerak dalam pemasyarakatan SLE dan sebagainya.
-

Terkait dengan pendekatan biopsikososial dalam penatalaksanaan SLE, maka setiap pasien SLE perlu dianalisis adanya masalah neuro-psikologik maupun sosial. Berdasarkan data penelitian di RSCM (2010) ditemukan adanya gangguan fungsi kognitif sebesar 86,49%.²¹ Pembuktian dilakukan menggunakan alat pemeriksaan yang lebih teliti seperti TRAIL A, TRAIL B maupun Pegboard. Hal ini memperlihatkan besarnya gangguan neuropsikiatrik yang tersembunyi pada SLE, karena secara nyata gangguan tersebut tidak melebihi 20%. Adanya stigmata psikologik pada keluarga pasien masih memerlukan pembuktian lebih lanjut. Namun adanya gangguan fisik dan kognitif pada pasien SLE dapat memberikan dampak buruk bagi pasien didalam lingkungan sosialnya baik tempat kerja atau rumah.

Edukasi keluarga diarahkan untuk memangkas dampak stigmata psikologik akibat adanya keluarga dengan SLE, memberikan informasi perlunya dukungan keluarga yang tidak berlebihan. Hal ini dimaksudkan agar pasien dengan SLE dapat dimengerti oleh pihak keluarganya dan mampu mandiri dalam kehidupan kesehariannya.

II. Program Rehabilitasi

Terdapat berbagai modalitas yang dapat diberikan pada pasien dengan SLE tergantung maksud dan tujuan dari program ini. Salah satu hal penting adalah pemahaman akan turunnya masa otot hingga 30% apabila pasien dengan SLE dibiarkan dalam kondisi immobilitas selama lebih dari 2 minggu. Disamping itu penurunan kekuatan otot akan terjadi sekitar 1-5% per hari dalam kondisi imobilitas. Berbagai latihan diperlukan untuk mempertahankan kestabilan sendi. Modalitas fisik seperti pemberian panas atau dingin diperlukan untuk mengurangi rasa nyeri, menghilangkan kekakuan atau spasme otot. Demikian pula modalitas lainnya seperti *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) memberikan manfaat yang cukup besar pada pasien dengan nyeri atau kekakuan otot.

Secara garis besar, maka tujuan, indikasi dan tekhnis pelaksanaan program rehabilitasi yang melibatkan beberapa maksud di bawah ini, yaitu:

- a. Istirahat
- b. Terapi fisik
- c. Terapi dengan modalitas
- d. Ortotik
- e. Lain-lain.

III. Terapi Medikamentosa

Berikut ini adalah jenis, dosis obat yang dipakai pada SLE serta pemantauannya, selanjutnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Jenis dan Dosis Obat yang Dapat Dipakai pada SLE

Jenis Obat	Dosis	Jenis toksisitas	Evaluasi Awal	Pemantauan	
				Klinis	Laboratorik
OAINS	Tergantung OAINS	Perdarahan saluran cerna, hepatotoksik, sakit kepala, hipertensi, aseptik meningitis, nefrotoksik.	Darah rutin, kreatinin, urin rutin, AST/ALT	Gejala gastrointestinal	Darah rutin, kreatinin, AST/ALT setiap 6 bulan
Kortikosteroid	Tergantung derajat SLE	Cushingoid, hipertensi, dislipidemi, osteonekrosis, hiperglisemia, katarak, osteoporosis	Gula darah, profil lipid, DXA, tekanan darah	Tekanan darah	Glukosa

Jenis Obat	Dosis	Jenis toksisitas	Evaluasi Awal	Pemantauan	
				Klinis	Laboratorik
Klorokuin	250 mg/hari (3,5-4 mg/kg BB/hr)	Retinopati, keluhan GIT, rash, mialgia, sakit kepala, anemi hemolitik pada pasien dengan defisiensi G6PD	Evaluasi mata, G6PD pada pasien berisiko	Funduskopi dan lapangan pandang mata setiap 3-6 bulan	
Hidroksiklorokuin*	200-400 mg/hari	kepada, anemi hemolitik pada pasien dengan defisiensi G6PD			
Azatioprin	50-150 mg per hari, dosis terbagi 1-3, tergantung berat badan.	Mielosupresif, hepatotoksik, gangguan limfoproliferatif	Darah tepi lengkap, kreatinin, AST / ALT	Gejala mielosupresif	Darah tepi lengkap tiap 1-2 minggu dan selanjutnya 1-3 bulan interval. AST tiap tahun dan pap smear secara teratur.
Siklofosamid	Per oral: 50-150 mg per hari. IV: 500-750 mg/m ² dalam Dextrose 250 ml, infus selama 1 jam.	Mielosupresif, gangguan limfoproliferatif, keganasan, imunosupresi, sistitis hemoragik, infertilitas sekunder	Darah tepi lengkap, hitung jenis leukosit, urin lengkap.	Gejala mielosupresif, hematuria dan infertilitas.	Darah tepi lengkap dan urin lengkap tiap bulan, sitologi urin dan pap smear tiap tahun seumur hidup.
Metotreksat	7.5 – 20 mg / minggu, dosis tunggal atau terbagi 3. Dapat diberikan pula melalui injeksi.	Mielosupresif, fibrosis hepatic, sirosis, infiltrat pulmonal dan fibrosis.	Darah tepi lengkap, foto toraks, serologi hepatitis B dan C pada pasien risiko tinggi, AST, fungsi hati, kreatinin.	Gejala mielosupresif, sesak nafas, mual dan muntah, ulkus mulut.	Darah tepi lengkap terutama hitung trombosit tiap 4-8 minggu, AST / ALT dan albumin tiap 4-8 minggu, urin lengkap dan kreatinin.
Siklosporin A	2.5–5 mg/kg BB, atau sekitar 100 – 400 mg per hari dalam 2 dosis, tergantung berat badan.	Pembengkakan, nyeri gusi, peningkatan tekanan darah, peningkatan pertumbuhan rambut, gangguan fungsi ginjal, nafsu makan menurun, tremor.	Darah tepi lengkap, kreatinin, urin lengkap, LFT.	Gejala hipersensitifitas terhadap castor oil (bila obat diberikan injeksi), tekanan darah, fungsi hati dan ginjal.	Kreatinin, LFT, Darah tepi lengkap.
Mikofenolat mofetil	1000 – 2.000 mg dalam 2 dosis.	Mual, diare, leukopenia.	Darah tepi lengkap, fese lengkap.	Gejala gastrointestinal seperti mual, muntah.	Darah tepi lengkap terutama leukosit dan hitung jenisnya.

OAINS: obat anti inflamasi non steroid, AST/ALT: *aspartate serum transaminase/ alanine serum transaminase*, LFT: *liver function test*

*hidroksiklorokuin saat ini belum tersedia di Indonesia.

Kortikosteroid

Kortikosteroid (KS) digunakan sebagai pengobatan utama pada pasien dengan SLE. Meski dihubungkan dengan munculnya banyak laporan efek samping, KS tetap merupakan obat yang banyak dipakai sebagai antiinflamasi dan immunosupresi.

Dosis KS yang digunakan juga bervariasi. Untuk meminimalkan masalah interpretasi dari pembagian ini maka dilakukanlah standarisasi berdasarkan patofisiologi dan farmakokinetiknya.

Tabel 4. Terminologi Pembagian Kortikosteroid

Terminologi pembagian dosis kortikosteroid tersebut adalah :

Dosis rendah	: ≤ 7.5 mg prednison atau setara perhari
Dosis sedang	: >7.5 mg, tetapi ≤ 30 mg prednison atau setara perhari
Dosis tinggi	: >30 mg, tetapi ≤ 100 mg prednison atau setara perhari
Dosis sangat tinggi	: >100 mg prednison atau setara perhari
Terapi <i>pulse</i>	: ≥ 250 mg prednison atau setara perhari untuk 1 hari atau beberapa hari

Indikasi Pemberian Kortikosteroid

Pembagian dosis KS membantu kita dalam menatalaksana kasus rematik. Dosis rendah sampai sedang digunakan pada SLE yang relatif tenang. Dosis sedang sampai tinggi berguna untuk SLE yang aktif. Dosis sangat tinggi dan terapi *pulse* diberikan untuk krisis akut yang berat seperti pada vaskulitis luas, nephritis lupus, lupus cerebral.

Tabel 5. Farmakodinamik Pemakaian Kortikosteroid Pada Reumatologi³⁰

	Ekivalen dosis glukokortikoid (mg)	Aktivitas relatif glukokortikoid	Aktivitas relatif mineralokortikoid*	Ikatan protein	Waktu paruh di plasma (jam)	Waktu paruh biologi (jam)
Kerja pendek						
Kortison	25	0.8	0.8	-	0.5	8-12
Kortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
Kerja menengah						
Metilprednisolon	4	5	0.5	-	>3.5	18-36
Prednisolon	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednison	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamcinolon	4	5	0	++	2- >5	18-36
Kerja panjang						
Deksametason	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54
Betametason	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54

*Klinis; retensi natrium dan air, kalium berkurang

Simbol : - =tidak; ++ tinggi, +++ tinggi ke sangat tinggi; ++++=sangat tinggi

Efek Samping Kortikosteroid

Efek samping kortikosteroid tergantung kepada dosis dan waktu, dengan meminimalkan jumlah KS, akan meminimalkan juga risiko efek samping.

Efek samping yang sering ditemui pada pemakaian kortikosteroid dapat dilihat pada tabel dibawah ini

Tabel 6 Efek Samping Yang Sering Ditemui Pada Pemakaian Kortikosteroid

Sistem	Efek Samping
Skeletal	Osteoporosis, osteonekrosis, miopati
Gastrointestinal	Penyakit ulkus peptikum (kombinasi dengan OAINS), Pankreatitis, Perlemakan hati
Immunologi	Predisposisi infeksi, menekan hipersensitifitas tipe lambat
Kardiovaskular	Retensi cairan, hipertensi, meningkatkan aterosklerosis, aritmia
Ocular	Glaukoma, katarak
Kutaneous	Atrofi kulit, striae, ekimosis, penyembuhan luka terganggu, jerawat, <i>buffalo hump</i> , hirsutism
Endokrin	Penampilan <i>cushingoid</i> , <i>diabetes melitus</i> , <i>perubahan metabolisme lipid</i> , perubahan nafsu makan dan meningkatnya berat badan, gangguan elektrolit, Supresi HPA aksis, supresi hormon gonad
Tingkah laku	Insomnia, psikosis, instabilitas emosional, efek kognitif

HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; OAINS, obat anti inflamasi non steroid.

Cara Pemberian Kortikosteroid³¹⁻³⁴

Pulse Terapi Kortikosteroid

Pulse terapi KS digunakan untuk penyakit rematik yang mengancam nyawa, induksi atau pada kekambuhan. Dosis tinggi ini biasanya diberikan intravena dengan dosis 0,5-1 gram metilprednisolon (MP). Diberikan selama 3 hari berturut-turut (lihat lampiran 2: pulse MP).

Cara pengurangan dosis kortikosteroid

Karena berpotensi mempunyai efek samping, maka dosis KS mulai dikurangi segera setelah penyakitnya terkontrol. Tapering harus dilakukan secara hati-hati untuk menghindari kembalinya aktivitas penyakit, dan defisiensi kortisol yang muncul akibat penekanan aksis *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA) kronis. Tapering secara bertahap memberikan pemulihan terhadap fungsi adrenal. Tapering tergantung dari penyakit dan aktivitas penyakit, dosis dan lama terapi, serta respon klinis.

Sebagai panduan, untuk tapering dosis prednison lebih dari 40 mg sehari maka dapat dilakukan penurunan 5-10 mg setiap 1-2 minggu. Diikuti dengan penurunan 5 mg setiap 1-2 minggu pada dosis antara 40-20 mg/hari. Selanjutnya diturunkan 1-2,5 mg/hari setiap 2-3 minggu bila dosis prednison < 20 mg/hari. Selanjutnya dipertahankan dalam dosis rendah untuk mengontrol aktivitas penyakit.

Sparing agen kortikosteroid

Istilah ini digunakan untuk obat yang diberikan untuk memudahkan menurunkan dosis KS dan berfungsi juga mengontrol penyakit dasarnya. Obat yang sering digunakan sebagai *sparing agent* ini adalah azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosamid dan

metotrexate. Pemberian terapi kombinasi ini adalah untuk mengurangi efek samping KS.

Rekomendasi

- Pengobatan SLE meliputi edukasi dan konseling, rehabilitasi medik dan medika mentosa
- Pemberian terapi kortikosteroid merupakan lini pertama, cara penggunaan, dosis dan efek samping perlu diperhatikan
- Terapi pendamping (*sparing agent*) dapat digunakan untuk memudahkan menurunkan dosis kortikosteroid, mengontrol penyakit dasar dan mengurangi efek samping KS.

Pengobatan SLE Berdasarkan Aktivitas Penyakitnya.

a. Pengobatan SLE Ringan

Pilar pengobatan pada SLE ringan dijalankan secara bersamaan dan berkesinambungan serta ditekankan pada beberapa hal yang penting agar tujuan di atas tercapai, yaitu:¹⁰

Obat-obatan

- Penghilang nyeri seperti paracetamol 3 x 500 mg, bila diperlukan.
- Obat anti inflamasi non steroidal (OAINS), sesuai panduan diagnosis dan pengelolaan nyeri dan inflamasi.
- Glukokortikoid topikal untuk mengatasi ruam (gunakan preparat dengan potensi ringan)
- Klorokuin basa 3,5-4,0 mg/kg BB/hari (150-300 mg/hari) (1 tablet klorokuin 250 mg mengandung 150 mg klorokuin basa) catatan periksa mata pada saat awal akan pemberian dan dilanjutkan setiap 3 bulan, sementara hidrosiklorokuin dosis 5- 6,5 mg/kg BB/ hari (200-400 mg/hari) dan periksa mata setiap 6-12 bulan.
- Kortikosteroid dosis rendah seperti prednison < 10 mg / hari atau yang setara.

Tabir surya: Gunakan tabir surya topikal dengan *sun protection factor* sekurang-kurangnya 15 (SPF 15)

b. Pengobatan SLE Sedang

Pilar penatalaksanaan SLE sedang sama seperti pada SLE ringan kecuali pada pengobatan. Pada SLE sedang diperlukan beberapa rejimen obat-obatan tertentu serta mengikuti protokol pengobatan yang telah ada. Misal pada serosistis yang refrakter: 20 mg / hari prednison atau yang setara.

Lihat algoritme terapi SLE.

c. Pengobatan SLE Berat atau Mengancam Nyawa

Pilar pengobatan sama seperti pada SLE ringan kecuali pada penggunaan obat-obatannya. Pada SLE berat atau yang mengancam nyawa diperlukan obat-obatan sebagaimana tercantum di bawah ini.

Glukokortikoid Dosis Tinggi^{1-6,35,36}

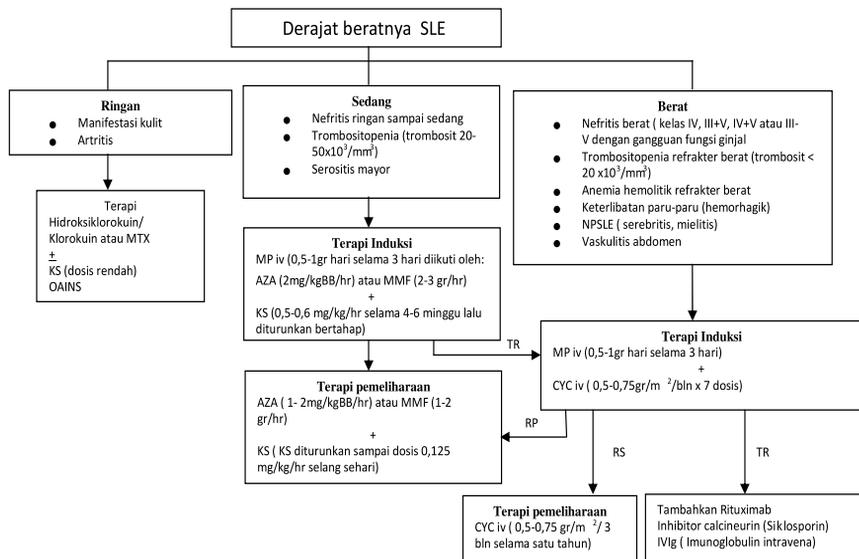
Lupus nefritis, serebritis atau trombositopenia: 40 – 60 mg / hari (1 mg/kgBB) prednison atau yang setara selama 4-6 minggu yang kemudian diturunkan secara bertahap, dengan didahului pemberian metilprednisolon intra vena 500 mg sampai 1 g / hari selama 3 hari berturut-turut.^{34,35}

Obat Imunosupresan atau Sitotoksik

Terdapat beberapa obat kelompok imunosupresan / sitotoksik yang biasa digunakan pada SLE, yaitu azatioprin, siklofosamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil.

Pada keadaan tertentu seperti lupus nefritis, lupus serebritis, perdarahan paru atau sitopenia, seringkali diberikan gabungan antara kortikosteroid dan imunosupresan / sitotoksik karena memberikan hasil pengobatan yang lebih baik.^{29,38,39}

Algoritma penatalaksanaan SLE dapat dilihat dibawah ini⁴⁰



Bagan 1. Algoritme penatalaksanaan lupus eritematosus sistemik. Terapi SLE sesuai dengan keparahan manifestasinya.⁴⁰

TR tidak respon, RS respon sebagian, RP respon penuh

KS adalah kortikosteroid setara prednison, MP metilprednisolon, AZA azatioprin, OAINS obat anti inflamasi steroid, CYC siklofosamid, NPSLE neuropsikiatri SLE.

d. Terapi Lain

Beberapa obat lain yang dapat digunakan pada keadaan khusus SLE mencakup:

- Intra vena imunoglobulin terutama IgG, dosis 400 mg/kgBB/hari selama 5 hari, terutama pada pasien SLE dengan trombositopenia, anemia hemolitik, nefritis, neuropsikiatrik SLE, manifestasi mukokutaneus, atau demam yang refrakter dengan terapi konvensional.
- Plasmaferesis pada pasien SLE dengan sitopeni, krioglobulinemia dan lupus serberitis.
- Thalidomide 25-50 mg/hari pada lupus diskoid.
- Danazol pada trombositopenia refrakter.
- Dehydroepiandrosterone (DHEA) dikatakan memiliki steroid-sparing effect pada SLE ringan.³⁹
- Dapsone dan derivat retinoid pada SLE dengan manifestasi kulit yang refrakter dengan obat lainnya.
- Rituximab suatu monoklonal antibodi kimerik dapat diberikan pada SLE yang berat.
- Belimumab suatu monoklonal antibodi yang menghambat aktivitas stimulator limfosit sel B telah dilaporkan efektif dalam terapi SLE⁴² (saat ini belum tersedia di Indonesia)
- Terapi eksperimental diantaranya antibodi monoklonal terhadap ligan CD40 (CD40LmAb).
- Dialisis, transplantasi *autologus stem-cell*.

Rekomendasi

- Terapi SLE Berdasarkan Berat Ringannya SLE Tersebut

- Lihat Algoritma Terapi SLE

IV. Pemantauan

Batasan operasional pemantauan adalah dilakukannya observasi secara aktif menyangkut gejala dan tanda baru terkait dengan perjalanan penyakit dan efek pengobatan / efek sampingnya, baik yang dapat diperkirakan maupun tidak memerlukan pemantauan yang tepat. Proses ini dilakukan seumur hidup pasien dengan SLE. Beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah:

a. Anamnesis:

Demam, penurunan berat badan, kelelahan, rambut rontok meningkat, nyeri dada pleuritik, nyeri dan bengkak sendi. Pemantauan ini dilakukan setiap kali pasien SLE datang berobat.

- b. Fisik:
Pembengkakan sendi, ruam, lesi diskoid, alopesia, ulkus membran mukosa, lesi vaskulitis, fundus, dan edema. Lakukanlah pemeriksaan fisik yang baik. Bantuan pemeriksaan dari ahli lain seperti spesialis mata perlu dilakukan bila dicurigai adanya perburukan fungsi mata atau jika klorokuin/hidroksiklorokuin diberikan.
- c. Penunjang:
Hematologi (darah rutin), analisis urin, serologi, kimia darah dan radiologi tergantung kondisi klinis

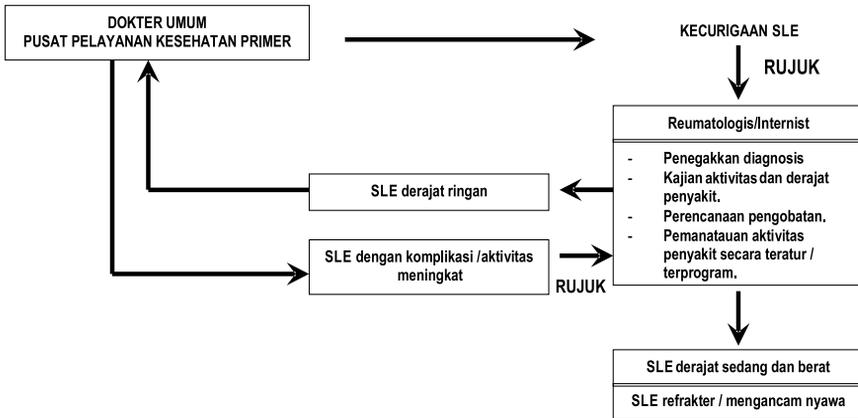
V. Sistim Rujukan dan Fungsi Konsultatif

Batasan operasional rujukan kasus SLE ditujukan bagi dokter umum, internis atau ahli lain yang memerlukan kepastian diagnosis, pengelolaan pada kasus yang tidak responsif terhadap pengobatan yang diberikan, adanya kekambuhan pada pasien yang telah tenang (remisi) ataupun kasus SLE sedang berat dan keterlibatan organ vital, guna pengelolaan spesialistik.

Terdapat 4 (empat) tugas utama sebagai dokter umum di perifer atau pusat pelayanan kesehatan primer, yaitu: ²⁶

1. Waspada terhadap kemungkinan penyakit SLE ini di antara pasien yang dirawatnya dan melakukan rujukan diagnosis
2. Melakukan tatalaksana serta pemantauan penyakit SLE ringan dan kondisinya stabil (pasien SLE tanpa keterlibatan organ vital dan atau terdapat komorbiditas)
3. Mengetahui saat tepat untuk melakukan rujukan ke ahli reumatik pada kasus SLE
4. Melakukan kerjasama dalam pengobatan dan pemantauan aktivitas penyakit pasien SLE derajat berat .

Bagan di bawah ini memperlihatkan alur fungsi rujukan dari dokter umum di pusat pelayanan kesehatan primer sampai ke reumatologis



Bagan 2. Sistim rujukan dan Fungsi Konsultatif SLE

Maksud rujukan dikelompokkan dalam:

- Konfirmasi diagnosis
- Kajian akan berat ringannya penyakit dan aktivitasnya.
- Panduan pengelolaan secara umum.
- Bila aktivitas penyakit tidak dapat dikendalikan.
- Semua kasus SLE dengan keterlibatan organ vital atau membahayakan nyawa.
- Pencegahan / pengobatan efek samping obat.
- Pada SLE dengan keadaan tertentu seperti kehamilan.

SLE pada Keadaan Khusus

I. SLE dan Kehamilan

Kesuburan penderita SLE sama dengan populasi wanita bukan SLE. Beberapa penelitian mendapatkan kekambuhan lupus selama kehamilan namun umumnya ringan, tetapi jika kehamilan terjadi pada saat nefritis masih aktif maka 50-60% eksaserbasi, sementara jika nefritis lupus dalam keadaan remisi 3-6 bulan sebelum konsepsi hanya 7-10% yang mengalami kekambuhan.^{43,44}

Kemungkinan untuk mengalami preeklampsia dan eklampsia juga meningkat pada penderita dengan nefritis lupus dengan faktor predisposisi yaitu hipertensi dan sindroma anti fosfolipid (APS).⁴³

Penanganan penyakit SLE sebelum, selama kehamilan dan pasca persalinan sangat penting. Hal-hal yang harus diperhatikan adalah:

1. Jika penderita SLE ingin hamil dianjurkan sekurang-kurangnya setelah 6 bulan aktivitas penyakitnya terkontrol atau dalam keadaan remisi total. Pada lupus nefritis jangka waktu lebih lama sampai 12 bulan remisi total.^{43,45,46} Hal ini dapat mengurangi kekambuhan lupus selama hamil.
2. Medikamentosa:
 - a) Dosis kortikosteroid diusahakan sekecil mungkin yaitu tidak melebihi 7,5 mg/hari prednison atau setara.
 - b) DMARDs atau obat-obatan lain seyogyanya diberikan dengan penuh kehati-hatian. Perhatikan rekomendasi sebelum memberikan obat-obat tersebut seperti tertera pada tabel 7.

Tabel 7. Obat-obatan pada kehamilan dan menyusui^{45,47,48}

Nama Obat	Kehamilan	Menyusui
anti inflamasi non steroid	boleh (hindari sth 32 mgg)	boleh
anti malaria	boleh	boleh
kortikosteroid	boleh sebaiknya dosis tidak lebih dari 7.5 mg/hari	boleh sampai 20 mg/hari
siklosporin	Boleh	boleh?
azatioprin	Boleh, dosis sebaiknya tidak lebih dari 1,5-2 mg/kgBB/hari	boleh?
mikofenolat mofetil	Tidak	tidak
metotreksat	Tidak, dan harus dihentikan minimal 3 bulan sebelum konsepsi	tidak
siklofosamid	Tidak	tidak
agen biologik	tidak	Tidak
warfarin	tidak (masih dipertimbangkan pemberian setelah trimester pertama tapi dengan hati-hati)	Boleh
heparin	boleh	Boleh
aspirin dosis rendah	boleh	Boleh

Kontraindikasi untuk hamil pada wanita dengan SLE⁴⁵

Sebaiknya penderita lupus tidak hamil dalam kondisi berikut ini:

- Hipertensi pulmonal yang berat (Perkiraan PAP sistolik >50 mm Hg atau simptomatik)
- Penyakit paru restriktif (FVC <1 l)
- Gagal jantung
- Gagal ginjal kronis (Kr >2.8 mg/dl)
- Adanya riwayat preeklamsia berat sebelumnya atau sindroma HELLP (*Hemolytic anemia, elevated liver function test, low platelet*) walaupun sudah diterapi dengan aspirin dan heparin

- Stroke dalam 6 bulan terakhir
- Kekambuhan lupus berat dalam 6 bulan terakhir

Pengaruh kehamilan pada SLE terhadap fetus adalah adanya kemungkinan peningkatan risiko terjadi *fetal heart block* (kongenital) sebesar 2%.⁴⁹ Kejadian ini berhubungan dengan adanya antibodi anti Ro/SSA atau anti La/SSB.

Rekomendasi pemantauan kehamilan pada penderita SLE

Perencanaan dan pemantauan kehamilan sampai proses persalinan harus diupayakan bersama dengan para ahli (spesialis kebidanan, reumatolog, imunolog, penderita maupun keluarganya).

Monitor aktivitas penyakit dan laboratorium wajib dilakukan selama kehamilan maupun pasca persalinan, termasuk di dalamnya: IgM dan IgG anti cardiolipin antibodi, lupus antikoagulan, antibodi anti Ro/SSA dan anti La/SSB.

Keberhasilan kehamilan dan persalinan tergantung pada semua faktor yang telah disebutkan di atas.

Metoda kontrasepsi untuk SLE

Kontrasepsi yang dapat dianjurkan kepada para penderita lupus sangatlah terbatas, dan masing-masing harus diberikan secara individual, tergantung kondisi penderita. Kontrasepsi oral merupakan pilihan bagi penderita dengan keadaan yang stabil, tanpa sindrom antifosfolipid (APS). Kekhawatiran penggunaan kontrasepsi oral ini sebelumnya adalah kekambuhan penyakit akibat hormon estrogen yang ada dalam pil kontrasepsi, namun penelitian mendapatkan bukti ini sangat lemah.⁵⁰ Kontrasepsi oral merupakan kontraindikasi pada penderita SLE dengan APS karena dapat mengakibatkan trombosis.⁵⁰

Sementara penggunaan *intra uterine device* (IUD) pada penderita yang mendapat kortikosteroid atau obat immunosupresan tidak direkomendasikan, karena risiko terhadap infeksi, sehingga pilihan hanya terbatas pada kondom. *Depomedroxy progesteron acetate* (DMPA) dapat merupakan suatu pilihan, namun akhir-akhir ini dikhawatirkan adanya kemungkinan efek negatifnya pada masa tulang (menimbulkan osteoporosis), sehingga hanya diberikan berdasarkan indikasi tiap-tiap individu, contohnya mereka dengan kelainan perdarahan dan keterbelakangan mental, DPMA merupakan pilihan yang terbaik.⁵¹

Konsultasi dengan para ahli sangat penting untuk menentukan pilihan kontrasepsi bagi penderita lupus, masing-masing harus didasarkan atas aktivitas penyakit, faktor risiko terhadap trombosis dan osteoporosis, gaya hidup dan kepercayaan masing-masing individu.⁵¹

II. SLE dengan APS

Sindroma anti fosfolipid (APS) atau yang dikenal sebagai sindroma Hughes merupakan suatu kondisi autoimun yang patologik di mana terjadi akumulasi dari bekuan darah oleh antibodi antifosfolipid. Penyakit ini merupakan suatu kelainan trombosis, abortus berulang atau keduanya disertai peningkatan kadar antibodi antifosfolipid yang menetap yaitu antibodi antikardiolipin (ACA) atau lupus antikoagulan (LA).^{52,57}

Diagnosis APS ditegakkan berdasarkan konsensus internasional kriteria klasifikasi sindroma anti fosfolipid (Sapporo) yang disepakati tahun 2006, apabila terdapat 1 gejala klinis dan 1 kelainan laboratorium sebagaimana tertera di bawah ini:⁵⁸

- **Kriteria Klinis:**

Trombosis vaskular:

- Penyakit tromboembolik vena (Trombosis vena dalam, emboli pulmonal)
- Penyakit tromboemboli arteri.
- Trombosis pembuluh darah kecil

Gangguan pada kehamilan:

- ≥ 1 kematian fetus normal yang tak dapat dijelaskan pada usia ≥ 10 minggu kehamilan atau
- ≥ 1 kelahiran prematur neonatus normal pada usia kehamilan ≤ 34 minggu atau
- ≥ 3 abortus spontan berturut-turut yang tak dapat dijelaskan pada usia kehamilan < 10 minggu

- **Kriteria Laboratorium:**

- Positif lupus antikoagulan
- Meningkatnya titer IgG atau IgM antibodi antikardiolipin (sedang atau tinggi).
- Meningkatnya titer IgG atau IgM antibodi anti-beta2 glikoprotein (anti $\beta 2$ GP) I (sedang atau tinggi).

Perbedaan waktu antara pemeriksaan yang satu dengan yang berikutnya adalah 12 minggu untuk melihat persistensinya.

Penatalaksanaan APS pada dasarnya ditujukan terhadap kejadian trombosis yaitu⁴⁶:

1. Aspirin dosis kecil (80 mg/hari) dapat dipertimbangkan untuk diberikan kepada pasien SLE dengan APS sebagai pencegahan primer terhadap trombosis dan keguguran
2. Faktor-faktor risiko lain terhadap trombosis perlu diperiksa misalnya protein C, protein S, homosistein
3. Obat-obat yang mengandung estrogen meningkatkan risiko trombosis, harus dihindari.
4. Pada pasien SLE yang tidak hamil dan menderita trombosis yang berhubungan dengan APS, pemberian antikoagulan jangka panjang dengan antikoagulan oral efektif untuk pencegahan sekunder terhadap trombosis. Pemberian heparinisasi *unfractionated* dengan target aPTT pada hari 1 – 10 sebesar 1,5 – 2,5 kali normal. Selanjutnya dilakukan pemberian tumpang tindih warfarin mulai hari ke-tujuh sampai ke-sepuluh, kemudian heparin dihentikan. Target INR adalah 2 – 3 kali nilai normal.
5. Pada pasien hamil yang menderita SLE dan APS, kombinasi heparin berat molekul rendah (LMW) atau *unfractionated* dan aspirin akan mengurangi risiko keguguran dan trombosis.

Rekomendasi

- **Anti fosfolipid sindrom perlu diperhatikan pada penderita SLE dengan riwayat keguguran atau trombosis**
- **Penatalaksanaan anti fosfolipid sindrom menggunakan aspirin dan/atau heparin (LMWH/ *unfractionated*).**

III. Neuropsikiatri Lupus (NPSLE)

Prevalensi NPSLE bervariasi antara 15%-91% tergantung pada kriteria diagnosis dan seleksi penderita.^{14,59,60} Manifestasi klinis NPSLE sangat beragam mulai dari disfungsi saraf pusat sampai saraf tepi dan dari gejala kognitif ringan sampai kepada manifestasi neurologik dan psikiatrik yang berat seperti stroke dan psikosis.^{59,61} Sulitnya mempelajari kasus NPSLE akibat tidak adanya kesepakatan dalam definisi penyakit, karena itu *American College of Rheumatology* (ACR) mengeluarkan suatu klasifikasi untuk membuat keseragaman tersebut.⁶²

Tabel 8. Sindrom neuropsikiatrik pada SLE menurut ACR⁶²

Sistem saraf pusat	Sistem saraf perifer
<i>Acute confusional state</i>	Polineuropati
Disfungsi kognitif	Pleksopati
Psikosis	Mononeuropati (tunggal/ multipleks)
Gangguan mood	Sindrom Guillain-Barre
Gangguan cemas	Gangguan otonom
Nyeri kepala (termasuk migrain dan hipertensi intrakranial ringan)	Miastenia gravis
Penyakit serebrovaskular	
Mielopati	
Gangguan gerak	
Sindrom demielinisasi	
Kejang	
Meningitis aseptik	
Neuropati kranial	

Berdasarkan kriteria ACR ini, beberapa penelitian mendapatkan manifestasi terbanyak NPSLE adalah disfungsi kognitif dan sakit kepala.⁶⁰

Patogenesis NPSLE sampai sekarang masih belum diketahui dengan pasti, namun tampaknya NPSLE bukan disebabkan oleh satu mekanisme saja, namun berbagai mekanisme.¹⁴

Sekitar 60% kasus NPSLE tidak ditemukan penyebabnya sehingga disimpulkan SLE sendiri sebagai penyebab manifestasi tersebut (NPSLE primer) sedangkan sisanya 40% disebabkan oleh faktor sekunder yang berhubungan dengan SLE seperti infeksi, efek samping obat atau gangguan metabolik akibat kerusakan pada organ lain dalam tubuh.⁵⁹

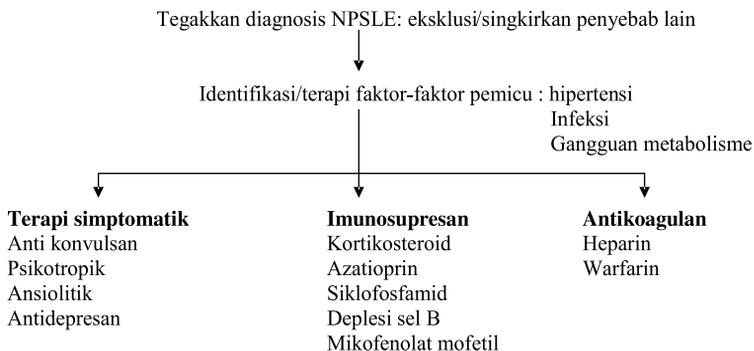
Pemeriksaan Penunjang untuk diagnosis NPSLE

Tidak ada suatu pemeriksaan ataupun gejala khusus yang dapat membedakan NPSLE primer atau sekunder. Pada penelitian didapatkan 47% penderita dengan NPSLE primer tidak menunjukkan abnormalitas pada MRI konvensional. Namun demikian MRI ini diperlukan untuk menyingkirkan penyebab lain NPSLE.⁵⁹

Suatu teknik baru yang disebut *Magnetization Transfer Imaging* (MTI) yaitu teknik MRI yang dapat memberikan informasi secara kuantitatif. Alat ini lebih sensitif dari MRI konvensional dalam mendeteksi NPSLE primer, termasuk mendeteksi kelainan otak pada mereka dengan riwayat NPSLE tanpa gejala aktif NP saat pemeriksaan dilakukan.⁵⁹

Single photon emission computed tomography (SPECT) sangat sensitif dan dapat memberikan analisis semikuantitatif aliran darah regional dan metabolisme otak.⁵⁸

Berikut ini adalah bagan penegakkan dan penatalaksanaan NPSLE



Bagan 3. Algoritme tatalaksana NPSLE

Rekomendasi penatalaksanaan NPSLE

Tidak ada standar terapi NPSLE, masing-masing pasien diterapi berdasarkan gejala manifestasi yang dialaminya (*tailored*). Dalam praktek klinik ada beberapa hal penting yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan penderita SLE dengan gejala neuropsikiatrik.⁵²

1. Selalu pikirkan diagnosis banding karena NPSLE merupakan diagnosis eksklusi (diagnosis ditegakkan setelah menyingkirkan diagnosis lain)
2. Tentukan apakah proses penyakit tersebut bersifat sementara (hilang timbul) atau tampaknya (secara epidemiologi) menimbulkan kerusakan yang ireversibel.
3. Pasien SLE dengan manifestasi NP mayor (neuritis optikus, *acute confusional state*/ koma, neuropati kranial atau perifer, psikosis dan mielitis transverse/ mielopati) mungkin disebabkan oleh inflamasi, pertimbangkan pemberian terapi immunosupresif.

Lupus Nefritis

Ginjal merupakan organ yang sering terlibat pada pasien dengan SLE. Lebih dari 70% pasien SLE mengalami keterlibatan ginjal sepanjang perjalanan penyakitnya. Lupus nefritis memerlukan perhatian khusus agar tidak terjadi perburukan dari fungsi ginjal yang akan berakhir dengan transplantasi atau cuci darah.

Bila tersedia fasilitas biopsi dan tidak terdapat kontra indikasi, maka seyogyanya biopsi ginjal perlu dilakukan untuk konfirmasi diagnosis, evaluasi aktivitas penyakit, klasifikasi kelainan histopatologik ginjal, dan menentukan prognosis dan terapi yang tepat.⁴⁶ Klasifikasi kriteria *World Health Organization (WHO)* untuk

lupus nefritis sudah diperbaharui oleh *International Society of Nephrolog* dan *Renal Pathology Society (ISN/RPS)* tahun 2003⁶³ Klasifikasi WHO dinilai berdasarkan pola histologi dan lokasi dari imun kompleks, sementara klasifikasi ISN/RPS juga membagi menjadi lesi fokal, difus, aktif, tidak aktif, dan kronis.⁶⁴

Tabel 9. Klasifikasi lupus nefritis menurut *World Health Organization*

Kelas	Pola	Tempat deposit kompleks imun	Gambaran klinis					
			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 proliferative	Mesangial, subendotelial, ± subepitelial	eritrosit, leukosit, silinder eritrosit	1000→3500 mg	Normal sampai tergantung saat dialisis	Tinggi	Positif sampai titer tinggi	Menurun
V	Membranous	Mesangial, subepitelial	Tidak ada	>3000 mg	Normal sampai meningkat sedikit	Normal	Negatif sampai Titer sedang	Normal

Sumber : Appel GB, Silva FG, Pirani CL. ⁶⁵

Tabel ini hanyalah panduan, parameter bervariasi, biopsi diperlukan untuk ketepatan diagnosis.

Tabel 10. Klasifikasi lupus nefritis oleh *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 (ISN/RPS)*⁶³

Kelas I	Minimal mesangial lupus nefritis	
Kelas II	Mesangial proliferative lupus nefritis	
Kelas III	Fokal lupus nefritis	
	III(A) :	Lesi aktif : fokal proliferatif lupus nefritis
	III (A/C) :	Lesi aktif dan kronis : fokal proliferatif dan sklerosing lupus nefritis
	III (C) :	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
Kelas IV	Difuse lupus nefritis	
	IV-S(A) :	Lesi aktif : difus segmental proliferatif lupus nefritis
	IV-G(A) :	Lesi aktif : difus global proliferatif lupus nefritis
	IV-S (A/C) :	Lesi aktif dan kronis
	IV-G (A/C) :	Lesi aktif dan kronis
	IV-S (C) :	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
	IV-G (C) :	Lesi kronis tidak aktif dengan skar
Kelas V	Membranous lupus nefritis*	
Kelas VI	Advanced sklerotik lupus nefritis	

* Kelas V dapat muncul bersama dengan kelas II atau IV, dimana keduanya akan didiagnosa

Bila biopsi tidak dapat dilakukan oleh karena berbagai hal, maka klasifikasi lupus nefritis dapat dilakukan penilain berdasarkan panduan WHO (lihat tabel 9)

Pemeriksaan patologi memperlihatkan hubungan antara respon klinis dan hasil akhir. Difus proliferaatif glomerulonefritis (klas IV) mempunyai prognosis terburuk, 11-48% pasien akan mengalami gagal ginjal dalam 5 tahun.⁶⁶

Pemeriksaan penepis lupus nefritis penting dilakukan karena gejala sering tidak diketahui oleh pasien, misalnya terdapat hematuria, proteinuria atau hipertensi. Pemeriksaan penepis dan pemantauan lupus nephritis tersebut adalah pemeriksaan urin analisis, proteinuria, serum kreatinin, serologi anti dsDNA dan C3.

Terdapat beberapa variabel klinis yang dapat mempengaruhi prognosis. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil akhir buruk tersebut adalah ras hitam, azotemia, anemia, sindroma antiphospholipid, gagal terhadap terapi imunosupresi awal, kambuh dengan fungsi ginjal yang memburuk.

Pengelolaan⁶⁷

1. Semua pasien lupus nefritis seyogyanya menjalani biopsi ginjal bila tidak terdapat kontra indikasi (trombositopeni berat, reaksi penolakan terhadap komponen darah, koagulopati yang tidak dapat dikoreksi) dan tersedianya dokter ahli dibidang biopsi ginjal, oleh karena terapi akan sangat berbeda pada kelas histopatologi yang berbeda. Pengulangan biopsi ginjal diperlukan pada pasien dengan perubahan gambar klinis dimana terapi tambahan agresif diperlukan.
2. Pemantauan aktivitas ginjal melalui pemeriksaan urin rutin terutama sedimen, kadar kreatinin, tekanan darah, albumin serum, C3 komplemen, anti-ds DNA, proteinuria dan bersihan kreatinin. Monitor tergantung situasi klinis. Pada penyakit *rapidly progressive glomerulonephritis* diperlukan pemeriksaan kreatinin serum harian, untuk parameter lain diperlukan waktu 1 sampai 2 minggu untuk berubah.
3. Obati hipertensi seagresif mungkin. Target tekanan darah pada pasien dengan riwayat glomerulonefritis adalah $\leq 120/80$ mmHg. Beberapa obat antihipertensi banyak digunakan untuk pasien lupus, tetapi pemilihan angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor lebih diutamakan terutama untuk pasien dengan proteinuria menetap. Pemberian ACE inhibitor saja atau dengan kombinasi. Diet rendah garam direkomendasikan pada seluruh pasien hipertensi dengan lupus nefritis aktif. Bila diperlukan *loop* diuretik dipakai untuk mengurangi edema dan mengontrol hipertensi dengan monitor elektrolit yang baik.
4. Hiperkolesterolemia harus dikontrol untuk mengurangi risiko prematur aterosklerosis dan mencegah penurunan fungsi ginjal. Asupan lemak juga harus dikurangi bila terdapat hiperlipidemia atau pasien nefrotik. Target terapi menurut

Guidelines American Heart Association (AHA) adalah kolesterol serum < 180 mg/dL, risiko kardiovaskular pada pasien dengan SLE masih meningkat pada kolesterol serum 200 mg/dL. Pasien lupus dengan hiperlipidemia yang menetap diobati dengan obat penurun lemak seperti *HMG Co-A reductase inhibitors*

5. Deteksi dini dan terapi agresif terhadap infeksi pada pasien lupus, karena infeksi merupakan penyebab 20% kematian pada pasien SLE
6. Pasien lupus yang mendapat kortikosteroid, diperlukan penilaian risiko osteoporosis. Pemberian kalsium bila memakai kortikosteroid dalam dosis lebih dari 7,5 mg/hari dan diberikan dalam jangka panjang (lebih dari 3 bulan). Suplemen vitamin D, latihan pembebanan yang ditoleransi, obat-obatan seperti calcitonin bila terdapat gangguan ginjal, bisfosfonat (kecuali terdapat kontraindikasi) atau rekombinan PTH perlu diberikan.
7. Memonitor toksisitas kortikosteroid, dan agen sitotoksik dengan parameter berikut : tekanan darah, pemeriksaan darah lengkap, trombosit, kalium, gula darah, kolesterol, fungsi hati, berat badan, kekuatan otot, fungsi gonad, dan densitas massa tulang. Hal ini dimonitor sesuai dengan situasi klinis dimana dapat diperkirakan dampak buruk dari kortokosteroid.
8. Pasien dianjurkan untuk menghindari obat antiinflamasi non steroid, karena dapat mengganggu fungsi ginjal, mencetuskan edema dan hipertensi serta meningkatkan risiko toksisitas gastrointestinal (apalagi bila dikombinasi dengan kortikosteroid dan obat immunosupresan lainnya). Bila sangat diperlukan, maka diberikan dengan dosis rendah dan dalam waktu singkat, dengan pemantauan yang ketat.
9. Kehamilan pada pasien lupus nefritis aktif harus ditunda mengingat risiko morbiditas dan mortalitas bagi ibu dan janin, termasuk kejadian gagal ginjal juga meningkat.

Table 11.Rekomendasi terapi lupus nefritis⁶⁸

Derajat	Histologi/gambaran klinis	Induksi	Pemeliharaan
Proliferative			
Ringan	<ul style="list-style-type: none"> - Mesangial LN - Fokal proliferative LN tanpa faktor buruk prognostik 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis tinggi kortikosteroid (0,5-1 mg/kg/hr prednison selama 4-6 minggu kemudian secara bertahap diturunkan dalam 3 bulan sampai 0,125 mg/kg selang sehari) bila tidak remisi dalam 3 bulan atau aktivitas penyakit meningkat dalam tapering kortikosteroid, tambahkan obat immunosupresi lain - Dosis rendah CYC (500 mg) setiap 2 minggu selama 3 bulan - MMF (2-3 gr/hari) minimal 6 bulan - AZA (1-2 mg/kg/hari) minimal 6 bulan - Bila tidak ada remisi setelah terapi 6-12 bulan, ganti terapi lain 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis rendah kortikosteroid (mis Prednison \leq 0,125 mg/kg selang sehari atau ditambah AZA (1-2 mg/kg/hr) Pertimbangkan penurunan bertahap lebih lanjut.
Sedang	<ul style="list-style-type: none"> - Fokal proliferatif LN tanpa faktor buruk prognostik - Difus proliferatif LN, tidak memenuhi kriteria penyakit berat 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulse CYC saja atau kombinasi dengan pulse MP untuk 6 bulan pertama (Total & pulse). Kortikosteroid 0,5 mg/kg/hari selama 4 minggu, kemudian di kurangi - Dosis rendah CYC (500 mg) setiap 2 minggu selama 3 bulan dengan kortikosteroid seperti diatas. - MMF (3 g/hari)(Atau AZA) dengan kortikosteroid seperti diatas. Bila tidak ada remisi setelah 6-12 bulan pertama, ganti terapi lain. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulse CYCper tiga bulan selama 1 tahun setelah remisi - AZA (1-2 mg/kg/hari) - Bila remisi setelah 6-12 bulan, MMF diturunkan 1,0 gr/hari 2x perhari selama 6-12 bulan. Pertimbangkan untuk menurunkan dosis setiap akhir tahun bila remisi atau ganti ke AZA
Berat	<ul style="list-style-type: none"> - Histologi apapun dengan fungsi renal abnormal (Kreatinin meningkat minimal 30%) - Difus proliferative LN dengan multipel faktor prognostik yang buruk - Mixed membranous dan proliferatif (fokal atau difus) histologi - Fibrinoid nekrosis/ cresen >25%glomerulus - Aktivitas dan kronisitas index yang tinggi - Penyakit yang moderat tidak respon terhadap terapi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulse CYC bulanan kombinasi dengan pulse MP selama 6-12 bulan. - Bila tidak ada respon, pertimbangkan MMF atau rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulse CYC setiap 3 bulan selama 1 tahun setelah remisi, atau Azathioprine (1-2 mg/kg/hari), MMF (2-3 gr/hari). Optimal terapi MMF atau AZA tidak diketahui. Direkomendasikan menggunakan minimal 1 tahun setelah remisi komplit. Setelah diambil keputusan untukmenghentikan obat, maka obat ditapering secara bertahap dengan monitoring yang ketat terhadap pasien.

Derajat	Histologi/gambaran klinis	Induksi	Pemeliharaan
Membranous			
Ringan	- Non nefrotik proteinuria dan fungsi ginjal normal	- Dosis tinggi kortikosteroid saja atau kombinasi dengan AZA	Dosis rendah kortikosteroid saja atau dengan AZA
Sedang/ berat	Nefrotik proteinuria atau fungsi ginjal abnormal (peningkatan kreatinin serum lebih 30%)	- Pulse CYC per 2 bulan selama 1 tahun (7 pulse) - Siklosporin A (3-5 mg/kg/hari) selama 1 tahun dan selanjutnya diturunkan bertahap - MMF (2-3 gr/hari) selama 6-12 bulan	- Dosis rendah kortikosteroid - AZA - MMF (1-2 gr/hari)

AZA, azatioprin; CYC, siklofosfomid; LN, lupus nefritis; MMF, mikofenolat mofetil

Protokol pulse siklofosfamid dapat mengacu pada ketentuan dari NIH atau Euro-lupus nephritis protocol.^{69,70} Lihat lampiran 3 di bawah ini.

Rekomendasi

- **Semua penderita lupus nefritis harus menjalani biopsi ginjal, jika tidak ada kontraindikasi untuk biopsi, untuk menentukan kelas kelainan ginjal**
- **Bila biopsi ginjal tidak dapat dilakukan karena berbagai alasan, dapat digunakan panduan berdasarkan WHO**
- **Pengelolaan lupus nefritis berdasarkan kelas kelainan pada ginjal tersebut**

Vaksinasi Penyakit Lain pada SLE

1. Pasien SLE memiliki risiko tinggi untuk terjadi infeksi
2. Vaksinasi pada pasien SLE aman, kecuali vaksin hidup
3. Efikasi vaksin lebih rendah pada pasien SLE dibandingkan dengan orang sehat, tetapi proteksinya cukup baik.

Tidak ada panduan khusus pemberian vaksinasi pada penderita Lupus, namun pada tahun 2002 *British Society for Rheumatology* menerbitkan panduan praktis penggunaan vaksin hidup bagi penderita dengan imunodepresi⁷¹:

1. Vaksin hidup yang dilemahkan merupakan kontraindikasi untuk pasien dalam terapi immunosupresi,
2. Setelah mendapat vaksinasi hidup yang dilemahkan, tunggu 4 minggu sebelum memulai terapi immunosupresi,
3. Terapi steroid pada dosis minimal 20 mg/hari mempunyai efek immunosupresif sampai sesudah 2 minggu.

Berapa vaksin yang termasuk vaksin hidup yang dilemahkan adalah: vaksin polio oral, varicella, vaksin influenza hidup yang dilemahkan, vaksin tifoid oral, *bacillus Calmette-Guerin (BCG)*, dan *measles-mumps-rubella (MMR)*.

Vaksin influenza rekombinan, pneumokokus dan hepatitis B dilaporkan aman bagi penderita SLE.⁷²

Rekomendasi

- Penderita SLE sebaiknya mendapat vaksinasi, kecuali vaksin yang menggunakan kuman hidup walaupun dilemahkan (*live attenuated vaccine*)

Pengelolaan Perioperatif pada Pasien dengan SLE

Banyak pertanyaan yang muncul apabila pasien dengan SLE akan dilakukan tindakan operatif. Fokus perhatian dilontarkan seputar penyembuhan luka, dan kekambuhan serta menyangkut penggunaan berbagai obat yang secara rutin atau jangka panjang digunakan pasien. *Evidence based medicine* pada masalah ini hanya berlaku pada penggunaan anti inflamasi non-steroidal (OAINS) dan metotreksat.⁷³

Pada pemakaian OAINS dimana akan terjadi pengikatan terhadap COX1 secara permanen, dan dampak pada trombosit, maka obat-obatan ini harus dihentikan sebelum tindakan operatif dengan lama 5 (lima) kali waktu paruh. Sebagai contoh ibuprofen dengan masa waktu paruh 2,5 jam, maka 1 hari sebelum tindakan operatif tersebut harus dihentikan. Sedangkan naproxen perlu dihentikan 4 (empat) hari sebelum operasi karena masa waktu paruh selama 15 jam. Kehati-hatian perlu dilakukan pada OAINS dengan waktu paruh lebih panjang.⁷⁴

Penggunaan steroid masih mengundang banyak kontroversi. Pada pasien dengan dosis steroid yang telah lama digunakan, dosis setara 5mg prednison per harimaka obat tersebut dapat tetap diberikan dan ditambahkan dosisnya pra operatif.⁷⁵

Rekomendasi akan dosis steroid perioperatif ditentukan berdasarkan jenis operasi dan tingkat keparahan penyakit. Tabel dibawah ini dapat dipakai sebagai acuan pemberian steroid perioperatif.

Pemakaian *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) belum banyak kesepakatan kecuali metotreksat. Pemberian metotreksat dapat dilanjutkan kecuali pada usia lanjut, insufisiensi ginjal, DM dengan gula darah tidak terkontrol, penyakit hati atau paru kronik berat, pengguna alkohol, pemakaian steroid di atas 10mg/hari. Pada kondisi demikian maka obat ini dihentikan 1 minggu sebelum dan sesudah tindakan operatif. Leflunomide harus dihentikan 2 minggu sebelum operasi dan dilanjutkan kembali 3 hari sesudahnya. Sulfasalazin dan azatioprin dihentikan 1 hari sebelum tindakan dan dilanjutkan kembali 3 hari setelahnya. Klorokuin/hidroksiklorokuin dapat dilanjutkan tanpa harus dihentikan. Agen biologi seperti etanercept, infliximab, anakinra, adalimumab dan rituximab pada umumnya masih kurang dukungan data. Dianjurkan untuk menghentikannya 1 minggu sebelum tindakan dan dilanjutkan lagi

1-2 minggu setelah tindakan.⁷⁸

Tabel 12. Rekomendasi suplementasi kortikosteroid

Stres medis atau operasi	Dosis kortikosteroid
Minor	25 mg hidrokortison atau 5 mg metilprednisolon intravena pada hari prosedur
Operasi hernia inguinalis	
Kolonoskopi	
Demam ringan	
Mual muntah ringan sedang	
Gastroenteritis	
Sedang	50–75 mg hidrokortison atau 10–15 mg metilprednisolon intravena pada hari prosedur, diturunkan secara cepat dalam 1 - 2 hari ke dosis awal atau
Kolesistektomi	
Hemikolektomi	
Demam yang tinggi	Dosis steroid yang biasa digunakan ditambah + 25mg Hidrokortison saat induksi +100mg hidrokortison/hari
Pneumonia	
Gastroenteritis berat	
Berat	100–150 mg hidrokortison atau 20–30 mg metilprednisolon intravena pada hari prosedur diturunkan dengan cepat dalam 1 - 2 hari ke dosis awal.
Operasi kardio toraks mayor	
Prosedur <i>Whipple</i>	
Reseksi hepar	
Pancreatitis	
Kondisi kritis	50 mg hidrokortison intravena setiap 6 jam dengan 50 µg fludrokortison/hari selama 7 hari
Syok septik	
Hipotensi yang disebabkan oleh sepsis	

*Sumber : Appel GB, Silva FG, Pirani CL. 11065

Ini Table ini hanyalah panduan, parameter bervariasi, biopsi diperlukan untuk ketepatan diagnosis.⁷⁷
Annane dkk

Rekomendasi

- Pemberian dosis stress kortikosteroid pada keadaan stress, infeksi dan pada tindakan perioperatif.
- Pemberian dosis stress KS adalah dua kali atau sampai 15 mg prednison atau setaranya.
- Pada tindakan operasi besar dapat diberikan 100 mg hidrokortison intravena pada hari pertama operasi, diikuti dengan 25 sampai 50 mg hidrokortison setiap 8 jam untuk 2 atau 3 hari, atau dengan melanjutkan dosis KS oral atau setara secara parenteral pada hari pembedahan dilanjutkan dengan 25-50 mg hidrokortison setiap 8 jam selama 2 atau 3 hari.
- Pada bedah minor, cukup dengan meningkatkan sebesar dua kali dosis oral atau meningkatkan dosis KS sampai 15 mg prednison atau setara selama 1 sampai 3 hari.

Tabel 13. Rekomendasi penilaian awal dan monitoring sistemik lupus eritematosus ⁶⁵

Riwayat penyakit dan evaluasi sistim organ
Sakit sendi dan bengkak, fenomena raynoud
Fotosensitif, ruam dan rambut rontok
Sesak nafas, nyeri dada pleuritik
Gejala umum (kelelahan, depresi, demam, berubah berat badan)

Pemeriksaan fisik
Ruam (akut, subakut, kronis, nonspesifik, lainnya), alopesia, ulkus pada mulut atau nasal
Limfadenopati, splenomegali, efusi pericardial atau pleural
Pemeriksaan funduskopi, edema
Gambaran klinis lain seperti yang ditemukan pada riwayat penyakit dan gejala.

Pencitraan dan test laboraorium
Hematologi*
Kimia darah*
PT/PTT, sindroma antifosfolipid
Analisa urin
Serologi (ANA, ENA termasuk anti-dsDNA, † komplemen ')
Rontgen thorax
EKG
Pemeriksaan lain yang didapat dari riwayat sakit dan gejala.

Indeks aktivitas penyakit (dari setiap kunjungan atau dari setiap perubahan terapi)

Efek samping terapi

*Setiap 3-6 bulan bila stabil

† Setiap 3-6 bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif.

ANA, antinuklear antibodi; EKG, elektrokardiogram; ENA, extractable nuklear antigen; PT/PTT, *prothrombin time/partial tromboplastin time*; SLICC, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

Lampiran 1. Penilaian Aktivitas Penyakit SLE Menggunakan MEX-SLEDAI.

MEX SLEDAI

Nama _____ umur _____ tanggal _____

Masukkan bobot MEX SLEDAI
bila terdapat gambaran deskripsi pada saat pemeriksaan atau dalam 10 hari ini.

BOBOT	DESKRIPSI	DEFINISI
8	Gangguan neurologis	<p>Psikosa. Gangguan kemampuan melaksanakan aktivitas fungsi normal dikarenakan gangguan persepsi realitas. Termasuk: halusinasi, inkoheren, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berfikir yang tidak logis, <i>bizzare</i>, disorganisasi atau bertingkah laku <i>kataton</i>. Eksklusi :uremia dan pemakaian obat.</p> <p>CVA (<i>Cerebrovascular accident</i>) : Sindrom baru. Eksklusi arteriosklerosis.</p> <p>Kejang: Onset baru, eksklusi metabolik, infeksi, atau pemakaian obat.</p> <p>Sindrom otak organik : Keadaan berubahnya fungsi mental yang ditandai dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya dengan onset yang cepat, gambaran klinis yang berfluktuasi. Seperti : a) kesadaran yang berkabut dengan berkurangnya kapasitas untuk memusatkan pikiran dan ketidakmampuan memberikan perhatian terhadap lingkungan, disertai dengan sedikitnya 2 dari b) gangguan persepsi; berbicara melantur; <i>insomnia</i> atau perasaan mengantuk sepanjang hari; meningkat atau menurunnya aktivitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi atau penggunaan obat.</p> <p>Mononeuritis: Defisit sensorik atau motorik yang baru disatu atau lebih saraf kranial atau perifer.</p> <p>Myelitis: Paraplegia dan/atau gangguan mengontrol BAK/BAB dengan onset yang baru. Eksklusi penyebab lainnya</p>
6	Gangguan ginjal	<p><i>Castc</i>, <i>Heme granular</i> atau sel darah merah.</p> <p>Haematuria. >5 /lpb. Eksklusi penyebab lainnya (batu/infeksi)</p> <p>Proteinuria. Onset baru, >0.5g/l pada random spesimen.</p> <p>Peningkatan kreatinin (> 5 mg/dl)</p>
4	Vaskulitis	<p>Ulserasi, gangren, nodul pada jari yang lunak, infark <i>periungual</i>, <i>splinter haemorrhages</i>. Data biopsi atau angiogram dari vaskulitis.</p>
3	Hemolisis	<p>Hb<12.0 g/dl dan koreksi retikulosit > 3%.</p>
3	Trombositopeni	<p>Trombositopeni : < 100.000. Bukan disebabkan oleh obat</p>
3	Miositis	<p>Nyeri dan lemahnya otot-otot proksimal, yang dihubungkan dengan peningkatan CPK</p>
2	Artritis	<p>Pembengkakan atau efusi lebih dari 2 sendi.</p>
2	Gangguan Mukokutaneeous	<p>Ruam malar. Onset baru atau malar erithema yang menonjol.</p> <p><i>Mucous ulcers</i>. Oral atau nasopharyngeal ulserasi dengan onset baru atau berulang.</p> <p>Abnormal Alopecia. Kehilangan sebagian atau seluruh rambut atau mudahnya rambut rontok.</p>

2	Serositis	Pleuritis. Terdapatnya nyeri pleura atau <i>pleural rub</i> atau efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Pericarditis. Terdapatnya nyeri pericardial atau terdengarnya <i>rub</i> . Peritonitis. Terdapatnya nyeri abdominal difus dengan <i>rebound tenderness</i> (Eksklusi penyakit intra-abdominal).
1	Demam	Demam > 38° C sesudah eksklusi infeksi.
	Fatigue	<i>Fatigue</i> yang tidak dapat dijelaskan
1	Lekopenia	Sel darah putih < 4000/mm ³ , bukan akibat obat
	Limfopeni	Limfosit < 1200.mm ³ , bukan akibat obat.
TOTAL SKOR MEX-SLEDAI		

Lampiran 2. Pulse Metilprednisolon

Indikasi:

1. Neuro psikiatri lupus berat (kejang, penurunan kesadaran, mielitis transversa, cerebrovaskular accident, psikosis, sindrom otak organic, 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

Kontraindikasi:

1. Diketahui hipersensitivitas / alergi terhadap obat pulse terapi
2. Sedang mengalami infeksi akut (merupakan kontraindikasi relatif), jika sangat dibutuhkan, pemberian pulse dilakukan segera setelah pemberian antibiotik
3. Hipertensi (jika tekanan darah sudah diturunkan dengan obat antihipertensi pemberian pulse dapat dilakukan)

Prosedur tindakan:

1. Periksa penderitanya dengan seksama, jika terdapat infeksi, pastikan inisial antibiotik telah diberikan.
2. Periksa tanda vital dan keadaan pasien sebelum pemberian pulse terapi
3. Jelaskan kepada penderitanya tentang makna pemberian pulse metilprednisolon dan kemungkinan efek sampingnya, jika penderitanya/ keluarga menyetujui mintalah tanda tangan pada surat persetujuan tindakan (*informed consent*).
4. Pasang infus pada penderitanya sesuai prosedur
5. Masukkan methylprednisolon (500 atau 1000 mg) ke dalam NaCl 0,9 % 100 cc dan diberikan dalam 1 jam
6. Monitor tekanan darah dan tanda vital lain setiap 15 menit selama pemberian pulse terapi
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 dimonitor
8. Bilas dengan NaCl 0,9% 10-20 cc setelah infus selesai
9. Pemberian diulang pada hari berikutnya dengan cara dan dosis yang sama, total pemberian 3 hari berturut-turut.

Lampiran 3. Protokol Pemberian Terapi Pulse Siklofosfamid

Protokol Pemberian Pulse Siklofosfamid Menurut NIH⁶⁹

1. Pastikan indikasi pemberian siklofosfamid pada penderita (NPSLE/ Nefritis lupus kelas III,IV atau V)
2. Jelaskan kepada penderita tentang makna pemberian pulse siklofosfamid dan kemungkinan efek sampingnya, jika penderita/ keluarga menyetujui mintalah tanda tangan pada surat persetujuan tindakan (*informed consent*).
3. Periksa penderita dengan seksama, pastikan tidak ada infeksi pada saat pemberian siklofosfamid
4. Periksa kembali hasil laboratorium penderita (yang telah dilakukan sebelumnya) setiap kali akan memberikan pulse siklofosfamid
5. Dosis awal siklofosfamid berdasarkan GFR/ perhitungan klirens kreatinin:
 - Jika $GFR > 30$ ml/mnt dosis: 750 mg/m² luas permukaan tubuh
 - Jika $GFR \leq 30$ ml/mnt dosis: 500 mg/m² luas permukaan tubuh
6. Berikan premedikasi:
 - Parasetamol 500 mg/tab 1 tab
 - Dexamethasone 10mg/ IV
 - Ondansetron (4mg/tab atau 8 mg/tab) atau metoclopramide 10 mg/tab atau Graniseton 1mg/ tab atau 2 mg/tab
7. Rehidrasi penderita dengan Dextrose 5% atau NaCl 0.9% sebanyak 750 cc dalam 3 jam (250 cc/jam)
8. Berikan Mesna dengan dosis 20% dosis siklofosfamid dalam NaCl 0.9% 50 cc drip IV selama 15 menit
9. Berikan siklofosfamid dalam 250 cc NaCl 0.9% selama 1-2 jam
10. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian pulse terapi
11. Ulangi pemberian Mesna sebanyak 3 kali setiap 3 jam dengan dosis yang sama.
12. Jika penderita mempunyai masalah gagal jantung berikan furosemide 20-40mg/ IV
13. Anjurkan penderita untuk banyak minum (>2 liter) dalam 24 jam sesudah pulse.
14. Mintakan kepada penderita untuk memeriksa darah rutin (HB,Leukosit, diff count dan trombosit) dan urin rutin dalam 10-14 hari setelah pulse.
15. Dosis untuk pulse berikutnya ditentukan berdasarkan hasil laboratorium di atas:
 - Jika jumlah lekosit nadir $\leq 1500/mm^3$: kurangi dosis menjadi 250 mg/m² luas permukaan tubuh

- Jika jumlah leukosit 1500-4000/mm³: dosis dipertahankan sama dengan dosis sebelumnya
 - Jika jumlah leukosit > 4000/mm³: dosis dinaikkan sampai maksimum 1000mg/m² luas permukaan tubuh
16. Pemberian siklofosfamid ini dilakukan setiap bulan sampai 6 kali (fase induksi) dilanjutkan dengan setiap 3 bulan sampai minimum 1 tahun remisi (rata-rata 2 tahun)
17. Definisi remisi adalah:
- urin rutin tidak aktif lagi (hematuria < 10/lpb, tidak ada sedimen dan proteinuria berkurang atau < 1 g/ 24 jam)
 - tidak ada peningkatan kreatinin serum yang lebih dari 2x kreatinin sebelumnya.
 - komplemen serum dan anti dsDNA normal
 - aktivitas ekstra renal lupus minimal

Catatan:

- Rehidrasi dan/atau pemberian diuretik disesuaikan dengan status penderita pada saat terapi pulse dilakukan
- Pemberian mesna tidak diberikan secara rutin pada pemberian cyclophosphamide untuk penyakit rematik oleh karena dosisnya merupakan dosis imunomodulator (dosis rendah-sedang) dibandingkan dengan mielo ablasi (dosis tinggi)

Protokol Pemberian Pulse Siklofosfamid Menurut EULAR

1. Pastikan indikasi pemberian siklofosfamid pada penderita (NPSLE/ Nefritis lupus kelas III,IV atau V)
2. Jelaskan kepada penderita tentang makna pemberian pulse siklofosfamid dan kemungkinan efek sampingnya, jika penderita/ keluarga menyetujui mintalah tanda tangan pada surat persetujuan tindakan (*informed consent*).
3. Periksa penderita dengan seksama, pastikan tidak ada infeksi pada saat pemberian siklofosfamid
4. Periksa kembali hasil laboratorium penderita (yang telah diperiksa 1-2 hari sebelumnya) setiap kali akan memberikan pulse siklofosfamid
5. Berikan premedikasi:
 - Parasetamol 500 mg/tab 1 tab
 - Ondansetron (4mg/tab atau 8 mg/tab) atau metoclopramide 10 mg/tab atau Graniseton 1mg/ tab atau 2 mg/tab
6. Rehidrasi penderita dengan Dextrose 5% atau NaCl 0.9% sebanyak 500cc dalam 1 jam

7. Berikan Mesna dengan dosis 200mg dalam NaCl 0.9% 50 cc drip IV selama 15 menit
8. Berikan methylprednisolon 500 mg dalam 100 cc Nacl 0.9% selama 1 jam
9. Berikan siklofosamid 500 mg dalam 250 cc NaCl 0.9% selama 1-2 jam
10. Monitor tanda-tanda vital selama pemberian pulse terapi
11. Ulangi pemberian Mesna dengan dosis dan cara yang sama setelah 3 jam dari dosis yang pertama (optional).
12. Jika penderita mempunyai masalah gagal jantung berikan furosemide 20-40mg/ IV
13. Anjurkan penderita untuk banyak minum (>2 liter) dalam 24 jam sesudah pulse.
14. Pemberian dosis pulse siklofosamid dengan dosis yang sama (500 mg) dilakukan setiap 2 minggu selama 6 kali sebagai terapi induksi
15. Terapi pemeliharaan dimulai 2 minggu setelah pulse yang terakhir dengan:
 - Azathioprine 50-100 mg/hari atau Mycophenolate Mofetil (MMF) 1000-3000 mg/hari
16. Terapi dilanjutkan sampai 1 tahun remisi
17. Definisi remisi adalah:
 - urin rutin tidak aktif lagi (hematuria < 10/lpb, tidak ada sedimen dan proteinuria berkurang atau < 1 g/ 24 jam)
 - tidak ada peningkatan kreatinin serum yang lebih dari 2x kreatinin sebelumnya.
 - komplemen serum dan anti dsDNA normal
 - aktivitas ekstra renal lupus minimal

Catatan:

- Rehidrasi dan/atau pemberian diuretik disesuaikan dengan status penderita pada saat terapi pulse dilakukan
- Pemberian mesna pada protokol EULAR tidak diwajibkan namun dianjurkan.

Lampiran 4. Pemeriksaan Laboratorium dan Penunjang pada Lupus Serebral.

A. Darah:

- a. Darah tepi lengkap dan sediaan hapus darah tepi.
- b. Kreatinin dan bersihan kreatinin
- c. Urin lengkap
- d. Fungsi hati
- e. Elektrolit
- f. C3, C4, atau CH50
- g. Anti-ds DNA antibodi
- h. CRP
- i. Antibodi antifosfolipid (ACA dan LA) juga terhadap anti-B 2-glycoprotein antibodies
- j. Profil lipid
- k. Gula darah Anti-dsDNA antibodies
- l. Koagulasi
- m. Antineuronal antibodies, antiribosomal P, antilymphocyte, antiglycolipid, antineurofilament, antiglial, antiganglioside, antisphingomyelin, antigalactocerebroside. Antiribosomal P, memiliki spesifisitas tinggi untuk kejadian lupus serebral.

B. CSF

Hitung sel, protein, glukosa, kultur, pewarnaan gram atau lainnya, VDRL, IgG index, oligoclonal bands, antineuronal bodies, antiribosomal P, myelin basic protein, soluble cytokines.

C. Pencitraan

CT scans, MRI, Diffusion and perfusion MRI, MRI spectroscopy, SPECT, PET, digital subtraction angiography dan MRA.

D. EEG

EEG Standar.

E. Lain-lain

Echocardiography dan carotid artery duplex ultrasound. Transesophageal echocardiography.

Daftar Pustaka

1. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The Definition and clasification of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Duboi's lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2007:16-19
2. Lahita RG. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In:Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T. Editors. Systemic Lupus erythematosus, 5th ed. San Diego. Elsevier; 2011: 525-540
3. Schur P, ed. The clinical management of systemic lupus erythematosus, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996
4. Petri MA, Systemic lupus erythematosus: Clinical aspects. In: Koopman WJ. Editor. Arthritis and Allied conditions. 15th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. 2005: 1473-1474
5. Vasudevan AR, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Editors. Rheumatology 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2011:1229-1246
6. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus, A clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Editors. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation Springer . 2008:303-307
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7
8. Tassiulas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of SLE. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Editors. Kelley's Textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia. WB Saunders Elsevier. 2009:1263-1300
9. Hochberg Mc. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725
10. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18
11. Bertoli AM, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. A companion to rheumatology Systemic lupus erythematosus. Philadelphia. Mosby 2007:1-18
12. Data dari poli penyakit dalam RS Ciptomangunkusumo Jakarta, 2010
13. Data dari poliklinik reumatologi RS Hasan Sadikin Bandung, 2010
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al* . Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period, a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003;82:299-308
15. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(2):75-80.
16. Paton NI, Cheong I, Kong NC, Segasothy M. Mortality in Malaysians with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia*. 1996;51(4):437-441.
17. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):399-406.

18. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002;20(2):85-91.
19. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998;7(3):159-163.
20. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1259-1264.
21. Data dari RS Cipto mangunkusumo 2010.
22. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol.* 1995;22(7):1265-70.
23. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-5
24. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41(1): 11-4
25. Shyam C, Malaviya AN. Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinico epidemiological study from northern India. *Rheumatol Int* 1996;16 (1) : 1-3
26. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic lupus erythematosus guidelines. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1785-96
27. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guideline for clinical use of the antinuclear antibody test and test for specific autoantibody to nuclear antigen. *Arch pathol lab med.* 2000;124:71-81
28. Calvo-Alen J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcon GS. Identification of patients subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care centre. *Arthritis Rheum* 1995;38:1475-84
29. Guzman J, Cardiel MH, Arce-salinas, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-1558
30. Jacobs JWG, Bijlsma JWI. Glucocorticoid therapy. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. Editors. *Kelley's Textbook of rheumatology.* 8th ed. Philadelphia. WB Saunders Elsevier: 2009:863-881
31. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis, 2007; 66: 1560-1567*
32. Buttgerit F, Da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22
33. Kirwan JR. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In *Practical Rheumatology.* Third Edition. Mosby Elsevier Ltd. 2004; 121-5

34. Nieman LK, Kovacs W, Pharmacologic use of glucocorticoid. UpToDate 2010
35. Steinberg AD, Steinberg SC. Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50
36. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
37. Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Lupus nephritis In.:Wallace DJ, hahn BH. Editors. *Duboi's lupus erythematosus*, 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1997:1053-1065.
38. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2. Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995;123:42-53.
39. Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathioprine plus prednisone versus prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: a report of a prospective, controlled trial in 24 patients. *Ann Intern Med* 1975;85:597-605.
40. Ntali S, Tzabakakis M, Bertsias G, Boumpas DT. What's new in clinical trials in lupus. *Int J Clin Rheum*. 2009;4(4):473-485.
41. Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: results of a double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1826-31.
42. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al for the BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; **377**: 721-731
43. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus, In: Wallace DJ, Hahn BH. Editors. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2007:992-1038.
44. Huong D Le T, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufile H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60:599-604
45. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17; 416-420
46. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE). Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205
47. Ostensen, M, Khamashta, M, Lockshin, M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 209-227.
48. Dhar JP, Sokol RJ. Lupus and pregnancy: Complex yet manageable. *Clinical Medicine and Research* 2006;4(4):310-321
49. Brucato, A, Frassi, M, Franceschini, F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counter immuno electrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832-1835.

50. Petri M, Kim M, Kalunian K *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550-2558
51. Tincani A, Nuzzo M, Lojacono A, Cattalini M, Meini A. *et al.* Review: Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:600-605
52. Graves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-43.
53. Harris N. Antiphospholipid antibodies. In Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. London: Mosby 1994;6, 321-6
54. Petri MA. Antiphospholipid syndrome. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation Springer. 2008:339-342
55. Sammaritano LR. Uptodate: Antiphospholipid antibodies. *J Clin Rheum* 1997;3:270-78.
56. Devine, Bridgen LM. The antiphospholipid syndrome: When does the presence of antiphospholipid antibody required therapy. *Postgrad Med* 1996;99:105-122
57. Petri M. Clinical and management aspects of the antiphospholipid antibody syndrome In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Duboi's lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins; 2007: 1262-1297
58. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4: 295-306.
59. Huizinga TWJ, Diamond B. Lupus and the central nervous system. *Lupus* 2008;17:376-379
60. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:273-297
61. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:205-212
62. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:599-608
63. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50.
64. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus a clinical and laboratory features In: Klippel JH. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 2008:303-18
65. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978;75: 371-410
66. Cervera R, Espinosa G, D'Cruz D. Systemic Lupus Erythematosus : pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis. In *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism 1st ed : 2009; 257-68
67. Dooley M A. Clinical and laboratory features of lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Duboi's lupus erythematosus*. 7th ed. Lippincott William & Wilkins. 2007; 1112-30.
68. Gabor G, Illei, James E. Balow. Kidney involvement in systemic Lupus Erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus. A companion to Rheumatology*. First Ed. 2007; 336-350
69. Houssiau.FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005;15: 43

70. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney International*. 2006; 70:1403-1412
71. British Society of Rheumatology (BSR). Vaccination in the immunocompromised person: guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. BSR; 2002, <http://www.rheumatology.org.uk/guidelines/clinicalguidelines>
72. Millet A, Decaux O, Perlat A, Grosbois B, Jeco P. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *European Journal of Internal medicine* 2009;20:236-241
73. Rosandich PA, Kelley JT, Conna DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 16:192-198
74. Kuwajerwala NK, Reddy RC, Kanthimathinathan VS, Siddiqui RA. Perioperative Medication Management. <http://emedicine.medscape.com/article/284801-overview> access at November, 25th, 2010
75. Kelly Zarnke. *Canadian Journal of General Internal Medicine*. 2007;2(4):36-8
76. Coursin DB, Wood KE: Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002, 287:236-240
77. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002, 288:862-871
78. Kelley JT, Conn DL. Perioperative management of the rheumatic disease patient. *Arthritis Foundation. Bull Rheum Dis* 2002, 51.
79. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus: prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-8.